

УДК 616-006-076:575

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112229-240>

## Экспрессионные микрочипы: возможности применения в клинической онкологии

Е. П. Куликов, С. А. Мерцалов, Е. И. Шумская, Р. О. Пискунов✉

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Пискунов Роман Олегович, [Feodal123@yandex.ru](mailto:Feodal123@yandex.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Молекулярная онкология в настоящее время переживает довольно бурное развитие в связи с появлением новых технологий и модернизацией уже известных методов. Эти технологии позволяют не только обновить и уточнить понимание молекулярно-генетической природы опухолей, но и разработать новые направления терапии и способы прогнозирования течения онкологических заболеваний. Предпосылкой для этого научного направления стала расшифровка генома человека, в результате которой к настоящему времени идентифицировано и картировано большинство человеческих генов. Технология микрочипов существует с конца 1980-х годов и с тех пор быстро развивается. За короткое время биологические микрочипы превратились в самостоятельную область анализа, включающую как изучение фундаментальных проблем молекулярной биологии и молекулярной эволюции, так и практическое применение в медицине, фармакологии, судебной экспертизе.

**Цель.** Демонстрация потенциала метода микрочипового экспрессионного анализа в клинической онкологии, описание истории появления, эволюции, принципа метода и возможности применения экспрессионных микрочипов на современном этапе развития клинической онкологии.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. В обзор были включены источники, обнаруженные в поисковых системах PubMed, Google Scholar и eLibrary по запросу «expression microarrays» и «молекулярно-генетические технологии в онкологии». Всего по запросу «expression microarrays» в системе PubMed и Google Scholar найдено 126 455 результатов. После анализа источников по релевантности отобрано 37 статей. Всего по запросу «молекулярно-генетические технологии в онкологии» в системе eLibrary найдено 613 результатов, отобрано 15 статей. Таким образом, в окончательный вариант включены 49 статей.

**Заключение.** Появление технологии микрочипов ознаменовало новый этап в молекулярно-генетическом анализе. Этот метод позволяет проводить одновременный анализ сотен продуктов транскрипции, и даже всего транскриптома, что уже на сегодняшний момент в совокупности с данными о функциях опухолевых белков открывает широкие горизонты применения данной технологии в клинике. Накопленные данные позволяют видеть в данном методе широкую перспективу с точки зрения анализа экспрессионного профиля, метастатического потенциала опухолей, проводить дифференциальную диагностику между отдельными типами злокачественных неоплазий, а значит индивидуализировать подход к лечению каждого конкретного пациента. На наш взгляд анализ экспрессионного профиля — это область, перспективная для дальнейшего, еще более детального изучения и дискуссии в рамках клинической онкологии.

**Ключевые слова:** экспрессионный микрочипы; микрочиповые технологии; экспрессия генов; онкология; обзор; молекулярно-генетические методы

### Для цитирования:

Куликов Е. П., Мерцалов С. А., Шумская Е. И., Пискунов Р. О. Экспрессионные микрочипы: возможности применения в клинической онкологии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 2. С. 229–240. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023112229-240>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112229-240>

## Expression Microarrays: Possibilities of Application in Clinical Oncology

Evgeniy P. Kulikov, Sergey A. Mertsalov, Evgeniya I. Shumskaya, Roman O. Piskunov✉

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Roman O. Piskunov, [Feodal123@yandex.ru](mailto:Feodal123@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Molecular oncology is currently undergoing a fairly rapid development due to the emergence of new technologies and modernization of already known methods. These technologies allow not only to update and clarify the understanding of the molecular genetic nature of tumors, but also to develop new directions for the therapy and the course of cancer diseases. The prerequisite for this scientific direction was the decoding of the human genome, as a result of which most human genes have been identified and mapped by now. Microarray technology has been since the late 1980s and has been rapidly developing since then. In a short time, biological microarrays have evolved into an independent field of analysis, including both the study of fundamental problems of molecular biology and molecular evolution, and practical applications in medicine, pharmacology, forensic expertise.

**AIM:** To demonstrate the potential of the microarray expression assay method in clinical oncology, to describe the history of elaboration, evolution, the principle of the method and possibilities of application of expression microarrays at the current stage of clinical oncology development.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was carried out at Ryazan State Medical University. The review included sources found in PubMed, Google Scholar, and eLibrary using the query 'expression microarrays' and 'molecular genetic technologies in oncology'. A total, of 126,455 results were found for the query 'expression microarrays' in PubMed and Google Scholar. Thirty-five articles were selected, after a relativity analysis of the sources. A total, of 613 results were found in the eLibrary system for the query 'molecular genetic technology in oncology', and 15 articles were selected. Thus, 49 articles were included in the final version.

**CONCLUSION:** The advent of microarray technology marked a new stage in molecular genetic analysis. This method allows simultaneous analysis of hundreds of transcription products and even the entire transcriptome, which together with the data on functions of tumor proteins already opens wide horizons for the use of this technology in clinic. Accumulated data allow to see a wide perspective in this method in terms of analysis of expression profile, metastatic potential of tumors, differential diagnosis between different types of malignant neoplasia, and thus individualize the treatment approach for each individual patient. In our opinion, expression profile analysis is an area promising for further, even more detailed study and discussion within the framework of clinical oncology.

**Keywords:** *expression microarrays; microarray technologies; gene expression; oncology; review; molecular genetic methods*

### For citation:

Kulikov E. P., Mertsalov S. A., Shumskaya E. I., Piskunov R. O. Expression microarrays: possibilities of application in clinical oncology. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):229–240. <https://doi.org/HMJ2023112229-240>.

## Введение

В настоящее время достаточно быстрое развитие молекулярной онкологии происходит за счет появления новых технологий и модернизации уже известных методов. Эти технологии позволяют не только обновлять и уточнять представление о молекулярно-генетической природе опухолей, но и развивать новые направления для терапии и способов прогнозирования течения онкологических заболеваний [1, 2]. Предпосылкой этого научного направления стала расшифровка генома человека, в результате которой к настоящему времени идентифицировано и картировано большое количество генов человека.

Важное место среди этих методов отводится изучению экспрессионных профилей опухоли с использованием микрочипов, поскольку именно экспрессионный профиль является функционально активным отражением генетического «портрета» эукариотических клеток.

Микрочиповые технологии известны с конца 1980-х годов и с тех пор бурно развивались. Широкое применение они нашли в сфере онкогематологии, онкоурологии, прогнозировании метастатического потенциала солидных опухолей и многих других новообразований [3–5]. За короткое время биологические микрочипы выделились в самостоятельную область анализа, включающую как исследование фундаментальных проблем молекулярной биологии и молекулярной эволюции, так и практическое применение в медицине, фармакологии, судебно-медицинской экспертизе и др. В настоящее время технология биочипов привлекает относительной дешевизной и точностью результатов [6].

В данном обзоре нам хотелось бы описать историю появления, эволюцию, принцип метода и возможности применения экспрессионных микрочипов на современном этапе развития клинической онкологии, в том числе для колоректального рака (КРР), поскольку он занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в Российской Федерации и мире [7–8].

**Цель.** Демонстрация потенциала метода микрочипового экспрессионного анализа в клинической онкологии, описа-

ние истории появления, эволюции, принципа метода и возможности применения экспрессионных микрочипов на современном этапе развития клинической онкологии.

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. В обзор были включены источники, обнаруженные в поисковых системах PubMed, Google Scholar и eLibrary по запросу «expression microarrays» и «молекулярно-генетические технологии в онкологии». Всего по запросу «expression microarrays» в системе PubMed и Google Scholar найдено 126 455 результатов. После анализа источников по релевантности отобрано 35 статей. Всего по запросу «молекулярно-генетические технологии в онкологии» в системе eLibrary найдено 613 результатов, отобрано 15 статей. Таким образом, в окончательный вариант включены 49 статей.

**История и эволюция.** Условно, историю микрочипового анализа уместно считать с работы Grunstein и Hogness [9] опубликованной в 1975 г. В этом исследовании Dm-фрагмента дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *Drosophila melanogaster* был случайным образом клонирован в плазмиды *E.coli*, которые высевались на чашки Петри с агаром, покрытые нитроцеллюлозными фильтрами. Суть эксперимента заключалась в том, чтобы обнаружить эти случайные фрагменты, для чего использовали меченные изотопом зонды ДНК для быстрого скрининга тысяч колоний, чтобы идентифицировать именно те, в которых была копия искомого фрагмента, комплементарная зонду.

В 1979 г. Gergen, и др. [10] адаптировали технологию, сумев упорядочить на одном планшете до 144 зондов. Кроме того, авторам удалось усовершенствовать технологию производства таким образом, что планшеты можно было повторно использовать несколько раз. В следующие 10 лет подобные протоколы с использованием ДНК чипов на фильтрах применялись для картирования генов [11], анализа генов в образцах, где они экспрессируются по-разному [12]. В начале 1990-х годов эти процессы были автоматизированы, начали использоваться роботизированные

системы для быстрого размещения зондов ДНК [12, 13]. Параллельное накопление знаний в области обратной транскрипции, синтеза комплементарной ДНК (кДНК) и международных программ по секвенированию человеческого генома [14] и транскриптома [15, 16] подтолкнули ученых к созданию эталонных наборов ДНК и матриц ДНК на фильтрах для исследования генома человека [17].

В конце 90-х и 2000-х годах технология массивов-биочипов ДНК быстро развивалась, поскольку для решения этой задачи были созданы как новые методы производства, так и более удобное — флуоресцентное маркирование зондов, взамен радиоизотопному. Кроме того, расширение знаний о последовательностях ДНК предоставило информацию, необходимую для обеспечения возможности создания массивов — биочипов, позволяющих, например, анализировать совокупности всех транскриптов (матричных РНК) в клетке или проводить анализ изменения экспрессии генов, выявлять однонуклеотидные полиморфизмы, генотипировать [18–22]. Следует отметить, что в течение этого времени происходил постепенный переход от определения относительно длинных ДНК на биочипах к их производству с использованием олигонуклеотидов длиной в 25–60 пар оснований. Переход к олигонуклеотидам стал возможным благодаря растущему объему общедоступной информации о последовательностях ДНК. Использование олигонуклеотидов (в отличие от более длинных последовательностей) обеспечивало повышение специфичности в отношении целевой мишени связывания, поскольку олигонуклеотиды могли быть сконструированы для нацеливания на участки генов, обладающих наибольшей специфичностью [23, 24]. За это время в науке сформировались три основных типа биочипов с точки зрения химии: «Spotted arrays» или биочипы на стеклянной подложке, синтезированные *in situ* биочипы и самосборные биочипы [24–26].

**Биочипы на стеклянной подложке.** В 1996 г. Derisi, и др. опубликовали метод, где в качестве основы микрочипа высту-

пают стеклянные предметные стёкла, покрытые полилизинном. Такой способ обеспечивает прочное связывание ДНК. А с помощью штифтов с прорезями (по конструкции похожих на авторучки) появилась возможность наносить образцы ДНК сразу на несколько предметных стёкол. Так же в этом методе впервые появляется флуоресцентная детекция, которая намного чувствительнее, чем химиолюминисцентная или радиоизотопная, а также более выгодная экономически. К тому же флуоресцентное мечение позволило пометить два (или больше) образца разными цветами и когбридизировать их на одном массиве, а использование нескольких цветов дало возможность сделать технологию микрочипов более воспроизводимой [25].

**Синтезированные *in situ* микрочипы.** В 1991 г. Fodor, и др. опубликовали метод, использовавший направленный фотохимический синтез. Изначально на подложку были фиксированы начальные участки зондов с защитными фотолabileными группами, что не позволяло произойти химической реакции присоединения к ним лигандов (нуклеотидов, для построения комплементарных зондов). На первом этапе воздействовали светом на определённые участки подложки, что удаляло фотолabileные группы с них, и происходила реакция присоединения нуклеотида на этих участках. На следующем этапе свет уже прилагался к другим участкам, и вновь происходил процесс соединения уже на них. Основным преимуществом этого метода стало то, что для получения необходимого массива требовалось малое количество реактивов (4 нуклеотида и реактивы для этапа деблокировки и связывания) для построения сколько угодно сложного массива, а так же то, что ДНК зонды синтезируются прямо на массиве. Это контрастирует с технологиями микрочипов на стеклянной подложке, в которых нужно было изначально синтезировать все последовательности (будущие зонды для гибридации), которые на следующем этапе размещались на стеклянной подложке [27].

**Самосборные микрочипы.** Само-сборные массивы могут быть созданы пу-

тем нанесения набора микросфер, содержащих разнообразный набор олигонуклеотидов, на поверхность с углублениями размером чуть больше микросфер. Метод заключался в синтезе ДНК на маленьких полистироловых микросферах и размещении их на конце волоконно-оптической матрицы, в которой концы волокон были протравлены, чтобы получить лунку, которая немного больше, чем одна микросфера. Таким образом различные олигонуклеотиды ДНК будут получены на разных микросферах, а нанесение смеси этих микросфер на оптоволоконный кабель приведет к получению случайно собранного массива. После построения массива серия гибридизаций определяет, какой олигонуклеотид находится в какой позиции на каждом уникальном массиве [28].

На данный момент последние два способа, синтезированные микрочипы *in situ* и самосборные микрочипы являются наиболее успешно применяемыми из-за своей высокой воспроизводимости и экономической выгоды.

**Принцип Метода.** Сам метод микрочипового анализа основан на явлении гибридизации — соединении *in vitro* комплементарных одноцепочечных нуклеиновых кислот в одну молекулу. Из общих принципов биосинтеза в эукариотической клетки известно, что реализация генетической информации у людей происходит в несколько этапов — транскрипции и трансляции. Генетическая информация считывается с молекулы ДНК, переносится с помощью матричной РНК (мРНК) из ядра в цитоплазму. Где на рибосомах на основе триплетов мРНК начинается сборка первичной структуры белка. Таким образом, косвенно, оценивая различные мРНК, мы можем оценить продукты экспрессии генов — белки. Это помогает понять различные процессы, лежащие в основе каждого генетического нарушения, выражающегося в изменении структуры, функции или количества синтезируемых белков. Таким образом, мРНК действует как опосредованный маркер (косвенный). Для выполнения микрочипового анализа нужно преобразовать мРНК в комплимен-

тарную ДНК (кДНК), поскольку это необходимо как для этапов амплификации, так и собственно комплементарной гибридизации с чипом. После чего молекулы кДНК метят флуорохромным красителем, чаще всего это Су3 (зеленый).

Далее меченые молекулы кДНК в растворе помещают на ДНК-чипы, представляющие собой расположенные очень плотно зонды-ДНК. Зонды представляют собой заякоренные на подложке молекулы олигонуклеотиды ДНК, которые заранее созданы коммерческими фирмами под необходимый, изучаемый экспрессионный профиль или даже полный транскриптом. Затем фрагменты кДНК связываются с ДНК-зондами. Оставшиеся фрагменты кДНК смываются. Произошедшую реакцию гибридизации можно идентифицировать по флуоресцентному излучению при прохождении лазерного луча. Полученные результаты (изображения) оцифровываются и обрабатываются с помощью специальных компьютерных программ. Этот метод использования ДНК-чипов является очень быстрым, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет проводить мультиплексные исследования, вплоть до полнотранскриптомных [29].

Отметим, что с нашей точки зрения экспрессионные чипы интересны для дальнейших исследований. Поскольку ДНК-чип удобен в использовании, с его помощью предоставляется платформа для одновременного тестирования большого набора генетических образцов. Это помогает в идентификации мутаций, классификации опухолей, оценки генов-мишеней супрессоров опухолей, идентификации биомаркеров рака, поиска генов, связанных с химиорезистентностью. Например, мы можем сравнить различные паттерны уровней экспрессии генов между группой больных раком и группой здоровых пациентов и идентифицировать ген и белок, связанные с этим конкретным раком [30, 31].

Сравнительная геномная гибридизация на основе ДНК-микрочипов используется для картирования генетических аномалий в широком диапазоне опухолей, включая карциному молочной железы

[32], мочевого пузыря [33], желудка [34]. Данные экспрессии генов могут идентифицировать группы случаев со значительно разными исходами, в которых обычное гистопатологическое исследование не позволяет разделить их на подклассы.

Практическое применение в будущем включает диагностическое и прогностическое ведение пациентов. Клиницисты смогут использовать биочипы во время первых этапов клинических испытаний, чтобы подтвердить механизмы действия лекарств и оценить их эффективность и токсичность [35]. Их можно использовать для разработки новой молекулярной таксономии рака, включая кластеризацию раковых заболеваний в соответствии с прогностическими группами на основе профилей экспрессии генов [30].

**Применение в клинической онкологии.** На сегодняшний день существует несколько готовых тест-систем на основе экспрессионных чипов, позволяющих прогнозировать те или иные аспекты течения онкологических заболеваний и использовать их для индивидуализации лечебной тактики у больных с различными формами рака.

Например, микрочипы нашли свое применение в оценке прогноза пациентов с КРР II и III стадий.

Одним из пионеров в создании таких тест систем был Wang Y., и др., которые в 2004 г. на основе микрочипового анализа экспрессионного профиля 36 пациентов с КРР типа В по классификации Dukes, сообщили о 23 генах, которые могут служить фактором прогноза рецидива у данной группы пациентов. Точность (доля правильных прогнозов) составила 78%. Исход заболевания с помощью данных маркеров был предсказан у 13 из 18 пациентов с рецидивом и у 15 из 18 пациентов без рецидива, что дало отношение шансов 13 (95% ДИ, 2,6 до 65;  $p = 0,003$ ) [35].

В работе 2005 г. Barrier, и др., взяв за основу работу Wang Y., и др., анализировали возможность создания предикторов прогноза на основе экспрессионного профиля 18 пациентов (9 с рецидивом и 9 без рецидива) с II и III стадиями КРР. Оцени-

вались белковые профили опухолевой и нормальной ткани. В исследовании определили продукты 30 генов, которые экспрессировались в опухолевой и 70 генов, чьи продукты чаще были в нормальной ткани. На основе полученных данных и их сопоставления с ретроспективным наблюдением за пациентами, были сформированы предикторы прогноза на основе соответственно 30 генов, гиперэкспрессированных в опухолевой ткани (с точностью 73%) и наблюдавшихся чаще в нормальной ткани (с точностью 83%) [37].

Эти работы показали, что существуют генетические паттерны, являющиеся кандидатами для дальнейшего поиска предикторов 5-летней выживаемости. На их основе в дальнейшем была разработана коммерческая панель ColoPrint.

В 2005 г. Eschrich, и др. в результате анализа образцов, полученных от 78 пациентов с КРР II и III стадий, оценивали возможность прогнозирования 3-летней общей выживаемости на основе микрочипового анализа экспрессионного профиля. Было обнаружено 43 гена, которые с точностью в 90% прогнозировали 3-летнюю общую выживаемость у исследованных пациентов [38].

В работе 2006 г. Barrier, и др. продемонстрировали статистически значимую разницу в профиле экспрессии 30 генов у пациентов с наличием или отсутствием прогрессирования КРР II стадии с экспозицией в 5 лет. Предсказанный и фактический прогнозы (рецидив или отсутствие рецидива) сравнивались для получения трех показателей: точность (доля правильных прогнозов), чувствительность (доля правильно предсказанных рецидивов) и специфичность (доля правильно предсказанных нерезидивов). Обнаружено, что экспрессионный анализ 30 генов предсказывал прогноз для таких пациентов с точностью 80%, чувствительностью 75% и специфичностью 85%. Из 30 генов, принятых для анализа, 10 гиперэкспрессируются у пациентов, перенесших рецидив, 20 сверхэкспрессированы у пациентов, которые не рецидивировали, в том числе 10 генов, кодирующих рибосомные белки [39].

ColoPrint это панель из 38 генов, разработанная Agendia вслед за MammaPrint, для прогнозирования риска рецидива у пациентов с КРР II и III стадий. Были определены три основных молекулярных подкласса с хорошим, промежуточным и плохим прогнозом.

В публикации 2015 г. Kopetz S., и др. был проведен анализ нескольких исследований, целью которых являлось определение эффективности ColoPrint как предиктора прогноза для пациентов со II стадией КРР ( $n = 416$ ). ColoPrint сравнивали с клиническими факторами риска, описанными в Руководстве Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) 2013 для рака толстой кишки. Медиана наблюдения составила 81 месяц. Большинство пациентов (70%) не получали адъювантную химиотерапию. Риск рецидива определяли как выживаемость до первого случая рецидива или смерти от рака. В объединенном наборе данных пациентов II стадии ColoPrint определил 63% пациентов с низким риском. Число 5-летних рецидивов составило 10%, тогда как у пациентов с высоким риском (37%) частота 5-летних рецидивов было равно 21%. Это оставалось значимым в многомерной модели, которая включала количество пораженных лимфатических узлов и микросателлитную нестабильность. В подгруппе с микросателлитной стабильностью ( $n = 301$ ) ColoPrint классифицировала 59% пациентов как пациентов с низким риском: частота рецидивов за 5 лет составила в этой группе 9,9%. Для пациентов из группы высокого риска (31%) частота рецидивов составила 22,4% ( $p = 0,005$ ). Напротив, клинические факторы высокого риска NCCN не позволили различить пациентов с высоким и низким риском (15% против 13%;  $p = 0,55$ ) [40].

Так же микрочиповый анализ показал свою полезность в оценке обоснованности применения адъювантной полихимиотерапии при раке молочной железы.

В исследование MINDACT 2016 г. за авторством Cardoso F., и др. было включено 6693 женщины с раком молочной железы и тремя и менее пораженными лимфа-

тическими узлами. Целью была оценка клинической эффективности добавления MammaPrint к стандартным клинико-патологическим критериям отбора пациентов для адъювантной химиотерапии [41]. Для этого был создан микрочип для анализа экспрессии 70 генов. Пациентки были разделены на четыре группы в соответствии с их клиническим и геномным риском: низкий клинический/низкий геномный, высокий клинический/высокий геномный, высокий клинический/низкий геномный и низкий клинический/высокий геномный. Авторы показали, что использование MammaPrint позволяет снизить частоту назначения адъювантной химиотерапии пациенткам с высоким клиническим/низким геномным риском, без снижения безрецидивной 5-летней выживаемости на 46%. Эта величина соответствует 23% пациентов в общей популяции.

Также было показано, что даже при небольших опухолях ( $\leq 2$  см) MammaPrint может предсказать, у каких пациентов риск метастатического поражения выше. Mook S., и др. в своей работе доказали [42], что риск рецидива через 10 лет в группе с высоким геномным риском составил 28%, а в группе с низким геномным риском 13%. [отношение рисков, ОР]: 2,43; 95% доверительный интервал, ДИ: 1,6–3,8) [26]. Этот эффект сохранялся даже в очень маленьких опухолях pT1ab (ОР: 3,45; 95% ДИ: 1,0–11,5), таким образом, еще раз подтверждая способность MammaPrint отражать этот скрытый потенциал метастазирования.

Таким образом, MammaPrint и ColoPrint показали, что микрочиповый экспрессионный анализ является не только перспективным методом прогнозирования различных аспектов лечения и прогноза онкобольных, но и методикой полезной в клинике [43].

Помимо онкологии молочной железы и КРР, широкое применение экспрессионные микрочипы нашли в онкогематологии. В работе Alizadeh A. A., и др. [44] впервые была проведена стратификация пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДККЛ) по экспрессии генов в клетках опухоли. Использовался

экспрессионный микрочип, содержащий фрагменты ДНК генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток лимфоидного ряда. В результате этого исследования были выявлены 2 различные по молекулярной природе формы: ДККЛ из В-клеток герминативного центра (ГЦ) и ДККЛ из активированных В-клеток. При этом различные профили экспрессии генов выражали отличия в скорости пролиферации, ответе на химиотерапию и степени дифференцировки опухолевых клеток. Было известно, что при использовании одного и того же стандартного курса химиотерапии выживаемость у больных ДККЛ из В-клеток ГЦ составила 76% против 16% у больных ДККЛ из активированных В-клеток. А 5-летняя общая выживаемость без разделения на подгруппы составила 52%. Одним из предикторов прогноза при лимфомах служит международный прогностический индекс (МПИ), включающий в себя такие показатели как стадия опухолевого процесса, возраст пациента, концентрация лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, степень выраженности и количество экстранодальных очагов. В исследовании с помощью этого индекса определили группу низкого риска, а после микрочипового анализа экспрессии генов дополнительно были выделены две группы по выживаемости. Это показало независимость в прогностическом плане экспрессионного профиля и анализа на основе клинических проявлений — МПИ.

Похожие методологически работы при острых лейкозах [45–47] позволяют

сделать вывод, что анализ экспрессионного профиля на основе микрочипов позволяет успешно стратифицировать пациентов по группам, выявляемым стандартными методами, такими как иммунофенотипирование и цитогенетический анализ.

Также микрочиповый анализ зарекомендовал себя и в поиске биомаркеров течения и прогноза при немелкоклеточном раке легкого [48] и раке яичников [49].

## Заключение

Появление технологии микрочипов ознаменовало новый этап в молекулярно-генетическом анализе. Этот метод позволяет проводить одновременный анализ сотен продуктов транскрипции и даже всего транскриптома, что уже на сегодняшний момент в совокупности с данными о функциях опухолевых белков открывает широкие горизонты применения данной технологии в клинике. Накопленные данные позволяют видеть в данном методе широкую перспективу с точки зрения анализа экспрессионного профиля, метастатического потенциала опухолей, проводить дифференциальную диагностику между отдельными типами злокачественных неоплазий, а значит индивидуализировать подход к лечению каждого конкретного пациента. На наш взгляд анализ экспрессионного профиля — это область, перспективная для дальнейшего, еще более детального изучения и дискуссии в рамках клинической онкологии.

## Список источников

1. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Никифоров А.А., и др. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, № 3. С. 340–348. doi: [10.23888/HMJ201973340-348](https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348)
2. Куликов Е.П., Судаков А.И., Никифоров А.А., и др. Значение полиморфизма генов в развитии колоректального рака // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2020. Т. 28, № 2. С. 127–134. doi: [10.23888/PAVLOVJ2020282127-134](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020282127-134)
3. Суспицын Е.Н., Соколенко А.П. Научно-образовательный курс для студентов медицин-
- ских вузов и врачей «Применение молекулярных технологий нового поколения в медицинской генетике». СПб.; 2013.
4. Никитин Е.А., Судариков А.Б., Баранова А.В. Микрочипы: новый этап в развитии онкогематологии // Онкогематология. 2008. № 1–2. С. 6–12. doi: [10.17650/1818-8346-2008-0-1-2-6-12](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2008-0-1-2-6-12)
5. Брага Э.А., Жинжило Т.А., Колпаков А.В., и др. Профили экспрессии и метилирования генов при светлоклеточной карциноме почки // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 5. С. 546–557. doi: [10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557)



6. Четкин В.Р., Прокопенко Д.В., Макаров А.А., и др. Биочипы для медицинской диагностики // Российские нанотехнологии. 2006. Т. 1, № 1–2. С. 13–28.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.; 2021.
8. SEER\*Explorer: Cancer statistics Explorer Network [Internet]. Доступно по: <https://seer.cancer.gov/explorer/>. Ссылка активна на 23.06.2022.
9. Grunstein M., Hogness D.S. Colony hybridization: a method for the isolation of cloned DNAs that contain a specific gene // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1975. Vol. 72, No. 10. P. 3961–3965. doi: [10.1073/pnas.72.10.3961](https://doi.org/10.1073/pnas.72.10.3961)
10. Gergen J.P., Stern R.H., Wensink P.C. Filter replicas and permanent collections of recombinant DNA plasmids // Nucleic Acids Research. 1979. Vol. 7, No. 8. P. 2115–2136. doi: [10.1093/nar/7.8.2115](https://doi.org/10.1093/nar/7.8.2115)
11. Craig A.G., Nizetic D., Hoheisel J.D., et al. Ordering of cosmid clones covering the herpes simplex virus type I (HSV-I) genome: a test case for fingerprinting by hybridization // Nucleic Acids Research. 1990. Vol. 18, No. 9. P. 2653–2660. doi: [10.1093/nar/18.9.2653](https://doi.org/10.1093/nar/18.9.2653)
12. Crampton J., Humphries S., Woods D., et al. The isolation of cloned cDNA sequences which are differentially expressed in human lymphocytes and fibroblasts // Nucleic Acids Research. 1980. Vol. 8, No. 24. P. 6007–6017. doi: [10.1093/nar/8.24.6007](https://doi.org/10.1093/nar/8.24.6007)
13. Lennon G.G., Lehrach H. Hybridization analyses of arrayed cDNA libraries // Trends in Genetics. 1991. Vol. 7, No. 10. P. 314–317. doi: [10.1016/0168-9525\(91\)90420-u](https://doi.org/10.1016/0168-9525(91)90420-u)
14. Watson J.D., Jordan E. The Human Genome Program at the National Institutes of Health // Genomics. 1989. Vol. 5, No. 3. P. 654–656. doi: [10.1016/0888-7543\(89\)90040-2](https://doi.org/10.1016/0888-7543(89)90040-2)
15. Aaronson J.S., Eckman B., Blevins R.A., et al. Toward the development of a gene index to the human genome: an assessment of the nature of high-throughput EST sequence data // Genome Research. 1996. Vol. 6, No. 9. P. 829–845. doi: [10.1101/gr.6.9.829](https://doi.org/10.1101/gr.6.9.829)
16. Dias Neto E., Correa R.G., Verjovski-Almeida S., et al. Shotgun sequencing of the human transcriptome with ORF expressed sequence tags // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000. Vol. 97, No. 7. P. 3491–3496. doi: [10.1073/pnas.97.7.3491](https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3491)
17. Lennon G., Auffray C., Polymeropoulos M., et al. The I.M.A.G.E. Consortium: an integrated molecular analysis of genomes and their expression // Genomics. 1996. Vol. 33, No. 1. P. 151–152. doi: [10.1006/geno.1996.0177](https://doi.org/10.1006/geno.1996.0177)
18. Lockhart D.J., Dong H., Byrne M.C., et al. Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays // Nature Biotechnology. 1996. Vol. 14, No. 13. P. 1675–1680. doi: [10.1038/nbt1296-1675](https://doi.org/10.1038/nbt1296-1675)
19. Chee M., Yang R., Hubbell E., et al. Accessing genetic information with high-density DNA arrays // Science. 1996. Vol. 274, No. 5287. P. 610–614. doi: [10.1126/science.274.5287.610](https://doi.org/10.1126/science.274.5287.610)
20. Lee C.K., Klopp R.G., Weindruch R., et al. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction // Science. 1999. Vol. 285, No. 5432. P. 1390–1393. doi: [10.1126/science.285.5432.1390](https://doi.org/10.1126/science.285.5432.1390)
21. Eisen M.B., Spellman P.T., Brown P.O., et al. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998. Vol. 95, No. 25. P. 14863–14868. doi: [10.1073/pnas.95.25.14863](https://doi.org/10.1073/pnas.95.25.14863)
22. Perou C.M., Jeffrey S.S., van de Rijn M., et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999. Vol. 96, No. 16. P. 9212–9217. doi: [10.1073/pnas.96.16.9212](https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.9212)
23. Page G.P., Zakharkin S.O., Kim K., et al. Microarray analysis // Methods in Molecular Biology. 2007. Vol. 404. P. 409–430. doi: [10.1007/978-1-59745-530-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-530-5_20)
24. Bumgarner R. Overview of DNA Microarrays: Types, Applications, and Their Future // Current Protocols in Molecular Biology. 2013. Chapter 22. P. Unit 22.1. doi: [10.1002/0471142727.mb2201s101](https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101)
25. DeRisi J., Penland L., Brown P.O., et al. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer // Nature Genetics. 1996. Vol. 14, No. 4. P. 457–460. doi: [10.1038/ng1296-457](https://doi.org/10.1038/ng1296-457)
26. Pease A.C., Solas D., Sullivan E.J., et al. Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994. Vol. 91, No. 11. P. 5022–5026. doi: [10.1073/pnas.91.11.5022](https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.5022)
27. Fodor S.P., Read J.L., Pirrung M.C., et al. Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis // Science. 1991. Vol. 251, No. 4995. P. 767–773. doi: [10.1126/science.1990438](https://doi.org/10.1126/science.1990438)
28. Ferguson J.A., Steemers F.J., Walt D.R. High-density fiber-optic DNA random microsphere array // Analytical Chemistry. 2000. Vol. 72, No. 22. P. 5618–5624. doi: [10.1021/ac0008284](https://doi.org/10.1021/ac0008284)
29. Govindarajan R., Duraiyan J., Kaliyappan K., et al. Microarray and its applications // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2012. Vol. 4, Suppl. 2. P. S310–S312. doi: [10.4103/0975-7406.100283](https://doi.org/10.4103/0975-7406.100283)
30. Macgregor P.F., Squire J.A. Application of microarrays to the analysis of gene expression in cancer // Clinical Chemistry. 2002. Vol. 48, No. 8. P. 1170–1177.
31. Han B., Yang X., Zhang P., et al. DNA methylation biomarkers for nasopharyngeal carcinoma //

- PLoS One. 2020. Vol. 15, No. 4. P. e0230524. doi: [10.1371/journal.pone.0230524](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230524)
32. Solinas-Toldo S., Lampel S., Stilgenbauer S., et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances // *Genes, Chromosomes & Cancer*. 1997. Vol. 20, No. 4. P. 399–407.
  33. Veltman J.A., Fridlyand J., Pejavar S., et al. Array-based comparative genomic hybridization for genome-wide screening of DNA copy number in bladder tumors // *Cancer Research*. 2003. Vol. 63, No. 11. P. 2872–2880.
  34. Weiss M.M., Snijders A.M., Kuipers E.J., et al. Determination of amplicon boundaries at 20q13.2 in tissue samples of human gastric adenocarcinomas by high-resolution microarray comparative genomic hybridization // *Journal of Pathology*. 2003. Vol. 200, No. 3. P. 320–326. doi: [10.1002/path.1359](https://doi.org/10.1002/path.1359)
  35. Ramaswamy S., Golub T.R. DNA microarrays in clinical oncology // *Journal of Clinical Oncology*. 2002. Vol. 20, No. 7. P. 1932–1941. doi: [10.1200/JCO.2002.20.7.1932](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.7.1932)
  36. Wang Y., Jatkoe T., Zhang Y., et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. Vol. 22, No. 9. P. 1564–1571. doi: [10.1200/JCO.2004.08.186](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.186)
  37. Barrier A., Lemoine A., Boelle P.-Y., et al. Colon cancer prognosis prediction by gene expression profiling // *Oncogene*. 2005. Vol. 24, No. 40. P. 6155–6164. doi: [10.1038/sj.onc.1208984](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208984)
  38. Eschrich S., Yang I., Bloom G., et al. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23, No. 15. P. 3526–3535. doi: [10.1200/JCO.2005.00.695](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.695)
  39. Barrier A., Boelle P.Y., Roser F., et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling // *Journal of Clinical Oncology*. 2006. Vol. 24, No. 29. P. 4685–4691. doi: [10.1200/JCO.2005.05.0229](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.0229)
  40. Kopetz S., Tabernero J., Rosenberg R., et al. Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors // *Oncologist*. 2015. Vol. 20, No. 2. P. 127–133. doi: [10.1634/theoncologist.2014-0325](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0325)
  41. Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J., et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375, No. 8. P. 717–729. doi: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253)
  42. Mook S., Knauer M., Bueno-de-Mesquita J.M., et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint Signature // *Annals of Surgical Oncology*. 2010. Vol. 17, No. 5. P. 1406–1413. doi: [10.1245/s10434-009-0902-x](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0902-x)
  43. Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J., et al. Breast Cancer. Version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022. Vol. 20, No. 6. P. 691–722. doi: [10.6004/jnccn.2022.0030](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0030)
  44. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E., et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling // *Nature*. 2000. Vol. 403, No. 6769. P. 503–511. doi: [10.1038/35000501](https://doi.org/10.1038/35000501)
  45. Handschuh L., Kaźmierczak M., Milewski M.C., et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia samples from adult patients with AML-M1 and -M2 through boutique microarrays, real-time PCR and droplet digital PCR // *International Journal of Oncology*. 2018. Vol. 52, No. 3. P. 656–678. doi: [10.3892/ijo.2017.4233](https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4233)
  46. Moos P.J., Raetz E.A., Carlson M.A., et al. Identification of gene expression profiles that segregate patients with childhood leukemia // *Clinical Cancer Research*. 2002. Vol. 8, No. 10. P. 3118–3130.
  47. Paulraj P., Diamond S., Razzaqi F., et al. Pediatric acute myeloid leukemia with t(7;21)(p22;q22) // *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2019. Vol. 58, No. 8. P. 551–557. doi: [10.1002/gcc.22740](https://doi.org/10.1002/gcc.22740)
  48. Sun Q., Li X., Xu M., et al. Differential Expression and Bioinformatics Analysis of circRNA in Non-small Cell Lung Cancer // *Frontiers in Genetics*. 2020. Vol. 11. P. 586814. doi: [10.3389/fgene.2020.586814](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.586814)
  49. Dong C., Tian X., He F., et al. Integrative analysis of key candidate genes and signaling pathways in ovarian cancer by bioinformatics // *Journal of Ovarian Research*. 2021. Vol. 14, No. 1. P. 92. doi: [10.1186/s13048-021-00837-6](https://doi.org/10.1186/s13048-021-00837-6)

## References

1. Kulikov EP, Mertsalov SA, Nikiforov AA, et al. Polymorphism of XPD gene in colorectal cancer. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3): 340–8. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201973340-348](https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348)
2. Kulikov EP, Sudakov AI, Nikiforov AA, et al. Significance of gene polymorphism in development of colorectal cancer. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(2):127–34. (In Russ). doi: [10.23888/PAVLOVJ2020282127-134](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020282127-134)
3. Suspitsyn EN, Sokolenko AP. *Nauchno-obrazovatel'nyy kurs dlya studentov meditsinskikh vuzov i vrachey «Primeneniye molekulyarnykh tekhnologiy novogo pokoleniya v meditsinskoy genetike»*. Saint-Petersburg; 2013. (In Russ).
4. Nikitin YA, Sudarikov AB, Baranova AV. Microarrays: a new era in development of oncohematology. *Oncohematology*. 2008;(1–2):6–12. (In Russ). doi: [10.17650/1818-8346-2008-0-1-2-6-12](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2008-0-1-2-6-12)

5. Braga EA, Zhinzhilo TA, Kolpakov AV, et al. Expression profiles and methylation genes in clear cell renal carcinoma. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(5):546–57. (In Russ). doi: [10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557)
6. Chechetkin VR, Prokopenko DV, Makarov AA, et al. Biochips for medical diagnostics. *Rossiyskiye Nanotekhnologii*. 2006;1(1–2):13–28. (In Russ).
7. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevayemost' i smertnost')*. Moscow; 2021. (In Russ).
8. *SEER\*Explorer: Cancer statistics Explorer Network* [Internet]. Available at: <https://seer.cancer.gov/explorer/>. Accessed: 2022 June 23.
9. Grunstein M, Hogness DS. Colony hybridization: a method for the isolation of cloned DNAs that contain a specific gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(10):3961–5. doi: [10.1073/pnas.72.10.3961](https://doi.org/10.1073/pnas.72.10.3961)
10. Gergen JP, Stern RH, Wensink PC. Filter replicas and permanent collections of recombinant DNA plasmids. *Nucleic Acids Res*. 1979;7(8):2115–36. doi: [10.1093/nar/7.8.2115](https://doi.org/10.1093/nar/7.8.2115)
11. Craig AG, Nizetic D, Hoheisel JD, et al. Ordering of cosmid clones covering the herpes simplex virus type I (HSV-I) genome: a test case for fingerprinting by hybridisation. *Nucleic Acids Res*. 1990;18(9):2653–60. doi: [10.1093/nar/18.9.2653](https://doi.org/10.1093/nar/18.9.2653)
12. Crampton J, Humphries S, Woods D, et al. The isolation of cloned cDNA sequences which are differentially expressed in human lymphocytes and fibroblasts. *Nucleic Acids Res*. 1980;8(24):6007–17. doi: [10.1093/nar/8.24.6007](https://doi.org/10.1093/nar/8.24.6007)
13. Lennon GG, Lehrach H. Hybridization analyses of arrayed cDNA libraries. *Trends Genet*. 1991;7(10):314–7. doi: [10.1016/0168-9525\(91\)90420-u](https://doi.org/10.1016/0168-9525(91)90420-u)
14. Watson JD, Jordan E. The Human Genome Program at the National Institutes of Health. *Genomics*. 1989;5(3):654–6. doi: [10.1016/0888-7543\(89\)90040-2](https://doi.org/10.1016/0888-7543(89)90040-2)
15. Aaronson JS, Eckman B, Blevins RA, et al. Toward the development of a gene index to the human genome: an assessment of the nature of high-throughput EST sequence data. *Genome Res*. 1996;6(9):829–45. doi: [10.1101/gr.6.9.829](https://doi.org/10.1101/gr.6.9.829)
16. Dias Neto E, Correa RG, Verjovski-Almeida S, et al. Shotgun sequencing of the human transcriptome with ORF expressed sequence tags. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(7):3491–6. doi: [10.1073/pnas.97.7.3491](https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3491)
17. Lennon G, Auffray C, Polymeropoulos M, et al. The I.M.A.G.E. Consortium: an integrated molecular analysis of genomes and their expression. *Genomics*. 1996;33(1):151–2. doi: [10.1006/geno.1996.0177](https://doi.org/10.1006/geno.1996.0177)
18. Lockhart DJ, Dong H, Byrne MC, et al. Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol*. 1996;14(13):1675–80. doi: [10.1038/nbt1296-1675](https://doi.org/10.1038/nbt1296-1675)
19. Chee M, Yang R, Hubbell E, et al. Accessing genetic information with high-density DNA arrays. *Science*. 1996;274(5287):610–4. doi: [10.1126/science.274.5287.610](https://doi.org/10.1126/science.274.5287.610)
20. Lee CK, Klopp RG, Weindrich R, et al. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science*. 1999;285(5432):1390–3. doi: [10.1126/science.285.5432.1390](https://doi.org/10.1126/science.285.5432.1390)
21. Eisen MB, Spellman PT, Brown PO, et al. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14863–8. doi: [10.1073/pnas.95.25.14863](https://doi.org/10.1073/pnas.95.25.14863)
22. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(16):9212–7. doi: [10.1073/pnas.96.16.9212](https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.9212)
23. Page GP, Zakharkin SO, Kim K, et al. Microarray analysis. *Methods Mol Biol*. 2007;404:409–30. doi: [10.1007/978-1-59745-530-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-530-5_20)
24. Bumgarner R. Overview of DNA Microarrays: Types, Applications, and Their Future. *Curr Protoc Mol Biol*. 2013;Chapter 22:Unit 22.1. doi: [10.1002/0471142727.mb2201s101](https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101)
25. DeRisi J, Penland L, Brown PO, et al. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nat Genet*. 1996;14(4):457–60. doi: [10.1038/ng1296-457](https://doi.org/10.1038/ng1296-457)
26. Pease AC, Solas D, Sullivan EJ, et al. Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(11):5022–6. doi: [10.1073/pnas.91.11.5022](https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.5022)
27. Fodor SP, Read JL, Pirrung MC, et al. Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science*. 1991;251(4995):767–73. doi: [10.1126/science.1990438](https://doi.org/10.1126/science.1990438)
28. Ferguson JA, Steemers FJ, Walt DR. High-density fiber-optic DNA random microsphere array. *Anal Chem*. 2000;72(22):5618–24. doi: [10.1021/ac0008284](https://doi.org/10.1021/ac0008284)
29. Govindarajan R, Duraiyan J, Kaliyappan K, et al. Microarray and its applications. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(Suppl 2):S310–2. doi: [10.4103/0975-7406.100283](https://doi.org/10.4103/0975-7406.100283)
30. Macgregor PF, Squire JA. Application of microarrays to the analysis of gene expression in cancer. *Clin Chem*. 2002;48(8):1170–7.
31. Han B, Yang X, Zhang P, et al. DNA methylation biomarkers for nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230524. doi: [10.1371/journal.pone.0230524](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230524)
32. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997;20(4):399–407.
33. Veltman JA, Fridlyand J, Pejavar S, et al. Array-based comparative genomic hybridization for genome-wide screening of DNA copy number in bladder tumors. *Cancer Res*. 2003;63(11):2872–80.
34. Weiss MM, Snijders AM, Kuipers EJ, et al. Determination of amplicon boundaries at 20q13.2 in tissue samples of human gastric adenocarcinomas by high-resolution microarray comparative genomic

- hybridization. *J Pathol.* 2003;200(3):320–6. doi: [10.1002/path.1359](https://doi.org/10.1002/path.1359)
35. Ramaswamy S, Golub TR. DNA microarrays in clinical oncology. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1932–41. doi: [10.1200/JCO.2002.20.7.1932](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.7.1932)
36. Wang Y, Jatko T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9):1564–71. doi: [10.1200/JCO.2004.08.186](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.186)
37. Barrier A, Lemoine A, Boelle P-Y, et al. Colon cancer prognosis prediction by gene expression profiling. *Oncogene.* 2005;24(40):6155–64. doi: [10.1038/sj.onc.1208984](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208984)
38. Eschrich S, Yang I, Bloom G, et al. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3526–35. doi: [10.1200/JCO.2005.00.695](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.695)
39. Barrier A, Boelle PY, Roser F, et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4685–91. doi: [10.1200/JCO.2005.05.0229](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.0229)
40. Kopetz S, Taberero J, Rosenberg R, et al. Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. *Oncologist.* 2015;20(2):127–33. doi: [10.1634/theoncologist.2014-0325](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0325)
41. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(8):717–29. doi: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253)
42. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint Signature. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1406–13. doi: [10.1245/s10434-009-0902-x](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0902-x)
43. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer. Version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):691–722. doi: [10.6004/jncn.2022.0030](https://doi.org/10.6004/jncn.2022.0030)
44. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000; 403(6769):503–11. doi: [10.1038/35000501](https://doi.org/10.1038/35000501)
45. Handschuh L, Kaźmierczak M, Milewski MC, et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia samples from adult patients with AML-M1 and -M2 through boutique microarrays, real-time PCR and droplet digital PCR. *Int J Oncol.* 2018;52(3):656–78. doi: [10.3892/ijo.2017.4233](https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4233)
46. Moos PJ, Raetz EA, Carlson MA, et al. Identification of gene expression profiles that segregate patients with childhood leukemia. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3118–30.
47. Paulraj P, Diamond S, Razzaqi F, et al. Pediatric acute myeloid leukemia with t(7;21)(p22;q22). *Genes Chromosomes Cancer.* 2019;58(8):551–7. doi: [10.1002/gcc.22740](https://doi.org/10.1002/gcc.22740)
48. Sun Q, Li X, Xu M, et al. Differential Expression and Bioinformatics Analysis of circRNA in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Genet.* 2020; 11:586814. doi: [10.3389/fgene.2020.586814](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.586814)
49. Dong C, Tian X, He F, et al. Integrative analysis of key candidate genes and signaling pathways in ovarian cancer by bioinformatics. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):92. doi: [10.1186/s13048-021-00837-6](https://doi.org/10.1186/s13048-021-00837-6)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### Информация об авторе:

Куликов Евгений Петрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, SPIN-код: 8925-0210, <https://orcid.org/0000-0003-4926-6646>, e-mail: [e.kulikov@rzgmu.ru](mailto:e.kulikov@rzgmu.ru)

Мерцалов Сергей Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, SPIN-код: 3925-4546, <https://orcid.org/0000-0002-8804-3034>, e-mail: [mrst16rzn@yandex.ru](mailto:mrst16rzn@yandex.ru)

Шумская Евгения Игоревна — ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, SPIN-код: 3047-7723, <https://orcid.org/0009-0002-7223-6058>, e-mail: [shumskaya.ev@yandex.ru](mailto:shumskaya.ev@yandex.ru)

✉ Пискунов Роман Олегович — ординатор кафедры онкологии, <https://orcid.org/0000-0003-3238-3192>, e-mail: [Feodal123@yandex.ru](mailto:Feodal123@yandex.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

### Information about the author:

Evgeniy P. Kulikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, SPIN-код: 8925-0210, <https://orcid.org/0000-0003-4926-6646>, e-mail: [e.kulikov@rzgmu.ru](mailto:e.kulikov@rzgmu.ru)

Sergey A. Mertsalov — MD, Cand. Sci. (Med.), SPIN-код: 3925-4546, <https://orcid.org/0000-0002-8804-3034>, e-mail: [mrst16rzn@yandex.ru](mailto:mrst16rzn@yandex.ru)

Evgeniya I. Shumskaya — Assistant of the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, SPIN-код: 3047-7723, <https://orcid.org/0009-0002-7223-6058>, e-mail: [shumskaya.ev@yandex.ru](mailto:shumskaya.ev@yandex.ru)

✉ Roman O. Piskunov — Resident of the Department of Oncology, <https://orcid.org/0000-0003-3238-3192>, e-mail: [Feodal123@yandex.ru](mailto:Feodal123@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.