

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ (обзор литературы)

К.С. БРИГИДА¹, <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>,
 А.С. ХИКМАТУЛЛАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>,
 А.К. БАЙЖАНОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-2734-4976>,
 Х.О. КАЮМОВ¹, <https://orcid.org/0009-0004-6873-3056>,
 М.А. АБДУКАДЫРОВА¹, <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>,
 М.Э. ХОДЖАЕВА², <https://orcid.org/0000-0001-7850-8603>

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Республика Узбекистан,

²Ташкентская медицинская Академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной формой первичного рака печени, составляя от 75% до 85% всех случаев рака печени. Основными причинами ГЦК являются хронические заболевания печени и цирроз, часто вызванные вирусами гепатита В и С. Раннее выявление ГЦК имеет решающее значение для улучшения выживаемости пациентов, но традиционные методы диагностики, такие как определение АФП, обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью.

Цель исследования. Анализ современных биомаркеров, применяемых в диагностике ГЦК.

Материал и методы. Исследование включало анализ современных биомаркеров для диагностики ГЦК, включая внеклеточные везикулы (ВВ), метаболомные биомаркеры, микроРНК (miRNA), длинные некодирующие РНК (lncRNA) и циркулирующую опухолевую ДНК (цо ДНК). Были рассмотрены 42 статьи, опубликованные с 2001 по 2024 годы, с использованием ключевых терминов, связанных с биомаркерами ГЦК.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что ВВ-содержащие РНК в комбинации с АФП демонстрируют высокую диагностическую точность для ГЦК. miRNA-122, miR-21 и miR-221 также продемонстрировали диагностический потенциал. lncRNAs, такие как HULC и UCA1, показали перспективные результаты в качестве диагностических маркеров. Анализ цоДНК, особенно паттернов метилирования, представляет собой неинвазивный метод выявления генетических и эпигенетических изменений, связанных с ГЦК. Тесты Helioliver и Oncoguard Liver продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в выявлении ранней стадии ГЦК.

Выводы. Прогресс в изучении описанных в статье онкомаркеров и диагностических алгоритмов демонстрирует их превосходство над традиционными методами в ранней диагностике ГЦК. Однако их клиническая значимость требует дальнейшей валидации с учетом гетерогенности ГЦК и влияния сопутствующих заболеваний. Успешное внедрение этих методов может стать прорывом в снижении смертности от ГЦК, особенно в регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов.

Ключевые слова: ГЦК, биомаркеры, внеклеточные везикулы, микроРНК, длинные некодирующие РНК, циркулирующая опухолевая ДНК, метилирование ДНК, альфа-фетопrotein, ВВ, ВГС.

Для цитирования: Бригида К.С., Хикматуллаева А.С., Байжанов А.К., Каюмов Х.О., Абдукадырова М.А., Ходжаева М.Э. Современные биомаркеры в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2025;1(241):20-26. doi: 10.31082/1728-452X-2025-241-1-20-26

Т У Ж Ы Р Ы М

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫ КАРЦИНОМА ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ ЗАМАНАУИ БИОМАРКЕРЛЕР (әдебиеттерге шолу)

К.С. БРИГИДА¹, <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>,
 А.С. ХИКМАТУЛЛАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>,
 А.К. БАЙЖАНОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-2734-4976>,
 Х.О. КАЮМОВ¹, <https://orcid.org/0009-0004-6873-3056>,
 М.А. АБДУКАДЫРОВА¹, <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>,
 М.Э. ХОДЖАЕВА², <https://orcid.org/0000-0001-7850-8603>

¹Эпидемиология, микробиология, инфекциялық және паразиттік аурулар республикалық мамандандырылған ғылыми-практикалық медициналық орталығының вирусология ғылыми-зерттеу институты, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы,

²Ташкент медициналық Академиясы, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы

Контакты: Бригида Крестина Степановна, PhD, заведующая отделом исследований гепатитов, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: brigidakrestina@gmail.com

Contacts: Brigida Krestina Stepanovna, PhD, Head of the Hepatitis Research Department, Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: brigidakrestina@gmail.com

Поступила: 14.03.2025
 Принята: 27.03.2025

Кіріспе. Гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) бауырдың бастапқы қатерлі ісігінің ең көп таралған түрі болып табылады және бауыр ісігінің барлық жағдайларының 75%-дан 85% – на дейінгі бөлігін құрайды. ГЦК-нің негізгі себептері созылмалы бауыр аурулары мен цирроз, оларды көбінесе В және С гепатиті вирустары тудырады. ГЦК-ны ерте анықтау пациенттердің өміршеңдігін жақсарту үшін шешуші маңызы бар, бірақ АФП анықтау сияқты дәстүрлі диагностикалық әдістерге шектеулі сезімталдық пен ерекшелік тән.

Зерттеудің мақсаты. ГЦК диагностикасында қолданылатын заманауи биомаркерлерді талдау.

Материал және әдістері. Зерттеуге ГЦК диагностикасы үшін заманауи биомаркерлер анализі алынды, оның ішінде жасушадан тыс везикулдар (BV), метаболомдық биомаркерлер, микроРНК (miRNA), ұзақ кодталмаған РНК (lncRNA) және айналымдағы ісік ДНК (ДНК) болды. ГЦК биомаркерлеріне қатысты негізгі терминдерді қолдана отырып, 2001 жылдан 2024 жылға дейін жарияланған 42 мақала қаралды.

Нәтижелері және талқылау. Зерттеулер көрсеткендей, АФП-пен комбинацияда құрамында BV бар РНК ГЦК үшін жоғары диагностикалық дәлдікті көрсетеді. miRNA-122, miR-21 және miR-221 де диагностикалық әлеуетті көрсетті. HULC және UCA1 сияқты lncRNAs диагностикалық маркерлер ретінде перспективалы нәтижелер көрсетті. цоДНК анализі, әсіресе метилдендіру паттерндері ГЦК-ға байланысты генетикалық және эпигенетикалық өзгерістерді анықтаудың инвазивті емес әдісі болып табылады. Helioliver және Oncoguard liver сынақтары ГЦК ерте кезеңін анықтауда жоғары сезімталдық пен ерекшелікті көрсетті.

Қорытынды. Мақалада көрсетілген онкомаркерлер мен диагностикалық алгоритмдерді зерттеудегі прогресс олардың ГЦК ерте диагностикалаудағы дәстүрлі әдістерден артықшылығын көрсетеді. Алайда, олардың клиникалық маңыздылығы ГЦК гетерогенділігі мен ілеспе аурулардың әсерін ескере отырып, одан әрі тексеруді қажет етеді. Бұл әдістерді сәтті енгізу, әсіресе вирустық гепатиттер қатты таралған аймақтарда қолдану ГЦК-ден болатын өлім-жітімді төмендетудегі серпіліс болуы мүмкін.

Негізгі сөздер: ГЦК, биомаркерлер, жасушадан тыс везикулдар, микроРНК, ұзақ кодталмаған РНК, айналымдағы ісікті ДНК, ДНК-ның метилденуі, альфа-фетопротейн, ВГВ, ВГС.

Дәйексөз үшін: Бригида К.С., Хикматуллаева А.С., Байжанов А.К., Каюмов Х.О., Абдукадырова М.А., Ходжаева М.Э. Гепатоцеллюлярлы карцинома диагностикасындағы заманауи биомаркерлер (әдебиеттерге шолу) // Медицина (Алматы). 2025;1(241):20-26. doi: 10.31082/1728-452X-2025-241-1-20-26

S U M M A R Y

MODERN BIOMARKERS IN THE DIAGNOSTICS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA (literature review)

KS BRIGIDA¹, <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>,
AS KHIKMATULLAEVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>,
KhO KAYMOV¹, <https://orcid.org/0009-0004-6873-3056>,
AK BAIJANOV¹, <https://orcid.org/0000-0002-2734-4976>,
MA ABDUKADIROVA¹, <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>,
ME KHODJAEVA², <https://orcid.org/0000-0001-7850-8603>

¹Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan,

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Introduction. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver cancer, accounting for 75% to 85% of all liver cancer cases. The main causes of HCC are chronic liver disease and cirrhosis, often caused by hepatitis B and C viruses. Early detection of HCC is critical to improve patient survival, but traditional diagnostic methods such as AFP determination have limited sensitivity and specificity.

The aim of the study is to analyze modern biomarkers used in the diagnosis of HCC.

Material and methods. The study included an analysis of modern biomarkers for the diagnosis of HCC, including extracellular vesicles (EVs), metabolomic biomarkers, microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs), and circulating tumor DNA (ctDNA). Forty-two articles published from 2001 to 2024 were reviewed using key terms related to HCC biomarkers.

Results and discussion. Studies have shown that BV-containing RNAs, in combination with AFP, demonstrate high diagnostic accuracy for HCC. miRNA-122, miR-21, and miR-221 also demonstrated diagnostic potential. lncRNAs such as HULC and UCA1 showed promising results as diagnostic markers. Analysis of ctDNA, especially methylation patterns, is a non-invasive method for detecting genetic and epigenetic changes associated with HCC. Helioliver and Oncoguard Liver tests demonstrated high sensitivity and specificity in detecting early stage HCC.

Conclusion. Progress in the study of tumor markers and diagnostic algorithms described in the article demonstrates their superiority over traditional methods in the early diagnosis of HCC. However, their clinical significance requires further validation taking into account the heterogeneity of HCC and the impact of comorbidities. Successful implementation of these methods could be a breakthrough in reducing mortality from HCC, especially in regions with a high prevalence of viral hepatitis.

Key words: HCC, biomarkers, extracellular vesicles, microRNAs, long non-coding RNAs, circulating tumor DNA, DNA methylation, alpha-fetoprotein, HBV, HCV.

For reference: Brigida KS, Khikmatullaeva AS, Kaymov KhO, Baijanov AK, Abdukadirova MA, Khodjaeva ME. Modern biomarkers in the diagnostics of hepatocellular carcinoma (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2025;1(241):20-26. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2025-241-1-20-26

Введение. В 2022 году мировая статистика зафиксировала свыше 860 000 новых случаев рака печени, что выдвинуло этот вид онкологических заболеваний на шестое место по распространенности. К сожалению, почти 760 000 человек скончались от рака печени, что сделало его третьей ведущей причиной смерти от рака, ответственной за 7,8% всех случаев смерти, связанных с онкологией [1]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) - наиболее распространенная форма первичного рака печени - составляет от 75% до 85% всех случаев рака печени [2]. В большинстве случаев ГЦК развивается на фоне хронических заболеваний печени и цирроза. Основными причинами таких заболеваний являются инфекции, вызванные вирусом гепатита В (HBV) и вирусом гепатита С (HCV), злоупотребление алкоголем, приводящее к алкогольной болезни печени, а также метаболически ассоциированная жировая болезнь печени [3]. Приблизительно 55% случаев ГЦК связаны с HBV, в то время как на долю HCV приходится около 21% [4]. Длительные воспалительные процессы в печени приводят к фиброзу и, в конечном итоге, к циррозу, что создает благоприятные условия для развития ГЦК [5]. Согласно имеющимся данным, HBV и HCV продолжают оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения в Узбекистане. В 2019 году в Ташкенте была инициирована пилотная программа по элиминации гепатита, нацеленная на широкомасштабное тестирование и лечение населения. Предварительные результаты этой программы выявили, что среди обследованных лиц 4,4% имели положительный результат на HBsAg, а 4,3% - на антитела к HCV [6]. Эти показатели подтверждают значительную распространенность данных инфекций в стране. Высокая распространенность этих инфекций в Узбекистане подчеркивает острую необходимость внедрения эффективных стратегий ранней диагностики и лечения ГЦК. В связи с этим в стране предпринимаются усилия по совершенствованию мер противодействия распространению вирусных гепатитов. Это включает в себя увеличение охвата скрининговыми обследованиями для раннего выявления HBV и HCV, а также создание единого электронного реестра хронических вирусных заболеваний печени. Эти меры направлены на своевременное выявление факторов риска, поскольку в конечном итоге это может привести к развитию ГЦК. Стадия диагностики ГЦК имеет высокую степень прогнозирования общей смертности. Пациенты на ранней стадии имеют право на лечебную терапию, включая резекцию, абляционную терапию и трансплантацию печени, тогда как пациенты на поздней стадии, как правило, имеют право только на паллиативную системную терапию с субоптимальными показателями ответа. В результате 5-летняя выживаемость превышает 70% у пациентов с ранней стадией

ГЦК, тогда как на поздних стадиях она составляет менее 5% [7, 8]. К сожалению, ранние стадии ГЦК часто протекают бессимптомно, что приводит к поздней диагностике заболевания. Отсутствие эффективных скрининговых тестов усугубляет эту проблему. В результате большинство случаев ГЦК диагностируются на поздних стадиях, когда лечение менее эффективно [9-11]. Это подчеркивает острую необходимость в разработке новых стратегий для раннего выявления ГЦК.

Таким образом, разработка эффективных методов скрининга для раннего выявления ГЦК остается одной из ключевых задач современной медицины. Учитывая высокую смертность от этого заболевания и его связь с хроническими заболеваниями печени, внедрение новых технологий диагностики, в частности поиск новых биомаркеров, имеет решающее значение для улучшения выживаемости пациентов.

Целью данного исследования является анализ современных биомаркеров, применяемых в диагностике ГЦК, включая внеклеточные везикулы, метаболомные биомаркеры, микроРНК, длинные некодирующие РНК и циркулирующую опухолевую ДНК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе изучения литературных данных был проведен поиск в базах данных Web of Science и PubMed. В процессе исследования были рассмотрены 42 статьи, опубликованные с 2001 по 2024 годы, с использованием следующих ключевых терминов: «ГЦК», «биомаркеры», «внеклеточные везикулы», «метаболические маркеры», «микроРНК», «длинные некодирующие РНК», «циркулирующая опухолевая ДНК», «метилование ДНК», «альфа-фетопротеин», «ВГВ», «ВГС». Основным условием включения были исследования, основанные на изучении «биомаркеров», включая метаанализы, оригинальные исследования, ретроспективные и когортные исследования. Критериями исключения были статьи, не соответствующие поисковым терминам или не содержащие актуальной информации о биомаркерах ГЦК, а также статьи без доступа к полному тексту или с неполными данными. Данные материалы были исключены из рассмотрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внеклеточные везикулы (ВВ)

ВВ обладают уникальной способностью защищать различные типы РНК от деградации благодаря наличию липидного слоя. Многочисленные исследования подтверждают потенциал сывороточных ВВ-содержащих РНК в качестве биомаркеров для скрининга ГЦК [12, 13]. В одном из исследований сравнивались сывороточные уровни маркеров ВВ ENSG00000258332.1 и LINC00635

у пациентов с ГЦК, хроническим HBV и здоровых лиц. Результаты показали повышенные уровни этих маркеров у пациентов с ГЦК и их снижение после хирургического вмешательства. Комбинация ENSG00000258332.1, LINC00635 и АФП продемонстрировала высокую диагностическую точность с AUROC 0,894, чувствительностью 83,6% и специфичностью 87,7%. Индивидуально ENSG00000258332.1 и LINC00635 показали AUROC 0,719 и 0,750 соответственно для дифференциации ГЦК от хронического HBV [14]. Другое исследование, использовавшее глубокое секвенирование для анализа профилей сывороточных BV miRNA, выявило, что BV miRNA-148a имеет AUROC 0,891 для дифференциации ГЦК от цирроза печени, в то время как АФП показал AUROC 0,712. Комбинация BV miR-122, miR-148a и АФП улучшила AUROC до 0,931, что делает ее эффективной для дифференциации ранней ГЦК от цирроза печени. Среди этих маркеров miR-122 продемонстрировал особую эффективность в дифференциации ГЦК от здоровых контролей с AUROC 0,990 [15]. Исследования также показали, что гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин H1 сыворотки BV, LINC00161 и miRNA224 эффективно дифференцируют пациентов с ГЦК и здоровых людей, демонстрируя значения AUROC 0,865, 0,794 и 0,91, соответственно [16-18]. LINC00853, присутствующий в BV, был обнаружен у 97% пациентов с ранней стадией ГЦК, имевших отрицательные тесты на АФП, и у 67% пациентов с положительными тестами на АФП. Уровни экспрессии LINC00853 и miR-10b-5p были повышены в тканях ГЦК и внеклеточных BV. Соответствующие значения AUROC составили 0,96 и 0,94 для обнаружения ранней стадии ГЦК [19-21]. Секвенирование РНК BV выявило наличие трех отдельных кластеров коротких молекул РНК, значительно повышенных у пациентов с ГЦК. Исследование фазы 2 показало высокую чувствительность (86%), специфичность (91%) и AUROC (0,87) для этих кластеров [22]. Анализ поверхностного белка ГЦК BV, использующий комбинированный подход, позволил разработать метод оценки для различения ранней стадии ГЦК от цирроза. Исследование показало, что эта оценка достигла AUROC 0,95 в обучающей когорте и 0,93 в когорте проверки [23]. Метаанализ 18 исследований показал, что комбинация BV РНК и АФП имела наивысшую специфичность (0,89) и AUROC (0,93) для диагностики ГЦК [24].

Метаболические биомаркеры

ГЦК отличается многочисленными изменениями в клеточном метаболизме. Эти изменения приводят к появлению в кровотоке определяемых веществ, включая компоненты желчи, фосфолипиды, пептиды, сфинголипиды, активные формы кислорода, аминокислоты, длинноцепочечные карнитины и модифицированные нуклеозиды, такие как 1-метиладенозин (M1A) [25]. Метаболические изменения в гепатоцитах играют ключевую роль в развитии рака. В опухолевых клетках процесс гликолиза переориентируется на производство нуклеотидов, необходимых для пентозофосфатного пути, вместо генерации энергии в форме АТФ. Изучение метаболизма опухолей представляется перспективным подходом для выявления потенциальных биомаркеров, способствующих ранней диагностике ГЦК [26-28]. Метаболический анализ, проведенный на 612 образцах крови от 203 пациентов с цирро-

зом, у 37 из которых впоследствии развилась ГЦК, выявил шесть ключевых маркеров, эффективно дифференцирующих пациентов с ГЦК от тех, у кого она не развилась в течение года. Эти маркеры (АФП, 6-бромтриптофан, N-ацетилглицин, салицилуловый глюкуронид, сульфат тестостерона и возраст) показали AUROC 0,88 (95% ДИ: 0,83–0,93). Исследование выделило N-ацетилглицин, некоторые аминокислоты, желчные кислоты и метаболиты, связанные с холином в качестве потенциальных биомаркеров риска развития ГЦК [29].

микроРНК

Транскриптомные исследования выявили различные паттерны экспрессии циркулирующих miRNA при разных опухолях ГЦК [13]. Несколько исследований продемонстрировали диагностический потенциал определенных miRNA для ГЦК. В частности, miR-122, miR-21 и miR-221 были тщательно изучены, и результаты показали их повышенные уровни у пациентов с ГЦК по сравнению со здоровыми контрольными лицами [30, 21]. Метаанализ подтвердил, что диагностическая точность miRNA для ГЦК сопоставима с традиционными биомаркерами, демонстрируя чувствительность, специфичность и значения AUROC выше 80% [32]. Сетевой метаанализ определил кольцевую РНК (circRNA) как наиболее эффективный биомаркер, за которым следуют длинные некодирующие РНК (lncRNA) и miRNA [33]. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs), состоящие примерно из 200 нуклеотидов, также показали диагностический потенциал для ГЦК. Комбинация циркулирующих lncRNAs HULC и Linc00152 продемонстрировала AUROC 0,87 для диагностики ГЦК, а при объединении с АФП этот показатель увеличился до 0,89. Другое исследование, использовавшее комбинацию трех плазматических lncRNAs (LINC00152, RP11-160H22.5 и XLOC014172), выявило значения AUROC 0,985 и 0,986 для различения здоровых людей или людей с хроническим гепатитом от пациентов с ГЦК [34, 35]. Метаанализ 2021 года, охвативший около 5000 пациентов и 4600 лиц контрольной группы, оценил диагностическую ценность lncRNAs для ГЦК, сообщив об объединенных значениях чувствительности 0,85, специфичности 0,76 и AUROC 0,88 [36]. Более поздний метаанализ 2024 года сосредоточился на сывороточных уровнях трех lncRNAs: HULC, UCA1 и HOTAIR. Результаты показали, что эти lncRNAs при совместной оценке демонстрируют значительно лучшую чувствительность и специфичность для диагностики ГЦК по сравнению с традиционными биомаркерами или другими некодирующими РНК. Эти данные подчеркивают потенциал lncRNAs для улучшения раннего выявления ГЦК и поддержки персонализированных стратегий лечения [37].

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК)

цоДНК представляет собой перспективный инструмент в области онкодиагностики, особенно для выявления ГЦК. Этот метод отличается низкой инвазивностью, требуя лишь небольшого образца крови, и позволяет обнаруживать генетические и эпигенетические изменения, связанные с развитием и прогрессированием опухоли [38]. В сфере эпигеномики анализ паттернов метилирования цоДНК демонстрирует значительный потенциал для ранней диагностики ГЦК. На основе этих данных были разработаны различные панели анализов

крови для своевременного выявления рака печени с использованием цоДНК [39]. Тест HelioLiver, сочетающий анализ маркеров метилирования бесклеточной ДНК с демографическими данными пациентов и известными маркерами ГЦК, показал впечатляющие результаты в исследовании 2022 года. При оценке 247 участников (122 с ГЦК и 125 с хроническими заболеваниями печени) тест продемонстрировал площадь под ROC-кривой (AUROC) 0,944, превзойдя показатели альфа-фетопротеина (АФП) (0,851; $p < 0,0001$) и шкалы GALAD (0,899; $p < 0,0001$). Helio Liver достиг чувствительности 85% (95% ДИ: 78–90%) для ГЦК любой стадии, 76% (95% ДИ: 60–87%) для ранней стадии ГЦК и специфичности 91% (95% ДИ: 85–95%), что указывает на его высокую эффективность в диагностике ГЦК [40]. Другой тест, Oncoguard Liver, объединяющий биомаркеры метилирования (HOXA1, TSPYL5 и B3GALT6) с данными о поле пациента и уровне АФП, также продемонстрировал многообещающие результаты. В исследовании по разработке алгоритма тест показал чувствительность 72% (95% ДИ: 61–80%) и специфичность 88% (95% ДИ: 84–91%) для выявления ранней стадии ГЦК. Последующее валидационное исследование подтвердило высокую эффективность теста, продемонстрировав чувствительность 82% (95% ДИ: 72–89%) и специфичность 87% (95% ДИ: 82–91%) [41]. Оба теста, HelioLiver и Oncoguard Liver, превосходят традиционные методы диагностики, такие как определение АФП и использование шкалы GALAD, особенно в выявлении ранних стадий ГЦК. Однако следует отметить, что Oncoguard Liver демонстрирует несколько более низкую специфичность по сравнению с Helio Liver и традиционными методами. Важно подчеркнуть, что использование цоДНК открывает новые возможности для неинвазивного мониторинга опухолевого генома в режиме реального времени. Это особенно ценно для отслеживания динамики заболевания и оценки эффективности терапии. По данным исследований, доля цоДНК в общем объеме циркулирующей внеклеточной ДНК может варьировать от 0,01% до нескольких процентов в зависимости от размера опухоли, степени ее васкуляризации и биологических характеристик.

Представленный обзор подчеркивает многообещающие перспективы различных биомаркеров в ранней диагностике ГЦК. Традиционные методы, такие как определение АФП, обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью, что приводит к поздней диагностике заболевания и ухудшению прогноза. В связи с этим активно изучаются новые биомаркеры, основанные на анализе внеклеточных везикул (ВВ), метаболомике, микроРНК (miRNA), длинных некодирующих РНК (lncRNA) и циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Анализ ВВ-содержащих РНК показал высокую диагностическую точность в ряде исследований. Комбинация различных маркеров ВВ, таких как ENSG00000258332.1, LINC00635, miRNA-148a и miR-122, с АФП позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностики ГЦК, особенно на ранних стадиях. Метаболомный анализ также выявил ряд потенциальных биомаркеров, включая N-ацетилглицин, аминокислоты, желчные кислоты и метаболиты, связанные с холином. Транскриптомные исследования miRNA и lncRNA продемонстрировали их способность диффе-

ренцировать пациентов с ГЦК от здоровых лиц и пациентов с циррозом печени. В частности, miR-122, miR-21, miR-221, HULC, UCA1 и HOTAIR показали перспективные результаты в качестве диагностических маркеров. Анализ цоДНК, особенно паттернов метилирования, представляет собой неинвазивный метод выявления генетических и эпигенетических изменений, связанных с развитием ГЦК. Тесты Helio Liver и Oncoguard Liver продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в выявлении ранней стадии ГЦК, превосходя традиционные методы диагностики.

Особую актуальность эти исследования приобретают для Узбекистана, где, как известно, HBV и HCV имеют высокую распространенность и являются основными факторами риска развития ГЦК. Внедрение новых методов ранней диагностики может значительно улучшить выявляемость заболевания на ранних стадиях, когда возможно проведение эффективного лечения. Это, в свою очередь, может привести к снижению смертности от ГЦК и улучшению качества жизни пациентов.

Несмотря на многообещающие результаты, следует отметить, что большинство исследований проводилось на небольших выборках пациентов, и необходимы дальнейшие масштабные исследования для подтверждения клинической значимости этих биомаркеров. Кроме того, важно учитывать влияние различных факторов, таких как этиология заболевания печени, стадия ГЦК и сопутствующие заболевания, на уровни биомаркеров.

ВЫВОДЫ

Прогресс в изучении представленных в обзоре онкомаркеров и диагностических алгоритмов, включая тесты HelioLiver и Oncoguard Liver, демонстрирует превосходство над традиционными методами (АФП, шкала GALAD) в ранней диагностике ГЦК, что критически важно для выявления опухоли на ранних стадиях. Однако их клиническая значимость требует валидации с учетом гетерогенности ГЦК, этиологических факторов (вирусные гепатиты, цирроз) и влияния сопутствующих заболеваний. Необходимо продолжить изучение онкомаркеров как инструментов мониторинга опухолевой динамики и оценки терапевтического ответа, что позволит оптимизировать персонализированные подходы к лечению. Успешное внедрение таких методов может стать прорывом в снижении смертности от ГЦК, особенно в регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов, где раннее выявление заболевания остаётся ключевым вызовом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования; одобрении, анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; в окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751
- Rungay H, Ferlay J, de Martel C, Georges D, Ibrahim AS, Zheng R, Wei W, Lemmens VEPP, Soerjomataram I. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer*. 2022 Jan;161:108-118. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.023. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34942552
- Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022 Oct 15;400(10360):1345-1362. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36084663
- de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862245
- Yang JD, Heimbach JK. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *BMJ*. 2020 Oct 26;371:m3544. doi: 10.1136/bmj.m3544. PMID: 33106289
- Omar MA, Omran MM, Farid K, Tabll AA, Shahein YE, Emran TM, Petrovic A, Lucic NR, Smolic R, Kovac T, Smolic M. Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma: From Origin to Clinical Diagnosis. *Biomedicines*. 2023 Jun 28;11(7):1852. doi: 10.3390/biomedicines11071852. PMID: 37509493; PMCID: PMC10377276
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):817. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.020. PMID: 29628281
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380. doi: 10.1002/hep.29086. PMID: 28130846
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913. PMID: 29624699
- Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, Winget M, Yasui Y. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jul 18;93(14):1054-61. doi: 10.1093/jnci/93.14.1054. PMID: 11459866
- Singal AG, Hoshida Y, Pinato DJ, Marrero J, Nault JC, Paradis V, Tayob N, Sherman M, Lim YS, Feng Z, Lok AS, Rinaudo JA, Srivastava S, Llovet JM, Villanueva A. International Liver Cancer Association (ILCA) White Paper on Biomarker Development for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2572-2584. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.233. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33705745; PMCID: PMC8169638
- Chen R, Xu X, Tao Y, Qian Z, Yu Y. Exosomes in hepatocellular carcinoma: a new horizon. *Cell Commun Signal*. 2019 Jan 7;17(1):1. doi: 10.1186/s12964-018-0315-1. PMID: 30616541; PMCID: PMC6323788
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008 Oct;18(10):997-1006. doi: 10.1038/cr.2008.282. PMID: 18766170
- Xu H, Chen Y, Dong X, Wang X. Serum Exosomal Long Noncoding RNAs *ENSG00000258332.1* and *LINC00635* for the Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Jun;27(6):710-716. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0770. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650788
- Wang Y, Zhang C, Zhang P, Guo G, Jiang T, Zhao X, Jiang J, Huang X, Tong H, Tian Y. Serum exosomal microRNAs combined with alpha-fetoprotein as diagnostic markers of hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. 2018 May;7(5):1670-1679. doi: 10.1002/cam4.1390. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29573235; PMCID: PMC5943469
- Cui Y, Xu HF, Liu MY, Xu YJ, He JC, Zhou Y, Cang SD. Mechanism of exosomal microRNA-224 in development of hepatocellular carcinoma and its diagnostic and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2019 Apr 21;25(15):1890-1898. doi: 10.3748/wjg.v25.i15.1890. PMID: 31057302; PMCID: PMC6478613
- Sun L, Su Y, Liu X, Xu M, Chen X, Zhu Y, Guo Z, Bai T, Dong L, Wei C, Cai X, He B, Pan Y, Sun H, Wang S. Serum and exosome long non coding RNAs as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *J Cancer*. 2018 Jun 23;9(15):2631-2639. doi: 10.7150/jca.24978. PMID: 30087703; PMCID: PMC6072812
- Xu H, Dong X, Chen Y, Wang X. Serum exosomal hnRNPH1 mRNA as a novel marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Feb 23;56(3):479-484. doi: 10.1515/cclm-2017-0327. PMID: 29252188
- Cho HJ, Eun JW, Baek GO, Seo CW, Ahn HR, Kim SS, Cho SW, Cheong JY. Serum Exosomal MicroRNA, miR-10b-5p, as a Potential Diagnostic Biomarker for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med*. 2020 Jan 20;9(1):281. doi: 10.3390/jcm9010281. PMID: 31968558; PMCID: PMC7019940
- Kim SS, Baek GO, Ahn HR, Sung S, Seo CW, Cho HJ, Nam SW, Cheong JY, Eun JW. Serum small extracellular vesicle-derived LINC00853 as a novel diagnostic marker for early hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol*. 2020 Oct;14(10):2646-2659. doi: 10.1002/1878-0261.12745. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32525601; PMCID: PMC7530776
- Lee YT, Fujiwara N, Yang JD, Hoshida Y. Risk stratification and early detection biomarkers for precision HCC screening. *Hepatology*. 2023 Jul 1;78(1):319-362. doi: 10.1002/hep.32779. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36082510; PMCID: PMC9995677
- von Felden J, Garcia-Lezana T, Dogra N, Gonzalez-Kozlova E, Ahsen ME, Craig A, Gifford S, Wunsch B, Smith JT, Kim S, Diaz JEL, Chen X, Labgaa I, Haber P, Olsen R, Han D, Restrepo P, D'Avola D, Hernandez-Meza G, Allette K, Sebra R, Saberi B, Tabrizian P, Asgharpour A, Dieterich D, Llovet JM, Cordon-Cardo C, Tewari A, Schwartz M, Stoloritzky G, Losic B, Villanueva A. Unannotated small RNA clusters associated with circulating extracellular vesicles detect early stage liver cancer. *Gut*. 2021 Jul 28;gutjnl-2021-325036. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325036. Epub ahead of print. PMID: 34321221; PMCID: PMC8795201
- Sun N, Lee YT, Zhang RY, Kao R, Teng PC, Yang Y, Yang P, Wang JJ, Smalley M, Chen PJ, Kim M, Chou SJ, Bao L, Wang J, Zhang X, Qi D, Palomique J, Nissen N, Han SB, Sadeghi S, Finn RS, Saab S, Busuttil RW, Markovic D, Elashoff D, Yu HH, Li H, Heaney AP, Posadas E, You S, Yang JD, Pei R, Agopian VG, Tseng HR, Zhu Y. Purification of HCC-specific extracellular vesicles on nano-substrates for early HCC detection by digital scoring. *Nat Commun*. 2020 Sep 7;11(1):4489. doi: 10.1038/s41467-020-18311-0. PMID: 32895384; PMCID: PMC7477161
- Sun N, Zhang C, Lee YT, Tran BV, Wang J, Kim H, Lee J, Zhang RY, Wang JJ, Hu J, Zhang Z, Alsudaney MS, Hou KC, Tang H, Zhang TX, Liang IY, Zhou Z, Chen M, Yeh AH, Li W, Zhou XJ, Chang HR, Han SB, Sadeghi S, Finn RS, Saab S, Busuttil RW, Nouredin M, Ayoub WS, Kuo A, Sundaram V, Al-Ghaieb B, Palomique J, Kosari K, Kim IK, Todo T, Nissen NN, Tomasi ML, You S, Posadas EM, Wu JX, Wadehra M, Sim MS, Li Y, Wang HL, French SW, Lu SC, Wu L, Pei R, Liang L, Yang JD, Agopian VG, Tseng HR, Zhu Y. HCC EV ECG score: An extracellular vesicle-based protein assay for detection of early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023 Mar 1;77(3):774-788. doi: 10.1002/hep.32692. Epub 2023 Feb 17. PMID: 35908246; PMCID: PMC9887095
- Ganesan R, Yoon SJ, Suk KT. Microbiome and Metabolomics in Liver Cancer: Scientific Technology. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 28;24(1):537. doi: 10.3390/ijms24010537. PMID: 36613980; PMCID: PMC9820585
- Li J, Zhang H, Wang H. N¹-methyladenosine modification in cancer biology: Current status and future perspectives. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Nov 25;20:6578-6585. doi: 10.1016/j.csbj.2022.11.045. PMID: 36467585; PMCID: PMC9712505
- Omran MM, Farid K, Omar MA, Emran TM, El-Taweel FM, Tabll AA. A combination of α -fetoprotein, midkine, thioredoxin and a metabolite for predicting hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2020 Mar-Apr;19(2):179-185. doi: 10.1016/j.aohp.2019.09.002. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31648804

28. Tong C, Wang W, He C. m1A methylation modification patterns and metabolic characteristics in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2022 Mar 3;22(1):93. doi: 10.1186/s12876-022-02160-w. PMID: 35240991; PMCID: PMC8896097
29. Sanchez JI, Fontillas AC, Kwan SY, Sanchez CI, Calderone TL, Lee JL, Elsaiey A, Cleere DW, Wei P, Vierling JM, Victor DW, Beretta L. Metabolomics biomarkers of hepatocellular carcinoma in a prospective cohort of patients with cirrhosis. *JHEP Rep*. 2024 May 15;6(8):101119. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101119. PMID: 39139459; PMCID: PMC11321296
30. Pelizzaro F, Cardin R, Sartori A, Imondi A, Penzo B, Aliberti C, Ponzoni A, Vitale A, Cillo U, Farinati F. Circulating MicroRNA-21 and MicroRNA-122 as Prognostic Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Transarterial Chemoembolization. *Biomedicines*. 2021 Jul 25;9(8):890. doi: 10.3390/biomedicines9080890. PMID: 34440094; PMCID: PMC8389644
31. Xu J, Wu C, Che X, Wang L, Yu D, Zhang T, Huang L, Li H, Tan W, Wang C, Lin D. Circulating microRNAs, miR-21, miR-122, and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis. *Mol Carcinog*. 2011 Feb;50(2):136-42. doi: 10.1002/mc.20712. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21229610
32. Jiang Y, He J, Li Y, Guo Y, Tao H. The Diagnostic Value of MicroRNAs as a Biomarker for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 29;2019:5179048. doi: 10.1155/2019/5179048. PMID: 31871941; PMCID: PMC6907051
33. Han Z, Li K, Wu J, Wang K, Qiu C, Ye H, Cui C, Song C, Wang K, Shi J, Wang P, Zhang J. Diagnostic value of RNA for hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. *Biomark Med*. 2021 Dec;15(18):1755-1767. doi: 10.2217/bmm-2021-0327. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34783583
34. Li J, Wang X, Tang J, Jiang R, Zhang W, Ji J, Sun B. HULC and Linc00152 Act as Novel Biomarkers in Predicting Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(2):687-96. doi: 10.1159/000430387. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26356260
35. Wang C, Ren T, Wang K, Zhang S, Liu S, Chen H, Yang P. Identification of long non-coding RNA p34822 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Sci China Life Sci*. 2017 Sep;60(9):1047-1050. doi: 10.1007/s11427-017-9054-y. Epub 2017 May 23. PMID: 28547580
36. Zeng C, Tang Y, Jiang Y, Zuo Z, Tao H. Long noncoding RNAs as biomarkers for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2021 Aug;224:153546. doi: 10.1016/j.prp.2021.153546. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34332221
37. Lumkul L, Jantaree P, Jaisamak K, Wongkumool W, Lapisatepun W, Orrapin S, Udomruek S, Lo Piccolo L, Chaiyawat P. Combinatorial Gene Expression Profiling of Serum *HULC*, *HOTAIR*, and *UCA1* lncRNAs to Differentiate Hepatocellular Carcinoma from Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 19;25(2):1258. doi: 10.3390/ijms25021258. PMID: 38279264; PMCID: PMC10816616
38. Tang JC, Feng YL, Guo Tm Xie AY, Cai XJ. Circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma: Trends and challenges. *Cell Biosci*. 2016 May 11;6:32. doi: 10.1186/s13578-016-0100-z. PMID: 27182434; PMCID: PMC4866298
39. Huang ZH, Hu Y, Hua D, Wu YY, Song MX, Cheng ZH. Quantitative analysis of multiple methylated genes in plasma for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Pathol*. 2011 Dec;91(3):702-7. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.08.004. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21884695
40. Lin N, Lin Y, Xu J, Liu D, Li D, Meng H, Gallant MA, Kubota N, Roy D, Li JS, Gorospe EC, Sherman M, Gish RG, Abou-Alfa GK, Nguyen MH, Taggart DJ, Van Etten RA, Hoshida Y, Li W. A multi-analyte cell-free DNA-based blood test for early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun*. 2022 Jul;6(7):1753-1763. doi: 10.1002/hep4.1918. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35244350; PMCID: PMC9234637
41. Chalasani NP, Porter K, Bhattacharya A, Book AJ, Neis BM, Xiong KM, Ramasubramanian TS, Edwards DK 5th, Chen I, Johnson S, Roberts LR, Kisiel JB, Reddy KR, Singal AG, Olson MC, Bruinsma JJ. Validation of a Novel Multitarget Blood Test Shows High Sensitivity to Detect Early Stage Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;20(1):173-182.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2021.08.010. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34391922

Сведения об авторах:

Бригида Крестина Степановна, PhD, заведующая отделом исследований гепатитов, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: brigidakrestina@gmail.com;

Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник прикладного гранта, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: dr.aziza75@gmail.com;

Байжанов Аллаберган Каирович, доктор медицинских наук, руководитель гранта, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: dr.baujanov@mail.ru;

Каюмов Хуршид Олимович, заведующий отделением циррозов печени клиники, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: kayumovhursid710@gmail.com

Абдукадырова Муаззам Алиевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: dr.abdukadirova1950@gmail.com;

Ходжаева Малика Эркиновна, PhD, ассистент кафедры общественного здравоохранения и менеджмент, Ташкентская медицинская Академия, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: malika.muskh@gmail.com