ГЕНЕТИКА
GENETICS

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-1 **УДК 616-006**

Роль длинных некодирующих РНК в развитии и прогрессировании рака мочевого пузыря (обзор)

С.А. Мустафин[1,2], Г.Ф. Гималова[2], И.Р. Гилязова[2], В.О. Диаров[1], В.К. Шакуров[3], А.А. Измайлов[2], Э.К. Хуснутдинова[1,2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация
[3] Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер, пр-т Октября, д. 73/1, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
Автор для переписки: Э.К. Хуснутдинова (elzakh@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Рак мочевого пузыря (РМП) характеризуется высокой заболеваемостью и частотой рецидивов, что определяет необходимость поиска новых молекулярных маркеров и терапевтических мишеней. Длинные некодирующие РНК (днРНК) – ключевые регуляторы клеточных процессов, однако их роль при РМП изучена недостаточно. **Цель исследования:** Проанализировать современные данные о роли днРНК в патогенезе РМП и обсудить их потенциальное клиническое значение. **Материалы и методы:** Проведён обзор литературы в базах PubMed/MEDLINE, Google Scholar и Web of Science за 2006-2025 гг по ключевым словам, отражающим взаимосвязь днРНК с онкогенезом, РМП и молекулярными механизмами регуляции (ceRNA, эпигенетика, экзосомы). Приоритет при отборе отдавался систематическим обзорам, мета-анализам и высокоцитируемым оригинальным статьям. **Результаты:** В обзоре систематизированы данные, подтверждающие, что экспрессия днРНК при уротелиальных карциномах существенно изменена: *UCA1*, *HOTAIR*, *MALAT1*, *NEAT1*, *PVT1* выступают как онкогены, *MEG3* и *GAS5* – как супрессоры. Предложена четырёхуровневая модель регуляции: эпигенетический контроль, модуляция транскрипционных факторов, посттранскрипционная настройка и межклеточная коммуникация. Многие днРНК (*H19, MALAT1, NEAT1, HOTAIR*) плейотропны. Благодаря стабильности в биологических жидкостях днРНК рассматриваются как неинвазивные биомаркеры (*MEG3, GAS5* в моче) и мишени для терапии, в том числе для преодоления химиорезистентности (*PVT1, TUG1*). **Заключение:** днРНК – фундаментальные регуляторы

патогенеза РМП, действующие на всех уровнях клеточного гомеостаза. Их специфичность и стабильность открывают перспективы для разработки неинвазивной диагностики, прогнозирования и преодоления лекарственной устойчивости. Дальнейшие исследования будут способствовать переходу к персонализированным подходам в онкоурологии.
Ключевые слова: рак мочевого пузыря; длинные некодирующие РНК; экспрессия; патогенез

Для цитирования: Мустафин СА, Гималова ГФ, Гилязова ИР, и др. Роль длинных некодирующих РНК в развитии и прогрессировании рака мочевого пузыря (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):530-550. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-1

The role of long non-coding RNAs in the development and progression of bladder cancer (review)

Salikh A. Mustafin[1,2], Galiia F. Gimalova[2], Irina R. Gilyazova[2], Vitaly O. Diarov[1], Valery K. Shakurov[3], Adel A. Izmailov[2], Elza K. Khusnutdinova[1,2]

[1] Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia
[2] Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia
[3] Republican Clinical Oncology Dispensary,
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia
Corresponding author: Elza K. Khusnutdinova (elzakh@mail.ru)

Abstract

Background: Bladder cancer (BC) is characterized by high morbidity and recurrence rates, necessitating the search for new molecular markers and therapeutic targets. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are key regulators of cellular processes, but their role in BC remains poorly understood. **The aim of the study:** To analyze current data on the role of lncRNAs in the pathogenesis of BC and discuss their potential clinical significance. **Materials and methods:** A literature review was conducted in PubMed/MEDLINE, Google Scholar, and Web of Science for 2015-2024 using keywords reflecting the relationship between lncRNAs and oncogenesis, BC, and molecular regulatory mechanisms (ceRNA, epigenetics, exosomes). Priority was given to systematic reviews, meta-analyses, and highly cited original articles. **Results:** This review systematizes data confirming that the expression of lncRNA in urothelial carcinomas is significantly altered: *UCA1*, *HOTAIR*, *MALAT1*, *NEAT1*, and *PVT1* act as oncogenes, while *MEG3* and *GAS5* act as suppressors. A four-level regulatory model is proposed: epigenetic control, transcription factor modulation, post-transcriptional tuning, and intercellular communication. Many lncRNAs (*H19*, *MALAT1*, *NEAT1*, and *HOTAIR*) are pleiotropic. Due to their stability in biological fluids, lncRNAs are considered noninvasive biomarkers (*MEG3* and *GAS5* in urine) and targets for therapy, including for overcoming chemoresistance (*PVT1* and *TUG1*). **Conclusion:** lncRNAs are fundamental regulators of bladder cancer pathogenesis, acting at all levels of cellular homeostasis. Their specificity and stability offer

potential for developing non-invasive diagnostics, prognosis, and overcoming drug resistance. Further research will facilitate the transition to personalized approaches in urological oncology.
Keywords: bladder cancer; long non-coding RNA; expression; pathogenesis

For citation: Mustafin SA, Gimalova GF, Gilyazova IR, et al. The role of long non-coding RNAs in the development and progression of bladder cancer (review). Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):530-550. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-1

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, учитывая его высокую частоту, склонность к рецидивам и ограниченные возможности ранней диагностики. Заболевание возникает в уротелиальных клетках, выстилающих внутреннюю часть мочевого пузыря. По частоте встречаемости в мире РМП занимает 7-е место среди онкологических заболеваний у мужчин и 17-е – у женщин [1]. В России РМП занимает 9-е место по распространенности среди мужчин и 16-е – среди женщин. Заболеваемость на 100 тыс. населения составляет 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. За последние 10 лет прирост заболеваемости среди обоих полов составил 28,3 %.

Основная причина рак мочевого пузыря – это длительный контакт слизистой оболочки с канцерогенными веществами, которые выводятся с мочой, создавая уникальную и персистирующую генотоксическую нагрузку на уротелий. Главным фактором здесь выступает курение, ответственное примерно за половину всех случаев заболевания [2]. Значительный вклад вносят также профессиональные вредности и хроническое воспаление (хронические инфекции мочевых путей, мочекаменная болезнь и др.) [3].

Для улучшения диагностики, повышения выживаемости пациентов необходимо лучше понимать молекулярные механизмы, лежащие в основе опухолевой трансформации при РМП. На сегодняшний день несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении РМП, заболевание часто диагностируется на поздних стадиях, а вопросы, связанные с молекулярными механизмами его развития и прогрессирования, остаются недостаточно изученными [4].

В последние десятилетия особое внимание исследователей сосредоточено на роли некодирующих областей генома человека. Среди регуляторных некодирующих РНК особая роль уделяется микроРНК (микроРНК), длинным некодирующим РНК (днРНК) и кольцевым РНК (кРНК) [5-8]. Не обладая функцией кодирования белков, они участвуют в регуляции генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, влияют на возникновение, развитие, метастазирование заболевания, лекарственную устойчивость, а также участвуют в регуляции ключевых клеточных процессов, включая пролиферацию, апоптоз, миграцию и инвазию опухолевых клеток [9].

Многочисленные исследования показали, что днРНК участвуют в патогенезе различных типов рака, включая РМП. Они могут выступать как в роли онкогенов, так и в роли супрессоров опухолевого роста, модулируя активность сигнальных путей, связанных с канцерогенезом. Изучение днРНК открывает новые перспективы для понимания молекулярных механизмов развития заболевания, а также для разработки новых диагностических маркеров и терапевтических стратегий. Однако, несмотря на растущий интерес к этой области, многие аспекты функциональной роли днРНК в развитии и прогрессировании РМП остаются недостаточно изученными [10, 11].

Цель исследования. Анализ современных данных о роли днРНК в патогенезе рака мочевого пузыря, а также обсуждение их потенциального значения для клинической практики.

Рассмотрение молекулярных механизмов, лежащих в основе функционирования днРНК, позволит углубить понимание патогенеза РМП и способствовать разработке новых подходов к его диагностике и лечению.

Материалы и методы исследования. Для подготовки данного обзора была проведена систематизированная выборка литературы в базах данных PubMed/MEDLINE, Google Scholar и Web of Science.

Поиск осуществлялся за период с 2006 по 2025 год с акцентом на наиболее динамичный этап развития исследований в области длинных некодирующих РНК (днРНК) при уротелиальных карциномах.

Поисковый запрос строился на комбинации ключевых слов, отражающих три основных направления: онкогенез («long non-coding RNA», «lncRNA», «oncogenesis», «tumor suppressor»), нозология («bladder cancer», «urothelial carcinoma», «urinary bladder neoplasms») и молекулярные механизмы («ceRNA», «sponge», «epigenetic regulation», «chromatin remodeling», «exosome»). Применялась булева логика (AND, OR, NOT) для уточнения запросов. Приоритет отдавался систематическим обзорам и мета-анализам, обобщающим накопленные данные по конкретным днРНК (*UCA1*, *H19*, *MALAT1*, *NEAT1* и др.), оригинальным исследованиям с высоким индексом цитирования, опубликованным в профильных журналах (European Urology, Nature Reviews Urology, Oncogene, Molecular Cancer), и работам, описывающим клиническую значимость днРНК (связь с прогнозом, химиорезистентностью, диагностический потенциал в моче).

Для понимания фундаментальных принципов регуляции (эпигенетика, сплайсинг) временные рамки были расширены до начала 2000-х годов с целью включения основополагающих работ, заложивших базу современной РНК-биологии. Отбор материалов проводился в несколько итераций: на первом этапе оценивались заголовки и аннотации, на втором – полные тексты статей на предмет соответствия тематике обзора. В итоговый список вошли наиболее репрезентативные работы, позволившие построить цельную картину многоуровневого участия днРНК в патогенезе рака мочевого пузыря.

Структура и классификация длинных некодирующих РНК

Длинные некодирующие РНК (днРНК) – класс молекул РНК длиной более 200 нуклеотидов, не кодирующих белки, но играющих ключевую роль в регуляции генома, эпигенетических модификациях и клеточной дифференцировке. Согласно данным GENCODE (2023), в геноме человека идентифицировано более 100 000 днРНК, однако функционально охарактеризовано менее 1% из них. Благодаря развитию секвенирования и CRISPR-Cas9 эта область исследований стала очень актуальной и востребованной в последние 5 лет [12].

Известно, что днРНК – сложноорганизованные молекулы, которые участвуют в клеточной регуляции, но еще совсем недавно ученые рассматривали их как побочный продукт транскрипции. Также стоит отметить, что у многих днРНК наблюдается модульная структура. днРНК также характеризуются наличием огромного количества повторяющихся последовательностей, которые принимают участие в их функциях. Зачастую днРНК развиваются быстрее, чем кодирующие белок последовательности, они также специфичны для определенного типа клеток, регулируют дифференцировку, развитие клеток и другие физиологические процессы. Благодаря тому, что многие днРНК взаимодействуют с хроматин модифицирующими комплексами, транскрибируются из экхансеров, а также принимают участие в фазовом разделении ядерных доменов, существует связь между

экспрессией днРНК и пространственным контролем генов в процессе развития.

Функции днРНК определяются их способностью к пространственной конфигурации, формируя при этом стеблевые петои, более сложные третичные структуры, а также шпильки. В составе 80% всех известных днРНК есть мобильные генетические элементы (МГЭ), занимающие около 40% всей длины днРНК [13]. Благодаря такой структурной пластичности поддерживается разнообразие функций днРНК: содержат в себе регуляторные последовательности, позволяют днРНК взаимодействовать с различными участками ДНК, обеспечивают взаимодействие с другими РНК, содержащими комплементарную последовательность сходного элемента [14].

Такие структурные домены служат своеобразными «молекулярными платформами» для взаимодействия с ДНК, РНК и белками, обеспечивая рекрутирование эпигенетических комплексов, организацию ядерных доменов или аллостерическую регуляцию транскрипционных факторов. Именно эта способность преобразовывать клеточные сигналы в конкретные функциональные исходы делает днРНК центральными «игроками» в поддержании клеточного гомеостаза, а их дерегуляция – критическим фактором в развитии злокачественных новообразований, включая рак мочевого пузыря [15].

Традиционно днРНК классифицируют на конститутивные (вовлеченные в базовые процессы, такие как трансляция и сплайсинг) и регуляторные, к которым относится подавляющее большинство молекул, обсуждаемых в настоящем обзоре [16].

В зависимости от локализации относительно белок-кодирующих генов и механизмов действия выделяют несколько основных классов днРНК. Представленное разнообразие типов днРНК кратко обобщено в Таблице.

Таблица

Основные классы длинных некодирующих РНК (днРНК) [17]

Table

The main classes of long non-coding RNAs (lncRNAs) [17]

Класс	Краткое описание	Примеры
Межгенные днРНК (lincRNA)	Транскрибируются с собственных промоторов в межгенных участках. Участвуют в регуляции транскрипции и организации хроматина как в *цис*-, так и в *транс*- положении.	*MALAT1*, *HOTAIR*, *linc-UBC1*
Антисмысловые днРНК (antisense lncRNA)	Синтезируются с противоположной цепи ДНК относительно смыслового гена. Модулируют его экспрессию на уровне транскрипции, процессинга или стабильности мРНК.	*ZEB1-AS1*, *G2E3-AS1*, *TUG1* (частично)
Интронные днРНК (intronic lncRNA)	Образуются из интронов других генов и часто регулируют экспрессию своих «родительских» генов.	Некоторые изоформы *PVT1*
Энхансерные РНК (eRNA)	Транскрибируются с энхансерных регионов. Способствуют активации транскрипции, формированию промотор-энхансерных петель и рекрутированию транскрипционных комплексов.	*CCAT1-L*, *MYC*-ассоциированные eRNAs
Промотор-ассоциированные днРНК (promoter-associated lncRNA)	Регулируют доступность промоторных регионов для РНК-полимеразы и факторов транскрипции.	*PCAT1*, *DHFR*-ассоциированные транскрипты

Такое разнообразие типов отражает широкий спектр молекулярных механизмов, используемых днРНК. Благодаря способности связываться с ДНК (формируя РНК-ДНК триплексы), с белками (выступая в роли каркасов, направляющих молекул или конкурентных ингибиторов) и с другими РНК (через

комплементарное спаривание), днРНК формируют сложные регуляторные сети. Обобщённая схема биогенеза, структурной организации и основных типов взаимодействий днРНК представлена на Рисунке 1. Эти сети контролируют фундаментальные клеточные процессы - дифференцировку, пролиферацию, апоптоз и ответ на стресс, – а их нарушение лежит в основе инициации и прогрессии злокачественных новообразований.

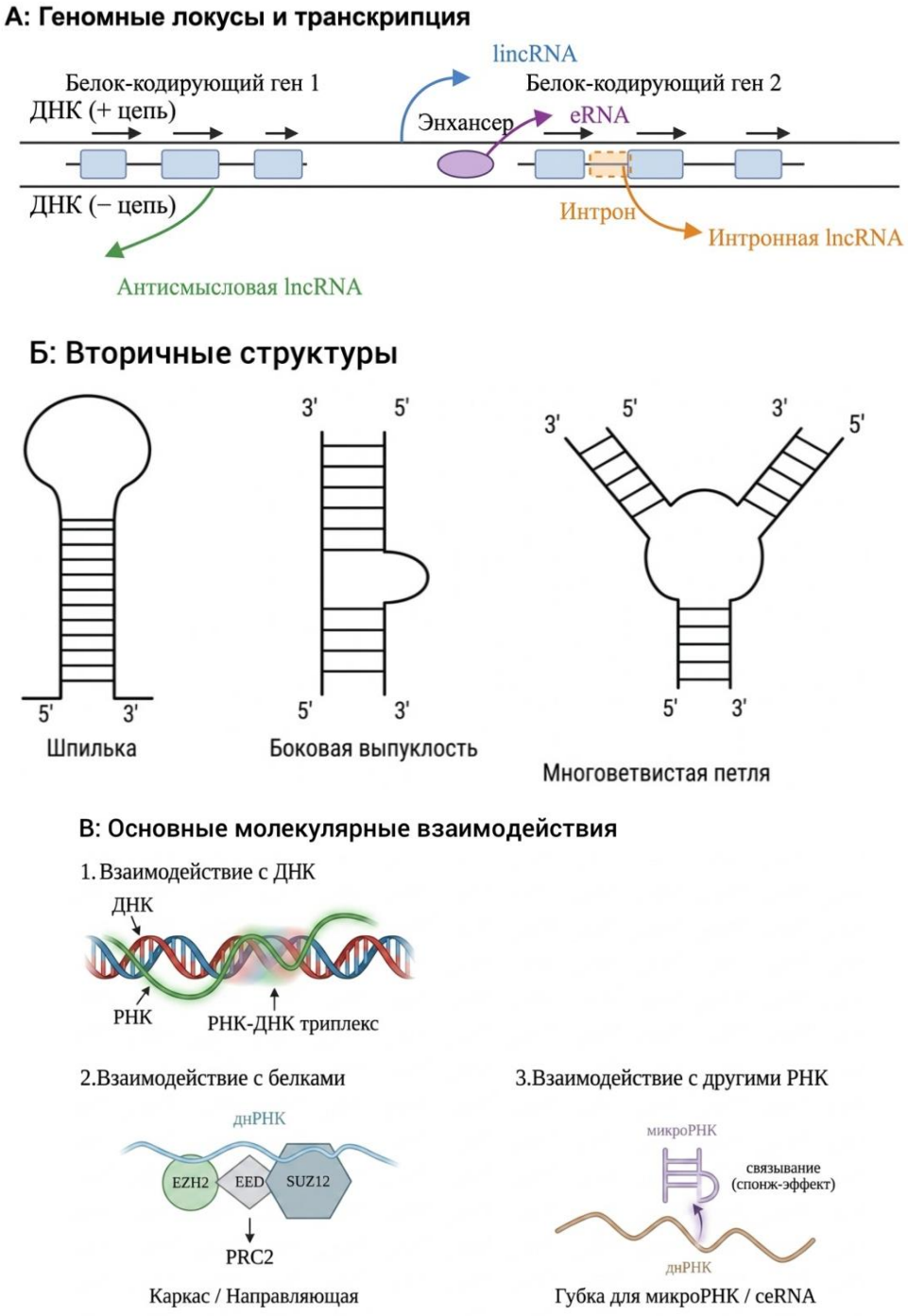


Рис. 1. Биогенез, структурная организация и основные типы молекулярных взаимодействий длинных некодирующих РНК

Fig. 1. Biogenesis, structural organization and main types of molecular interactions of long non-coding RNAs

В настоящем обзоре мы рассмотрим, как представители различных классов днРНК (среди которых наиболее изученными при раке мочевого пузыря являются *UCA1*, *H19*, *MALAT1*, *NEAT1*, *HOTAIR* и другие) реализуют свои онкогенные или супрессорные функции в рамках четырехуровневой системы регуляции [18-22].

Роль длинных некодирующих РНК в развитии рака мочевого пузыря

В современной онкогенетике днРНК перестали рассматриваться как транскрипционный «шум» и утвердились в качестве центральных регуляторов онкогенеза, формирующих сложную динамичную сеть контроля на различных эпигенетических уровнях. На первом уровне днРНК функционируют как специфичные направляющие молекулы для комплексов, модифицирующих хроматин. На втором уровне прямого транскрипционного контроля днРНК модулируют активность ключевых транскрипционных факторов, выполняя роль молекулярных «приманок» или «блокаторов». Существует также третий и четвертые уровни. Третий уровень называется посттранскрипционым. днРНК на этом уровне регулируют следующие процессы: контроль над сплайсингом, стабильностью, трансляцией мРНК. На четвертом уровне происходит регуляция межклеточной коммуникации и организация внутриклеточного пространства [23, 24].

днРНК, формирующие вторичные структуры, могут входить в состав ядерных компартментов (параспеклов). В свою очередь, параспеклы в стрессовых условиях удерживают транскрипты в ядре и участвуют в их процессинге. Экзосомальные РНК могут усиливать ангиогенез, регулировать межклеточную коммуникацию между опухолевыми клетками, создавая онкогенные сигналы, что приводит к усилению устойчивости к терапии [25].

Механизмы действия днРНК часто пересекаются с регуляторными путями, перепрограммирующимися в процессе патогенеза [26].

Роль днРНК в онкогенезе осуществляется через комплексную регуляторную сеть, в которой компоненты могут воздействовать сразу на несколько уровней клеточного контроля. Их аномальная экспрессия приводит к системному сбою, характеризующемуся эпигенетическим «запечатыванием» супрессорных программ, гиперактивацией онкогенных сигналов, реорганизацией клеточной архитектуры и формированием провоспалительного и проангиогенного микроокружения. Именно эта способность воздействовать на множество узловых точек клеточной регуляции делает днРНК фундаментальными игроками в инициации, прогрессии и метастазировании злокачественных новообразований [23, 24]. На Рисунке 2 приведены примеры роли длинных некодирующих РНК в развитии онкологических заболеваний.

Существует свыше 100 видов некодирующих РНК, участвующих в регуляции ключевых биологических процессов при онкогенезе. Согласно данным Li H-J et.al., 43 из них демонстрируют повышенную экспрессию и влияют на пролиферацию, миграцию, инвазию и клеточный цикл [27].

Рассмотрение конкретных молекулярных механизмов целесообразно выстроить в соответствии с предложенной иерархией регуляторных уровней – от наиболее фундаментальных эпигенетических событий, закладывающих патологический профиль транскрипции, до конечных эффекторных механизмов, определяющих фенотип опухолевой клетки и ее взаимодействие с микроокружением.

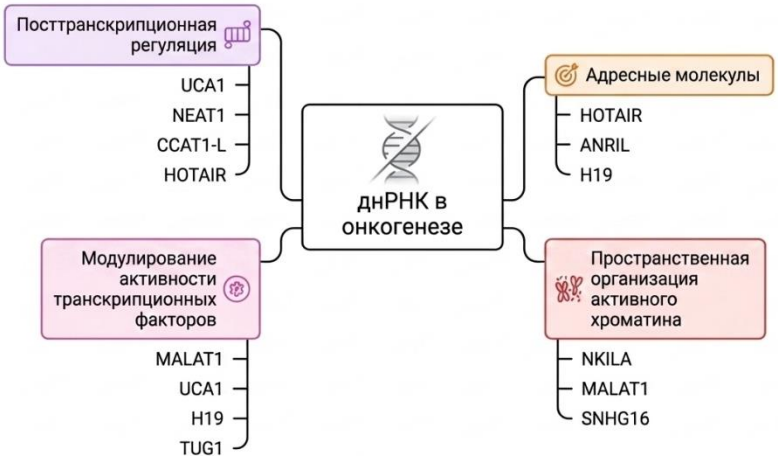


Рис. 2. Роль днРНК в развитии рака
Fig. 2. The role of lncRNA in cancer development

На первом, эпигенетическом уровне регуляции днРНК выступают в роли адресных молекул, обеспечивающих рекрутирование комплексов ремоделирования хроматина к строго определенным геномным локусам. Нарушение данной функции ведет к стойкому дисбалансу в системе «включения-выключения» генов, критическому для инициации и прогрессии уротелиальных карцином.

Классическим примером днРНК, реализующей свой онкогенный потенциал преимущественно на эпигенетическом уровне, является *HOTAIR* (HOX transcript antisense RNA) [28]. Фундаментальный механизм ее действия заключается в функционировании в качестве молекулярного каркаса: *HOTAIR* одновременно связывается с поликомб-репрессивным комплексом 2 (PRC2) и направляет его к промоторам генов-супрессоров, включая *CDKN2A* и *CDH1*. Индуцируемое таким образом триметилирование гистона H3 по лизину 27 (H3K27me3) приводит к необратимой репрессии данных генов, инициируя клеточную трансформацию и метастазирование. Помимо этой канонической эпигенетической функции, *HOTAIR* способна также участвовать в посттранскрипционной регуляции, выступая в качестве «губки» для опухоль-супрессивной *miR-205*, что дополнительно усиливает пролиферацию и инвазию. Однако именно направленное изменение ландшафта хроматина считается определяющим вкладом *HOTAIR* в патогенез уротелиальной карциномы [29].

Другим примером днРНК, реализующей репрессивную эпигенетическую программу, является *ANRIL*. Эта днРНК рекрутирует поликомб-репрессивный комплекс 1 (PRC1) к локусу гена *CDKN2A/p16INK4a*, критического регулятора клеточного старения и контроля клеточного цикла. Связывание PRC1 индуцирует убиквитинилирование гистона H2A по лизину 119 (H2AK119ub), что обеспечивает долгосрочное и стабильное репрессивное состояние хроматина, способствуя неограниченной пролиферации опухолевых клеток [27].

Сходный принцип рекрутирования поликомб-комплексов, но с участием иной эффекторной субъединицы, демонстрирует онкогенная днРНК *H19*. Эта днРНК напрямую взаимодействует с белком EZH2 (каталитическая субъединица PRC2), оказывая важное эпигенетическое воздействие. Далее происходит работа с геном *CDH1*, кодирующим E-кадгерин (белок клеточной адгезии). днРНК *H19* подводит каталитическую субъединицу PRC2 к промотору гена *CDH1*. Затем происходит триметилирование H3K27me3. В результате этих процессов экспрессия

гена *CDH1* подавляется, что позволяет опухолевым клеткам приобрести способность к инвазии, а также перейти в мезенхимальную форму (ЭМП). Также стоит уделить внимание тому, что механизмы днРНК *H19* действуют синергично. Например, ось H19/EZH2/E-кадгерин взаимодействует с механизмом дерепресии DNMT3B путем спонжирования *miR-29b*, а также с механизмом подавления p53 посредством продукции *miR-675*. Таким образом, благодаря этим механизмам наблюдается сильная корреляция высокой экспрессии днРНК *H19* с плохим течением рака мочевого пузыря [30, 31].

Существуют днРНК, которые способны изменять эпигенетику опухоли путем модулирования активности ферментов модификаций гистонов. Примером такого механизма служит *LINC00641*. Данная днРНК взаимодействует с деметилазой KDM1A, ферментом, удаляющим активирующие метки с гистонов. Направляя KDM1A к промоторным областям проонкогенных факторов или, напротив, снимая её с генов-супрессоров, *LINC00641* изменяет паттерны метилирования гистонов, что ведет к перепрограммированию транскрипционного ландшафта опухолевой клетки [27].

Принципиально иную стратегию эпигенетической регуляции демонстрируют днРНК, участвующие в пространственной организации активного хроматина. Например, днРНК *CCAT1-L* выступая архитектурным фактором, активирует ключевой онкоген *MYC*. днРНК *CCAT1-L* локализуется в ядре, способствуя образованию протяженных петель хромосом. Эти петли обеспечивают пространственное сближение энхансерных областей с промотором *MYC*. В результате чего происходит активация процесса транскрипции *MYC*, которая инициирует целый комплекс пролиферативных сигналов. Учитывая все вышеизложенное, понятно, что днРНК «первого уровня» выступают в роли репрессоров генов-супрессоров, а также обеспечивают пространственное сближение регуляторных элементов с целью усиления экспрессии онкогенов [32].

На втором уровне регуляции днРНК регулируют активность транскрипционных факторов, что, в свою очередь, позволяет клетке быстро отвечать и реагировать на онкогенные сигналы. В рамках такой системы днРНК выполняют несколько ролей: являются стерическими блокаторами или стабилизаторами онкогенных транскрипционных факторов.

Например, днРНК *NKILA* является цитоплазматическим транскриптом, который обладает одним из самых прямых механизмов воздействия. Ядерный фактор NF-kB увеличивает экспрессию данной днРНК. По литературным данным *NKILA* может связываться с NF-κB/ингибиторным белком κB (IκB), маскируя фосфорилирование IkB. В результате чего происходит блокировка ассоциированного с киназой IKK фосфорилирования IκB, а также активности NF-κB. В итоге ингибирование этого механизма способствует опухолеобразованию и бесконтрольному воспалительному ответу тканей [33].

Несколько другая картина наблюдается у днРНК (например, *MALAT1*), которые контролируют стабильность транскрипционных факторов (они контролируют специализацию и деление клеток). Роль днРНК *MALAT1* заключается в стабилизации β-катенина. β-катенин – это транскрипционный фактор, который является центральным эффектором канонического Wnt-сигнального пути. Благодаря днРНК *MALAT1* происходит подавление активности фосфорилирования β-катенина, что, в итоге, приводит к его протеасомному распаду. Помимо описанного выше механизма, *MALAT1* также модифицирует такие сигнальные пути как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа B (Akt), ядерный фактор каппа B (NF-κB) и митоген-активированная протеинкиназа

(MAPK)/внеклеточная сигнально-регулируемая киназа (ERK). Таким образом, это приводит к воздействию на онкогенез, инвазию, клеточный цикл, иммунитет, миграцию и ангиогенез. Все это подчеркивает, что днРНК *MALAT1* оказывает плейотропное воздействие в патогенезе рака мочевого пузыря [34, 35].

днРНК *SNHG16* работает примерно по такому же принципу (предотвращение распада белка). Разница заключается лишь в том, что мишенью является YAP1 (ключевой эффектор в сигнальном пути Hippo), а не β-катенин. В чем же заключается механизм воздействия днРНК *SNHG16*? Она не дает киназам, задействованным в Hippo-пути, фосфорилировать YAP1, что в дальнейшем не позволяет ему деградировать. В итоге происходит накопление YAP1, причем в активной форме. Далее происходит бесконтрольный запуск пролиферативных генов. Все это приводит к агрессивности опухоли. Также известно, что днРНК *SNHG16* участвует в изменении Wnt/β-катенин-сигналинга, а еще влияет на то, как клетки рака мочевого пузыря отвечают на химиотерапию. Все это подчеркивает то, что регуляторные сети, куда входят днРНК второго уровня, устроены довольно сложно [36].

Следующий уровень регуляции - посттранскрипционный. Именно здесь действует самая многочисленная группа днРНК. В чем заключается главный механизм этого уровня? Здесь наибольшее значение днРНК заключается в том, что они являются конкурентными эндогенными РНК, их еще называют молекулярными губками. Смысл в том, что эти днРНК выключают микроРНК, которые подавляют опухолевый рост, что приводит к тому, что эти микроРНК не могут взаимодействовать с их мРНК-мишенями. Но есть и другие механизмы. Например, существуют днРНК, которые умеют воздействовать на процессинг и стабильность транскриптов. Это происходит путем контроля такого процесса, как альтернативный сплайсинг. Также есть днРНК, которые служат источником для образования функциональных микроРНК.

Одной из наиболее изученных онкогенных днРНК при уротелиальной карциноме является *UCA1* (Urothelial Cancer Associated 1). Демонстрируя высокий уровень экспрессии в опухолевых тканях, *UCA1* выступает в роли системного регулятора, воздействуя на различные сигнальные пути через механизм ceRNA. Ключевая функция *UCA1* – подавление активности опухоль-супрессивных микроРНК. Так, связывание с *miR-143* снимает её ингибирующее влияние на сигнальный путь mTOR, приводя к его гиперактивации. Параллельно *UCA1* секвестрирует *miR-16*, что дерепрессирует мРНК глутаминазы *GLS2* и перепрограммирует метаболизм опухолевых клеток в сторону глутаминолиза [37].

Выше уже было показано, что днРНК *H19* рекрутирует каталитическую субъединицу PRC2 к промотору гена *CDH1*. Но эта днРНК также способна показывать многоуровневое воздействие, при котором происходит переплетение эпигенетических механизмов с посттранскрипционными. *H19* связывается с микроРНК *miR-29b*-3p, что приводит к активации трансляции гена *DNMT3B*, который кодирует ДНК-метилтрансферазу. В результате чего повышается экспрессия гена *DNMT3B*, а также происходит метилирование промоторной области таких генов-супрессоров, как *PTEN, RASSF1A, CDKN2A/p16*, что способствует пролиферации, малигнизации и апоптозу. Также следует отметить, что в первом экзоне днРНК *H19* располагается матрица для *miR-675*. То есть благодаря *H19* производятся *miR-675*, которые, в свою очередь, ингибируют синтез белка TP53. В результате чего возникает геномная нестабильность. Далее картина складывается следующим образом: две оси (H19/miR-29b/DNMT3B и H19/miR-675/p53), синергично взаимодействуют друг с другом. Плюс к этому добавляется эпигенетическое подавление Е-кадгерина.

В результате чего наблюдается высокая экспрессия днРНК *H19* при раке мочевого пузыря [38, 39].

Рассмотрим другие днРНК. У многих из них при уротелиальном раке срабатывает тот же принцип конкурентного связывания микроРНК. Например, Taurine Up-regulated Gene 1 – *TUG1*. Эта днРНК нарушает нормальную деятельность *mir-29c*. Как итог – через оси TUG1/HMGB1 и miR-142/ZEB2 растет пролиферация и метастазирование. Или, например, CALML3-AS1. Эта днРНК ингибирует работу *miR-4316*, что приводит к тому, что происходит усиление инвазии, активному клеточному делению и подавлению апоптоза. Но есть еще один важный момент. Транскрипционный фактор ZBTB2 контролирует экспрессию самой *CALML3-AS*. В итоге получается петля положительной обратной связи [40, 41].

Теперь рассмотрим днРНК *NEAT*, которая кроме основной задачи – формировании параспеклов, еще интенсивно участвует в посттранскрипционной регуляции. Ось NEAT/miR-410/HMGB1 – обеспечивает онкогенную активность *NEAT1* при уротиальной карциноме. *NEAT1* инактивирует и связывает опухоль-супрессивную *miR-410*, тем самым предотвращая ее взаимодействие с мРНК алармина *HMGB1*. Каскад провоспалительных и пролиферативных сигналов через рецепторы TLR4 и RAGE, запускается вследствие накопления белка HMGB1, и этот процесс далее активирует NF-kB и ERK/MARK пути, индуцируя продукцию IL-6 и TNF-a, что способствует ЭМП. Корреляция между гиперэкспрессией *NEAT1*, агрессивным течением рака мочевого пузыря и повышенным уровнем HMGB1 - подтверждается многочисленными клиническими данными [42].

Рассмотрим теперь такую днРНК, как *MALAT1*. Ей также свойственна многофункциональность. До этого мы уже говорили, что *MALAT1* способна стабилизировать β-катенин. Но у нее есть и другие не менее важные функции, регулирующие процесс онкогенеза на посттранскрипционном уровне:

- *MALAT1* может принимать на себя роль ceRNA. *MALAT1* в качестве ceRNA может связывать несколько микроРНК: подавляя активность *mir-125b*, усиливается экспрессия гена *Bcl-2* (антиапоптотический ген) и гена *MMP13* (отвечает за инвазию). Рассмотрим другой пример: через ось miR-34/cyclin D1 MALAT1 оказывает воздействие на клетки, усиливая их миграцию и пролиферацию.
- Регуляция альтернативного сплайсинга. В данном контексте на уровне ядерных спеклов происходит взаимодействие *MALAT1* с SR-белками.

Также стоит отметить, что экспрессия *MALAT1* связяна с E-кадгерином: чем больше днРНК, тем меньше белка. Также если *MALAT1* подавить, то TGF-β-индуцированный ЭМП блокируется. Отсюда следует, что *MALAT1* играет ключевую роль в онкогенезе РМП [43, 44, 45].

Помимо описанных выше хорошо изученных регуляторов, в онкогенезе уротелиальных карцином задействован целый ряд других днРНК, реализующих свои эффекты преимущественно через механизм ceRNA. *PVT1*, локализованный в онкогенном локусе 8q24 рядом с *MYC*, стимулирует миграцию и пролиферацию через взаимодействие с *miR-128* и последующую активацию VEGF-C, а также через оси miR-194-5p/BCLAF1 и miR-31/CDK1, подавляя апоптоз [46]. *BCAR4* коррелирует с продвинутыми стадиями и метастазированием, связывая *miR-644a* и повышая экспрессию онкогена *TLX1* [47]. *CASC9*, ассоциированный с плохим прогнозом, увеличивает инвазивный потенциал, регулируя экспрессию TGFβ2 и Fzd6, что способствует ЭМП. Хотя точный механизм связи с микроРНК требует уточнения, предполагается его участие в ceRNA-сетях [48]. *DANCR* способствует ЭМП, пролиферации и метастазированию, таргетируя *miR-335* и регулируя VEGF-C,

причём его уровень положительно коррелирует со стадией TNM и градацией опухоли [49]. *PCAT6* усиливает миграцию, инвазию и жизнеспособность клеток за счет связывания *miR-513a*, что ассоциировано со снижением общей выживаемости [50]. *ZEB1-AS1*, уровень которого повышен в тканях рака мочевого пузыря, нацеливается на *miR-27b*, подавляя апоптоз и ускоряя прогрессирование заболевания [35].

Таким образом, посттранскрипционный уровень регуляции представлен обширным набором днРНК, действующих преимущественно как «молекулярные губки» для опухоль-супрессивных микроРНК. Многие из них (*H19*, *NEAT1*, *MALAT1*) демонстрируют функциональную плейотропность, участвуя одновременно в нескольких регуляторных программах, что необходимо учитывать при разработке таргетных стратегий.

Четвертый уровень регуляции принципиально отличается от предыдущих тем, что эффекты днРНК реализуются здесь не через прямое взаимодействие с транскриптами или факторами, а через организацию внутриклеточного пространства и передачу сигналов между клетками. С одной стороны, днРНК выступают в роли каркасных элементов для формирования безмембранных органелл, с другой - упаковываются в экзосомы и действуют как дистантные медиаторы, перепрограммирующие микроокружение опухоли.

Как было отмечено ранее, *NEAT1* активно участвует в спонжировании *miR-410*. Однако изначально и фундаментально эта днРНК была открыта как ключевой структурный компонент ядерных параспеклов – динамических внутриядерных доменов, лишенных мембраны. Именно *NEAT1* служит каркасом, организующим сборку параспеклов в ответ на клеточный стресс. В этих доменах удерживаются и редактируются определенные мРНК, а также секвестрируются РНК-связывающие белки. При онкогенезе нарушение динамики параспеклов или гиперэкспрессия *NEAT1* может приводить к изменению стресс-ответа опухолевых клеток, повышая их устойчивость к апоптозу и химиотерапии. Таким образом, *NEAT1* демонстрирует редкий пример прямой связи между структурной организацией ядра и посттранскрипционной регуляцией, объединяя функции четвертого и третьего уровней [42]. Рассмотрим теперь такую днРНК, как *CCAT1-L*. В отличии от вышеупомянутой днРНК *NEAT1*, которая работает внутри ядра, *CCAT1-L* задействована в пространственной организации хроматина. А именно – сближает регуляторные элементы, которые располагаются далеко друг от друга. Каким образом все это происходит? Находясь в ядре, *CCAT1-L* помогает формировать длинные хромосомные петли. Именно благодаря этим петлям, расположенные далеко друг от друга энхансерные области, подтягиваются к промотору протоонкогена *MYC*. Как итог, из-за подобного трехмерного изменения хроматина в результате резкой активации *MYC* происходит запуск каскада сигналов, которые ведут к процессу пролиферации [32].

днРНК *MALAT1* также проявляет свою деятельность в специализированных ядерных доменах, но у нее несколько другая задача. Отличие в том, что она компартментализирует процесс сплайсинга, а не организует пространственную структуру хроматина. Выше уже было сказано, что днРНК *MALAT1* занимается такими процессами, как стабилизация β-катенина на транскрипционном уровне и спонжирование микроРНК. Но, помимо этого, днРНК *MALAT1* является составляющей частью доменов, которые обогащены факторами сплайсинга (ядерные спеклы). Так каким же образом она работает? днРНК *MALAT1* связывается с SR-белками, удерживая их в спеклах и регулирует их фосфорилирование. Это, в свою очередь, напрямую влияет на то,

насколько доступны эти факторы для процессинга пре-мРНК. Выходит, что *MALAT1* создает платформу для регуляции альтернативного сплайсинга онкогенных транскриптов путем обеспечения пространственной компартментализации сплайсинга. Вышесказанное демонстрирует роль третьего и четвертого уровней регуляции в посттранскрипционном контроле [34, 35].

Если описанный выше механизм реализуется внутри самой опухолевой клетки, экзосомальная днРНК позволяет опухоли перепрограммировать свое микроокружение и подготовить отдаленные ниши для метастазирования. Типичным примером является экзосомная форма *HOTAIR*. В ранних исследованиях *HOTAIR* рассматривался как стандартный пример днРНК первого уровня, которая способна рекрутировать PRC2 к промоторам супрессорных генов. Но канцерогенный потенциал этой днРНК не ограничивается только механизмами внутри клетки. Например, опухолевые клетки при раке мочевого пузыря могут секретировать *HOTAIR* как часть экзосом (внеклеточные структуры, выполняющие защитные функции, например, защищают РНК от деградирования, а также доставляют РНК в клетки-реципиенты). CD8+ Т-лимфоциты поглощают *HOTAIR*, которая является частью экзосом. Далее эта днРНК подавляет экспрессию интерферона-γ и перфорина. Это приводит к истощению эффекторных Т-клеток, что позволяет опухоли уклоняться от иммунного контроля. Этот механизм не только расширяет понимание роли *HOTAIR* в канцерогенезе, но и открывает перспективы использования экзосомальной днк-рнк в качестве диагностического маркера и мишени для иммунотерапии [51, 52].

Четвертый уровень регуляции показывает: днРНК способны намного больше, чем просто влиять на сигналы внутри клетки. Они работают и как архитекторы, которые организуют работу ядра, и как курьеры между клетками. Благодаря этому локальные клеточные события, несущие онкогенный характер, перерастают в полноценный ответ всей ткани – создается среда для прогрессирования, роста опухоли, а также метастазирования. Отсюда следует, что нельзя рассматривать такие днРНК, как отдельные компоненты. Они являются частью большой системы, которая связывает все воедино – от генов в ядре до поведения всей опухоли.

Таким образом, изучение и понимание молекулярных механизмов деятельности днРНК откроют нам возможности для использования их в качестве диагностических, прогностических маркеров заболеваний, а также позволят снизить устойчивость опухолей к лекарственной терапии.

Клинические значение днРНК при РМП.

днРНК обладают важным потенциалом в контексте диагностики и прогнозирования РМП. По уровню экспрессии днРНК (особенно в моче) можно делать выводы о прогрессировании опухоли. Особую важность при этом представляют днРНК-супрессоры, утрата которых приводит к более тяжелому течению заболевания: обнаружение в моче одновременного понижения экспрессии сразу двух днРНК, например, *MEG3* и *GAS5* уже может свидетельствовать о тяжелом течении заболевания.

Проблема в том, что современные методы диагностики рака мочевого пузыря являются инвазивными, при этом днРНК можно легко обнаружить в биологических жидкостях (моча или кровь), что открывает перспективы для использования днРНК в качестве маркеров ранней диагностики и прогнозирования течения рака мочевого пузыря [53].

Более того, днРНК напрямую влияют на устойчивость опухолевых клеток к воздействию препаратов и лекарств. Понимание механизмов этой устойчивости откроет новые возможности для лечения пациентов с РМП. Например, устойчивость к препаратам на основе платины возникает

в результате целого ряда механизмов, выработанных опухолевыми клетками:

Например, днРНК *PVT1* повышает экспрессию гена *MDR1* (*ABCB1*) [46]. Этот ген кодирует белки эффлюксного насоса – это комплекс белковых молекул, который подавляет активность лекарственных препаратов.

Другая днРНК *TUG1* помогает опухолевым клеткам рака мочевого пузыря бесконтрольно расти, формируя при этом устойчивость к лекарственным препаратам. Это происходит путем контроля экспрессии гена *CCND2* посредством регулирования *miR-194-5p* (в норме мешает расти опухоли) через белок EZH2 [54]. Таким образом, понимание механизмов химиорезистентности к препаратам откроет новые подходы к лечению РМП.

Заключение. Данная работа обобщает современные знания о значении длинных некодирующих РНК в развитии рака мочевого пузыря. В последнее годы ученые рассматривают их как ключевые регуляторы онкогенеза, которые участвуют в развитии и прогрессировании опухоли, например, одни днРНК могут усиливать развитие опухоли (*UCA1*, *HOTAIR*, *MALAT1*, *NEAT1*, *PVT1*), а другие – подавлять (*MEG3*, *GAS5*).

днРНК обладают огромным многообразием молекулярных механизмов, начиная от эпигенетического контроля путем воздействия на белки группы поликомб и модуляции активности ключевых транскрипционных факторов (молекулярные «приманки» и «блокаторы», и заканчивая контролем экспрессии генов, регуляцией альтернативного сплайсинга, а также упаковкой в экзосомы, межклеточной коммуникацией, перепрограммированием микроокружения опухоли и организацией внутриклеточного пространства. Также стоит отметь, что днРНК могут воздействовать не только на одном эпигенетическом уровне, а сразу на нескольких.

Частые рецидивы и плохие прогнозы при раке мочевого пузыря вынуждают искать новые биомаркеры заболевания. Изученные в данном обзоре механизмы, клиническое значение, а также функции днРНК показывают, что днРНК можно использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров рака мочевого пузыря. Но также стоит отметить, что прежде, чем внедрить биомаркеры днРНК в клиническую практику, нужно для начала применить их на более больших выборках, а также изучить безопасность их использования в долгосрочной перспективе.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при частичном финансировании государственного задания №125012900944–7.

Financial support

The study was carried out with partial funding from state assignment №125012900944–7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Клинические рекомендации, Рак мочевого пузыря [Электронный ресурс] [дата обращения: 17.07.2025]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo puzyrya_23.pdf?ysclid=m7egahgong453155147

2. Chung KT. The Etiology of Bladder Cancer and its Prevention. Archives of Cancer Science and Therapy. 2013;5:346-361. DOI: http://dx.doi.org/10.4172/1948-5956.1000226

3. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N and Ali A, editors. Urologic Cancers. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: https://doi.org/10.36255/exon-publications-urologic-cancers-etiology-bladder-cancer

4. Hu Q, Egranov SD, Lin C, et al. Long noncoding RNA loss in immune suppression in cancer. Pharmacology and Therapeutics. 2020;213:107591. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107591

5. Kan RL, Chen J, Sallam T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic

mechanisms in gene regulation. Trends in Genetics. 2022;38(2):182-193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.06.014

6. Wang XW, Liu CX, Chen LL, et al. RNA structure probing uncovers RNA structure-dependent biological functions. Nature Chemical Biology. 2021;17(7):755-766. DOI: https://doi.org/10.1038/s41589-021-00805-7

7. Mohapatra S, Pioppini C, Ozpolat B, et al. Non-coding RNAs regulation of macrophage polarization in cancer. Molecular Cancer. 2021;20(1):24. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-021-01313-x

8. Fang Z, Xu J, Zhang B, et al. The promising role of noncoding RNAs in cancer-associated fibroblasts: an overview of current status and future perspectives. Journal of Hematology and Oncology. 2020;13(1):154. DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-020-00988-x

9. Zhang H, Liu B, Shi X, et al. Long noncoding RNAs: Potential therapeutic targets in cardiocerebrovascular diseases. Pharmacology and Therapeutics. 2021;221:107744. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107744

10. Liu K, Gao L, Ma X, at al. Long non-coding RNAs regulate drug resistance in cancer. Molecular Cancer. 2020;19(1):54. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01162-0

11. Cheng J, Meng J, Zhu L, et al. Exosomal noncoding RNAs in Glioma: biological functions and potential clinical applications. Molecular Cancer. 2020;19(1):66. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01189-3

12. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2023;24:430-447. DOI: https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8

13. Kelley D, Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. Genome Biology. 2012;13(11):R107. DOI: https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-11-r107

14. Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. Nature. 2011;470(7333):284-288. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09701

15. Татосян КА, Зиневич ЛС, Демин ДЭ, и др. Функциональные особенности длинных некодирующих РНК, содержащих последовательности мобильных генетических элементов. Молекулярная биология. 2020;54(5):718-724. DOI: https://doi.org/10.31857/S0026898420050109

16. Blumenstiel JP. From the Cauldron of Conflict: Endogenous Gene Regulation by piRNA and Other Modes of Adaptation Enabled by Selfish Transposable Elements. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2025;164:1-12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2024.05.001

17. Yang J, Liang F, Zhang F, et al. Recent advances in the reciprocal regulation of m6A modification with non-coding RNAs and its therapeutic application in acute myeloid leukemia. Pharmacology and Therapeutics. 2024;259:108671. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108671

18. Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

19. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(12):1984-1992. DOI: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307eac

20. Zhu J, Wang S, Bai H, et al. Long non-coding RNAs in the progression and metastasis of bladder cancer: New directions in blood and urine. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2020;129:110398. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110398

21. Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of *UCA1* as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. Clinical Cancer Research. 2006;12(16):4851-4858. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0134

22. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. Cell. 2018;172(3):393-407. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011

23. Slack FJ, Chinnaiyan AM. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. Cell. 2019;179(5):1033-1055. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.017

24. Ramaiah MJ. Corrigendum to “Functions and epigenetic aspects of *miR-15/16*: Possible future cancer therapeutics” [Gene Rep. 12 (2018) 149–164]. Gene Reports. 2020;21:100857. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100857

25. Beylerli O, Musaev E, Wang C, et al. Tumor Microenvironment Dynamics: The Regulatory Influence of Long Non-coding RNAs.

Gene Expression. 2025;24(2):139-155. DOI: https://doi.org/10.14218/GE.2024.00069

26.Kim DH, Marinov GK, Pepke S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals dynamic changes in lncRNA expression during reprogramming. Cell Stem Cell. 2015;16(1):88-101. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.005

27.Li HJ, Gong X, Li ZK, et al. Role of Long Non-coding RNAs on Bladder Cancer. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:672679. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672679

28.Yu X, Wang R, Han C, et al. A Panel of Urinary Long Non-coding RNAs Differentiate Bladder Cancer from Urocystitis. Journal of Cancer. 2020;11(4):781-787. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.37006

29.Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

30.Liu C, Chen Z, Fang J, et al. *H19*-derived *miR-675* contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating p53 activation. Tumor Biology. 2016;37(1):263-270. DOI: https://doi.org/10.1007/s13277-015-3779-2

31.Sun J, Du Q, Zhao L, et al. Long non-coding RNA *H19* mediates the *miR-29b*/transforming growth factor-β1/Drosophila mothers against decapentaplegic 3 signalling pathway to promote bladder fibrosis in diabetic rats. International Urology and Nephrology. 2024;56(8):2779-2791. DOI: https://doi.org/10.1007/s11255-024-03992-z

32.Zhang C, Wang W, Lin J, et al. lncRNA CCAT1 promotes bladder cancer cell proliferation, migration and invasion. International Brazilian Journal of Urology. 2019;45(3):549-559. DOI: https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0450

33.Yang T, Li S, Liu J, et al. lncRNA-*NKILA*/NF-κB feedback loop modulates laryngeal cancer cell proliferation, invasion, and radioresistance. Cancer Medicine. 2018;7(5):2048-2063. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.1405

34.Топчиева ЛВ, Курбатова ИВ, Корнева ВА. Экспрессия длинных некодирующих РНК *MALAT1*, GAS5, *TUG1* при артериальной гипертензии. Труды Карельского научного центра РАН. 2024;7:16-27. DOI: https://doi.org/10.17076/eb1973

35.Mehmandar-Oskuie A, Jahankhani K, Rostamlou A, et al. Molecular landscape of LncRNAs in bladder cancer: From drug resistance to novel LncRNA-based therapeutic strategies. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2023;165:115242. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115242

36.Liu C, Xu P, Shao S, et al. The value of urinary exosomal lncRNA *SNHG16* as a diagnostic biomarker for bladder cancer. Molecular Biology Reports. 2023;50(10):8297-8304. DOI: https://doi.org/10.1007/s11033-023-08667-z

37.Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA *UCA1* promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway. Cancer Science. 2014;105(8):951-955. DOI: https://doi.org/10.1111/cas.12461

38.Lv M, Zhong Z, Huang M, et al. Corrigendum to «lncRNA *H19* regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by *miR-29b*-3p as competing endogenous RNA». Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2022;1869(8):119281. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119281

39.Qiu T, Xue M, Li X, et al. Comparative evaluation of long non-coding RNA-based biomarkers in the urinary sediment and urinary exosomes for non-invasive diagnosis of bladder cancer. Molecular Omics. 2022;18(10):938-947. DOI: https://doi.org/10.1039/d2mo00107a

40.Tan J, Liu B, Zhou L, et al. LncRNA *TUG1* promotes bladder cancer malignant behaviors by regulating the miR-320a/FOXQ1 axis. Cellular Signalling. 2022;91:110216. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110216

41.Lu P, Jiang Y, Xia Z. Long noncoding RNA *TUG1* decreases bladder cancer chemo-sensitivity toward doxorubicin through elevating KPNA2 expression and activating the PI3K/AKT pathway via adsorbing *miR-582-5p*. Anti-Cancer Drugs. 2023;34(1):144-154. DOI: https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001393

42.Li K, Niu L, Zhang X, et al. *NEAT1* is a therapeutic target for reversing T-cell exhaustion in bladder cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13(12):e013733. DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2025-013733

43.Song X, Guo Y, Song P, et al. Non-coding RNAs in Regulating Tumor Angiogenesis. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:751578. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.751578

44.Zhou X, Ao X, Jia Z, et al. Non-coding RNA in cancer drug resistance: Underlying mechanisms and clinical applications. Frontiers in

Oncology. 2022;12:951864. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951864

45. Toden S, Zumwalt TJ, Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer. 2021;1875(1):188491. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188491

46. Chen M, Zhang R, Lu L, et al. LncRNA *PVT1* accelerates malignant phenotypes of bladder cancer cells by modulating miR-194-5p/BCLAF1 axis as a ceRNA. Aging. 2020;12(21):22291-22312. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.202203

47. Wang X, He H, Rui W, et al. Long Non-Coding RNA BCAR4 Binds to *miR-644a* and Targets TLX1 to Promote the Progression of Bladder Cancer. OncoTargets and Therapy. 2020;13:2483-2490. DOI: https://doi.org/10.2147/ott.s232965

48. Zhan Y, Zhang L, Yu S, et al. Long non-coding RNA CASC9 promotes tumor growth and metastasis via modulating FZD6/Wnt/β-catenin signaling pathway in bladder cancer. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2020;39(1):136. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-020-01624-9

49. Ping Q, Shi Y, Yang M, et al. LncRNA DANCR regulates lymphatic metastasis of bladder cancer via the miR-335/VEGF-C axis. Translational Andrology and Urology. 2021;10(4):1743-1753. DOI: https://doi.org/10.21037/tau-21-226

50. Zhang Y, Chen L, Luo G. Long non-coding RNA PCAT6 regulates bladder cancer progression via the microRNA-143-3p/PDIA6 axis. Experimental and Therapeutic Medicine. 2021;22(3):947. DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2021.10379

51. Berrondo C, Flax J, Kucherov V, et al. Expression of the Long Non-Coding RNA *HOTAIR* Correlates with Disease Progression in Bladder Cancer and Is Contained in Bladder Cancer Patient Urinary Exosomes. PLoS ONE. 2016;11(1):e0147236. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147236

52. Abida, EL, Alhazmi BH, Alzahrani AR, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR*: A biomarker and therapeutic target in urological tumors. Pathology Research and Practice. 2024;262:155549. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155549

53. Huang C, Liao X, Jin H, et al. *MEG3*, as a Competing Endogenous RNA, Binds with *miR-27a* to Promote PHLPP2 Protein Translation and Impairs Bladder Cancer Invasion. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:51-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.014

54. Yu G, Zhou H, Yao W, et al. LncRNA *TUG1* Promotes Cisplatin Resistance by Regulating CCND2 via Epigenetically Silencing *miR-194-5p* in Bladder Cancer. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:257-271. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.017

References

1. Clinical Practice Guidelines, Bladder Cancer [Internet] [cited 2025 July 7]. Russian. Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo puzyrya_23.pdf?ysclid=m7egahgong453155147

2. Chung KT. The Etiology of Bladder Cancer and its Prevention. Archives of Cancer Science and Therapy. 2013;5:346-361. DOI: http://dx.doi.org/10.4172/1948-5956.1000226

3. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N and Ali A, editors. Urologic Cancers. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: https://doi.org/10.36255/exon-publications-urologic-cancers-etiology-bladder-cancer

4. Hu Q, Egranov SD, Lin C, et al. Long noncoding RNA loss in immune suppression in cancer. Pharmacology and Therapeutics. 2020;213:107591. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107591

5. Kan RL, Chen J, Sallam T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic mechanisms in gene regulation. Trends in Genetics. 2022;38(2):182-193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.06.014

6. Wang XW, Liu CX, Chen LL, et al. RNA structure probing uncovers RNA structure-dependent biological functions. Nature Chemical Biology. 2021;17(7):755-766. DOI: https://doi.org/10.1038/s41589-021-00805-7

7. Mohapatra S, Pioppini C, Ozpolat B, et al. Non-coding RNAs regulation of macrophage polarization in cancer. Molecular Cancer. 2021;20(1):24. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-021-01313-x

8. Fang Z, Xu J, Zhang B, et al. The promising role of noncoding RNAs in cancer-associated fibroblasts: an overview of current status and future perspectives. Journal of Hematology and Oncology. 2020;13(1):154. DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-020-00988-x

9. Zhang H, Liu B, Shi X, et al. Long noncoding RNAs: Potential therapeutic targets in

cardiocerebrovascular diseases. Pharmacology and Therapeutics. 2021;221:107744. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107744

10. Liu K, Gao L, Ma X, at al. Long non-coding RNAs regulate drug resistance in cancer. Molecular Cancer. 2020;19(1):54. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01162-0

11. Cheng J, Meng J, Zhu L, et al. Exosomal noncoding RNAs in Glioma: biological functions and potential clinical applications. Molecular Cancer. 2020;19(1):66. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01189-3

12. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2023;24:430-447. DOI: https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8

13. Kelley D, Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. Genome Biology. 2012;13(11):R107. DOI: https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-11-r107

14. Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. Nature. 2011;470(7333):284-288. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09701

15. Tatosyan KA, Zinevich LS, Demin DE, et al. Functional characteristics of long noncoding RNAs containing sequences of mobile genetic elements. Molecular biology. 2020;54(5):718-724. Russian. DOI: https://doi.org/10.31857/S0026898420050109

16. Blumenstiel JP. From the Cauldron of Conflict: Endogenous Gene Regulation by piRNA and Other Modes of Adaptation Enabled by Selfish Transposable Elements. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2025;164:1-12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2024.05.001

17. Yang J, Liang F, Zhang F, et al. Recent advances in the reciprocal regulation of m6A modification with non-coding RNAs and its therapeutic application in acute myeloid leukemia. Pharmacology and Therapeutics. 2024;259:108671. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108671

18. Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

19. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(12):1984-1992. DOI: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307eac

20. Zhu J, Wang S, Bai H, et al. Long non-coding RNAs in the progression and metastasis of bladder cancer: New directions in blood and urine. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2020;129:110398. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110398

21. Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of *UCA1* as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. Clinical Cancer Research. 2006;12(16):4851-4858. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0134

22. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. Cell. 2018;172(3):393-407. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011

23. Slack FJ, Chinnaiyan AM. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. Cell. 2019;179(5):1033-1055. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.017

24. Ramaiah MJ. Corrigendum to “Functions and epigenetic aspects of *miR-15/16*: Possible future cancer therapeutics” [Gene Rep. 12 (2018) 149–164]. Gene Reports. 2020;21:100857. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100857

25. Beylerli O, Musaev E, Wang C, et al. Tumor Microenvironment Dynamics: The Regulatory Influence of Long Non-coding RNAs. Gene Expression. 2025;24(2):139-155. DOI: https://doi.org/10.14218/GE.2024.00069

26. Kim DH, Marinov GK, Pepke S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals dynamic changes in lncRNA expression during reprogramming. Cell Stem Cell. 2015;16(1):88-101. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.005

27. Li HJ, Gong X, Li ZK, et al. Role of Long Non-coding RNAs on Bladder Cancer. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:672679. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672679

28. Yu X, Wang R, Han C, et al. A Panel of Urinary Long Non-coding RNAs Differentiate Bladder Cancer from Urocystitis. Journal of Cancer. 2020;11(4):781-787. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.37006

29. Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms

chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

30. Liu C, Chen Z, Fang J, et al. *H19*-derived *miR-675* contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating p53 activation. Tumor Biology. 2016;37(1):263-270. DOI: https://doi.org/10.1007/s13277-015-3779-2

31. Sun J, Du Q, Zhao L, et al. Long non-coding RNA *H19* mediates the *miR-29b*/transforming growth factor-β1/Drosophila mothers against decapentaplegic 3 signalling pathway to promote bladder fibrosis in diabetic rats. International Urology and Nephrology. 2024;56(8):2779-2791. DOI: https://doi.org/10.1007/s11255-024-03992-z

32. Zhang C, Wang W, Lin J, et al. lncRNA CCAT1 promotes bladder cancer cell proliferation, migration and invasion. International Brazilian Journal of Urology. 2019;45(3):549-559. DOI: https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0450

33. Yang T, Li S, Liu J, et al. lncRNA-*NKILA*/NF-κB feedback loop modulates laryngeal cancer cell proliferation, invasion, and radioresistance. Cancer Medicine. 2018;7(5):2048-2063. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.1405

34. Topchieva LV, Kurbatova IV, Korneva VA. Expression of long non-coding RNAs *MALAT1*, *GAS5*, and *TUG1* in arterial hypertension. Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences. 2024;7:16-27. Russian. DOI: https://doi.org/10.17076/eb1973

35. Mehmandar-Oskuie A, Jahankhani K, Rostamlou A, et al. Molecular landscape of LncRNAs in bladder cancer: From drug resistance to novel LncRNA-based therapeutic strategies. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2023;165:115242. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115242

36. Liu C, Xu P, Shao S, et al. The value of urinary exosomal lncRNA *SNHG16* as a diagnostic biomarker for bladder cancer. Molecular Biology Reports. 2023;50(10):8297-8304. DOI: https://doi.org/10.1007/s11033-023-08667-z

37. Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA *UCA1* promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway. Cancer Science. 2014;105(8):951-955. DOI: https://doi.org/10.1111/cas.12461

38. Lv M, Zhong Z, Huang M, et al. Corrigendum to «lncRNA *H19* regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by *miR-29b*-3p as competing endogenous RNA». Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2022;1869(8):119281. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119281

39. Qiu T, Xue M, Li X, et al. Comparative evaluation of long non-coding RNA-based biomarkers in the urinary sediment and urinary exosomes for non-invasive diagnosis of bladder cancer. Molecular Omics. 2022;18(10):938-947. DOI: https://doi.org/10.1039/d2mo00107a

40. Tan J, Liu B, Zhou L, et al. LncRNA *TUG1* promotes bladder cancer malignant behaviors by regulating the miR-320a/FOXQ1 axis. Cellular Signalling. 2022;91:110216. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110216

41. Lu P, Jiang Y, Xia Z. Long noncoding RNA *TUG1* decreases bladder cancer chemo-sensitivity toward doxorubicin through elevating KPNA2 expression and activating the PI3K/AKT pathway via adsorbing *miR-582-5p*. Anti-Cancer Drugs. 2023;34(1):144-154. DOI: https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001393

42. Li K, Niu L, Zhang X, et al. *NEAT1* is a therapeutic target for reversing T-cell exhaustion in bladder cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13(12):e013733. DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2025-013733

43. Song X, Guo Y, Song P, et al. Non-coding RNAs in Regulating Tumor Angiogenesis. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:751578. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.751578

44. Zhou X, Ao X, Jia Z, et al. Non-coding RNA in cancer drug resistance: Underlying mechanisms and clinical applications. Frontiers in Oncology. 2022;12:951864. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951864

45. Toden S, Zumwalt TJ, Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer. 2021;1875(1):188491. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188491

46. Chen M, Zhang R, Lu L, et al. LncRNA *PVT1* accelerates malignant phenotypes of bladder cancer cells by modulating miR-194-5p/BCLAF1 axis as a ceRNA. Aging. 2020;12(21):22291-22312. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.202203

47. Wang X, He H, Rui W, et al. Long Non-Coding RNA BCAR4 Binds to *miR-644a* and Targets TLX1 to Promote the Progression of Bladder Cancer. OncoTargets and Therapy.

2020;13:2483-2490. DOI: https://doi.org/10.2147/ott.s232965

48. Zhan Y, Zhang L, Yu S, et al. Long non-coding RNA CASC9 promotes tumor growth and metastasis via modulating FZD6/Wnt/β-catenin signaling pathway in bladder cancer. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2020;39(1):136. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-020-01624-9

49. Ping Q, Shi Y, Yang M, et al. LncRNA DANCR regulates lymphatic metastasis of bladder cancer via the miR-335/VEGF-C axis. Translational Andrology and Urology. 2021;10(4):1743-1753. DOI: https://doi.org/10.21037/tau-21-226

50. Zhang Y, Chen L, Luo G. Long non-coding RNA PCAT6 regulates bladder cancer progression via the microRNA-143-3p/PDIA6 axis. Experimental and Therapeutic Medicine. 2021;22(3):947. DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2021.10379

51. Berrondo C, Flax J, Kucherov V, et al. Expression of the Long Non-Coding RNA *HOTAIR* Correlates with Disease Progression in Bladder Cancer and Is Contained in Bladder Cancer Patient Urinary Exosomes. PLoS ONE. 2016;11(1):e0147236. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147236

52. Abida, EL, Alhazmi BH, Alzahrani AR, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR*: A biomarker and therapeutic target in urological tumors. Pathology Research and Practice. 2024;262:155549. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155549

53. Huang C, Liao X, Jin H, et al. *MEG3*, as a Competing Endogenous RNA, Binds with *miR-27a* to Promote PHLPP2 Protein Translation and Impairs Bladder Cancer Invasion. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:51-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.014

54. Yu G, Zhou H, Yao W, et al. LncRNA *TUG1* Promotes Cisplatin Resistance by Regulating CCND2 via Epigenetically Silencing *miR-194-5p* in Bladder Cancer. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:257-271. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.017

Статья поступила в редакцию 10 апреля 2026 г.
Поступила после доработки 26 мая 2026 г.
Принята к печати 3 июня 2026 г.

Received 10 April 2026
Revised 26 May 2026
Accepted 3 June 2026

Информация об авторах

Салих Амирович Мустафин, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: msahate66@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5146-8669.

Галия Фуатовна Гималова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института урологии и клинической онкологии, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: galiyagimalova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0779-4678.

Ирина Ришатовна Гилязова, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9499-5632.

Виталий Олегович Диаров, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: RiltiX@Yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7779-9922.

Валерий Камелевич Шакуров, врач-онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: moleculargenetics@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-4524-6765.

Адель Альбертович Измайлов, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: izmailov75@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8461-9243.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования, академик Академии Наук Республики Башкортостан, научный руководитель ФГБУН Институт биохимии и

генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; заведующий кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.

Information about the authors

Salikh A. Mustafin, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Bashkir State Medical University; Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: msahate66@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5146-8669.

Galiia F. Gimalova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics at the Institute of Urology and Clinical Oncology, Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: galiyagimalova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0779-4678.

Irina R. Gilyazova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9499-5632.

Vitaly O. Diarov, Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: RiltiX@Yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7779-9922.

Valery K. Shakurov, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: moleculargenetics@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-4524-6765.

Adel A. Izmailov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Urology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: izmailov75@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8461-9243.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Scientific Director, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS; Head of the Department of Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.