

¹ Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Приволжский
исследовательский

медицинский университет»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
(Нижний Новгород, Россия)

² Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
науки институт
биоорганической химии
им. академиков
М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(Москва, Россия)

БИОМАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.А. Медяник¹, А.С. Гордецов¹, К.С. Яшин¹, О.В. Красникова¹,
А.П. Фраерман¹, З.О. Шенкарев², Н.Н. Карякин¹

BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSTICS OF BRAIN TUMORS

И.А. Медяник¹

Доктор медицинских наук, старший
научный сотрудник группы
микронейрохирургии Института
травматологии и ортопедии,
603005, Нижний Новгород, пл. Минина
и Пожарского, 10/1.
SPIN-код: 2495-0283.
ORCID: 0000-0002-7519-0959.

А.С. Гордецов¹

Доктор химических наук, профессор,
зав. кафедрой общей химии,
E-mail: algordetsov@yandex.ru.
SPIN-код: 4976-7049.
ORCID: 0000-0002-4767-9108.

К.С. Яшин¹

Младший научный сотрудник
лаборатории сверхразрешающей
микроскопии и генных технологий
Института биомедицинских технологий;
нейрохирург, Институт
травматологии и ортопедии.
SPIN-код: 2270-0853.
ORCID: 0000-0002-5723-7389.

О.В. Красникова¹

Кандидат биологических наук,
доцент кафедры общей химии.
SPIN-код: 6752-5470.
ORCID: 0000-0002-4425-1819.

А.П. Фраерман¹

Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.
SPIN-код: 2974-3349.
ORCID: 0000-0002-2221-2042.

З.О. Шенкарев²

Доктор физико-математических
наук, главный научный сотрудник,
руководитель лаборатории структурной
биологии ионных каналов,
117997, Москва, ГСП-7,
ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.
SPIN-код: 8799-1224.
ORCID: 0000-0003-1383-3522.

Н.Н. Карякин¹

Доктор медицинских наук,
ректор.
SPIN-код: 8554-6777.
ORCID: 0000-0001-8958-6199.

I.A. Medyanik¹

Doctor of Medicine, DSc, Leading
Researcher, Microneurosurgery Group,
Institute of Traumatology
and Orthopedics.
603005, Nizhny Novgorod,
Minin and Pozharsky Square, 10/1,
SPIN-code: 2495-0283.
ORCID: 0000-0002-7519-0959.

A.S. Gordetsov¹

Doctor of Chemical Sciences,
Professor,
Head of the Department
of General Chemistry.
SPIN-code: 4976-7049.
ORCID: 0000-0002-4767-9108.

K.S. Yasbin¹

Doctor of Medicine, Junior Researcher,
Laboratory of Super-Resolution
Microscopy and Gene Technologies,
Institute of Biomedical Technologies;
Neurosurgeon, Institute of Traumatology
and Orthopedics.
E-mail: jashinmed@gmail.com.
SPIN-code: 2270-0853.
ORCID: 0000-0002-5723-7389.

O.V. Krasnikova¹

Candidate of Biological Sciences,
Associate Professor,
Department of General Chemistry.
SPIN-code: 6752-5470.
ORCID: 0000-0002-4425-1819.

A.P. Frayerman¹

Doctor of Medicine, DSc,
Professor,
Leading Researcher.
SPIN-code: 2974-3349.
ORCID: 0000-0002-2221-2042.

Z.O. Shenkarev²

Doctor of Physical and Mathematical Sciences Ph.D., D.Sc., Professor,
Head of the Laboratory of Structural Biology of Ion Channels,
117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, ul. Miklukho-Maklaya, 16/10.
SPIN-code: 8799-1224.
ORCID: 0000-0003-1383-3522.

N.N. Karyakin¹

Doctor of Medicine, DSc, Rector,
SPIN-code: 8554-6777.
ORCID: 0000-0001-8958-6199.

Ранняя диагностика опухолей головного мозга – важный компонент комбинированной терапии новообразований. Поиск маркеров глиом, позволяющих на раннем этапе (до появления изменений на МРТ или КТ) диагностировать опухоли, прогнозировать их течение и оценивать эффективность проводимой терапии является перспективным направлением исследований. На сегодняшний день для этой цели активно изучаются возможности мРНК и инфракрасной спектроскопии сыворотки крови. В данном обзоре приведены результаты проводимых исследований, подтверждающих возможность применения данных методик в качестве биомаркеров глиом.

Ключевые слова: маркеры глиом, мРНК, инфракрасная спектроскопия, ранняя диагностика, опухоли головного мозга.

Early diagnostics of brain tumors – is an important component of combined therapy for treatment neoplasms. Searching markers of glioma allowing to diagnose tumors at an early stage (before appearance of some changes on MRI and CT scans), to predict their course and to estimate the effectiveness of the performed therapy is a prospective research direction. Now-a-days the properties of microRNK and infrared spectroscopy of blood serum is being studied actively. This review covers results of the performed studies, confirming the possibility of application of such methods as biomarkers of glioma.

Keywords: biomarkers of glioma, microRNK, infrared spectroscopy, early diagnostics, brain tumors.

В лечении опухолей головного мозга (ОГМ) важную роль играет ранняя диагностика как первичных опухолей, так и их продолженного роста. Современные нейровизуализационные методики с высокой точностью определяют локализацию и взаимоотношение опухоли с окружающими структурами. Тем не менее, диагноз ОГМ нередко ставится поздно. Так, из 1930 пациентов в 19% случаев диагноз опухоли головного мозга был установлен только через 3 месяца после появления первых симптомов заболевания. У 62% пациентов диагноз выставляется исключительно в экстренном порядке – при развитии декомпенсации или при инсультноподобном течении заболевания [1, 2].

Серьезной и не решенной проблемой для нейроонкологов на сегодня остается ранняя диагностика и прогнозирование продолженного роста злокачественных опухолей головного мозга (ЗОГМ), что крайне важно в планировании проведения противоопухолевой терапии. При продолженном росте опухоли за короткий срок могут достигать больших размеров при относительно незначительных клинических проявлениях и удовлетворительном состоянии больных. Поскольку сформированные при первично растущей опухоли механизмы компенсации внутричерепного давления на фоне продолженного роста приводят к тому, что характерные для ОГМ клинические симптомы проявляются поздно, а выполняемые раз в 1,5–3 месяца МРТ-обследования нередко лишь констатируют наличие опухоли, не позволяя на раннем этапе диагностировать продолженный рост.

Это свидетельствует о необходимости поиска методов простой и быстрой диагностики опухолей в режиме реального времени. В последние несколько лет активно развивается новое направление исследования биологических жидкостей (кровь, ликвор, моча) с целью выявления опухолевых маркеров – «жидкостная биопсия» (liquid biopsies), которое в настоящее время является приоритетным в поиске биомаркеров глиом [3-5]. Одним из источников биомаркеров является выявление разных выделяемых глиомами микровезикул, наиболее изученными из которых являются экзосомы-частицы размером в 30–100 nm [6]. Поверхность клеток глиобластом ими буквально покрыта [7]. Они проходят через гематоэнцефалический барьер и выявляются в сыворотке крови больных [8]. В экзосомах в большом количестве содержатся короткие, длиной в 17–24 нуклеотидов фрагменты РНК – микроРибонуклеиновая кислота (мРНК).

Являясь медиаторами межклеточных взаимодействий мРНК не только несут информацию о глиомах [9], но оказывают влияние на прогрессию злокачественных опухолей путем регулирования системных и местных процессов, миграции, метастазирования опухолевых клеток, активации ангиогенеза [10-12].

В исследованиях последних лет была выявлена четкая корреляция между уровнем разных мРНК в сыворотке крови и наличием глиом [13, 14].

При исследовании мРНК-205 у 64 пациентов впервые было показано, что экспрессия мРНК-205 в сыворотке была значительно ниже у пациентов с глиомой, чем у здоровых ($p < 0,001$) [15]. С высокой

степенью достоверности, при анализе 203 больных – 151 с глиомой и 52 с менингиомой, ($p < 0,001$) была доказана возможность диагностики опухолей с помощью мРНК-128 [16].

Анализ 48 сывороточных мРНК от 266 пациентов и 314 контрольной также подтвердил, что некоторые мРНК и их комбинации позволяют диагностировать диффузные глиомы, глиобластомы, метастазы в головной мозг и лимфомы [17].

На раннем этапе анализ мРНК-21, 222, 124-3p, позволяет диагностировать глиомы и прогнозировать степень их анаплазии [18].

В обзорах, систематических и метаанализах роли мРНК в диагностике глиом убедительно подтверждается возможность их использования в качестве биомаркеров опухолей головного мозга с высокой чувствительностью и специфичностью [19-21].

Результаты исследований свидетельствуют, что мРНК могут быть потенциальными биомаркерами глиом с достаточно высокой точностью диагностики. Но, крайне важным является не только ранняя диагностика, но и определение прогноза течения. Такая возможность показана в ряде исследований, в которых кроме четкой корреляции между уровнем мРНК и степенью анаплазии глиом и высокой чувствительностью и специфичностью метода при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей, была доказана четкая зависимость между изменениями мРНК и прогрессией глиом [22, 23].

Кроме важной диагностической роли изменение экспрессии мРНК-124 в плазме может служить независимым предиктором плохого прогноза пациентов с глиомами [24].

В мета-анализе роли сывороточной мРНК-125b в диагностике опухолей Grade I–IV кроме чувствительности и специфичности, которые составили 82% и 77% соответственно, и скачкообразного снижения этой мРНК при нарастании степени анаплазии опухолей ($p = 0,002$), авторы показали, что, повышение ее экспрессии в сыворотке крови в послеоперационном периоде четко коррелировало с выживаемостью больных опухолями Grade III, IV ($p < 0,01$) [25].

Независимым предикторным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у больных опухолями Grade III–IV с высокой степенью достоверности ($p = 0,008$) является сверх экспрессия мРНК-17 [26]. С высокой выживаемостью пациентов с глиобластомой четко коррелировал высокий уровень микро РНК-100 [27].

Чрезвычайно важным является возможность применения мРНК в качестве маркеров прогнозирования эффективности противоопухолевой терапии глиом.

С целью быстрой оценки эффективности химиотерапии проводятся исследования мРНК в сыворотке крови, разных протеиновых маркеров [28].

Выявлено, что циркулярная РНК, ядерный фактор IX (CircNFIX) был повышен у пациентов с резистент-

ностью глиом к терапии темозоламидом. Изучается роль мРНК 132 в развитии устойчивости [29].

Siegal T. и соавт. [30] показали четкую взаимосвязь между изменением уровней мРНК-10b и мРНК-21 и эффективностью химиотерапии глиобластом бевацизумабом. По экспрессии мРНК-151a можно прогнозировать ответ глиобластомы на химиотерапию темозоламидом [31]. В исследованиях отмечается, что роль этих мРНК остается до конца невыясненной и требует дальнейшего изучения.

Вместе с тем существуют и определенные сложности в использовании мРНК в диагностике и прогнозировании течения глиом. Известно, что глиомы, особенно опухоли Grade IV, быстрорастущие опухоли, с постоянно меняющимся генотипом. Так, при исследованиях 33 образцов у 7 пациентов с первичной глиобластомой было выявлено 53 мутации в 27 генах. При этом одинаковые мутации выявлялись только в 1–2 образцах у одного пациента [32, 33]. Поэтому оценка единичных показателей при постоянных мутациях имеет низкую прогностическую ценность. Для преодоления этих сложностей известны попытки одновременного исследования нескольких (до 6–9) мРНК в качестве биомаркеров. Так, при исследовании семи мРНК в сыворотке крови 122 пациентов глиомами Grade III–IV и 123 контрольных исследований выявлены достоверные отличия и доказана возможность диагностики глиом с чувствительностью 88,00% и специфичностью 97,87%. Кроме того, авторами было доказано, что по содержанию в сыворотке мРНК-23, -150, -197 и -548b-5p можно дифференцировать прогрессию глиом от псевдо-прогрессии при постлучевом некрозе [34]. При сравнении 210 больных менингиомами и 210 здоровых было показано, что панель из 6 мРНК сыворотки крови имеет перспективы для клинической диагностики менингиом [35]. Высокую чувствительность и специфичность при диагностике глиом получили при исследовании профиля из 9 мРНК [36]. Поэтому целесообразно вести поиск не единичных, конкретных биомаркеров, а нескольких, специфичных для опухолей.

Исследование профиля метаболитов в плазме крови, методами недавно возникшей науки «метаболомики», дает информацию о биохимических процессах, протекающих в опухолевых клетках, и является перспективным подходом для диагностики и прогноза течения глиом [37]. Для «метаболомного» анализа в основном используют методы масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Так, методом газовой масс-спектрометрии были проанализированы образцы сыворотки крови 110 пациентов собранные за 0,5–22 года до диагностики глиобластомы и 110 образцов сыворотки здоровых добровольцев. В работе было выявлено 432 низкомолекулярных соединения, из которых 180 были точно идентифицированы [38].

Метод ЯМР-спектроскопии позволяет количественно определять от 50 до 100 низкомолекулярных

соединений в образцах биологических жидкостей. При этом диапазон концентраций, доступный для количественного измерения, очень широк от единиц микромоля до десятков моль [39]. Эти методы перспективны в плане поиска новых биомаркеров опухолей мозга и в настоящее время еще находятся в стадии накопления достаточного количества статистических данных.

Одномоментно выявлять в сыворотке крови не только разные РНК, белки, жиры, углеводы, онкометаболиты, как потенциальные биомаркеры, с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет метод инфракрасной спектроскопии (ИКС).

Инфракрасные спектры многих веществ, в том числе липидов, белков известны. Опухолевый процесс изменяет обычное строение липидов и белков клеток, при этом меняются их спектральные характеристики, что и позволяет легко идентифицировать эти соединения с помощью метода ИКС сыворотки крови [40, 41].

В общей онкологии активно изучаются диагностические возможности инфракрасной спектроскопии (ИКС) в диагностике опухолей. Проведенные исследования показывают, что ИКС сыворотки или плазмы крови позволяет дифференцировать рак яичников, молочной железы, эндометрия, предстательной железы, легкого и т.д. Быстрая возможность получения результатов, малая инвазивность метода ИКС позволяет большинству авторов сделать вывод о перспективности использования данной методики в скрининг-диагностике раковых заболеваний [42-46].

Впервые в мире ИКС для диагностики опухолей головного мозга применили отечественные исследователи. В исследовании с участием 67 больных, у которых ОГМ были диагностированы инструментальными методами (КТ, МРТ) и подтверждены гистологически, выявили корреляции между данными этих обследований и результатами ИКС [47]. В дальнейшем ИКС сыворотки крови использовали с целью прогнозирования гистологического характера опухолей на дооперационном этапе и с целью ранней диагностики продолженного роста опухолей [48-51].

В исследовании J.R. Hands и соавт. [52] авторам при использовании ИКС удалось дифференцировать глиомы разной степени анаплазии от нормы с чувствительностью и специфичностью в 87,5% и 100% соответственно. Авторы отмечают высокую скорость диагностики – от забора сыворотки до получения результата – 5 часов, в том числе 10 минут непосредственно на анализ с помощью ИКС. При анализе 873 образцов сыворотки от 23 пациентов с Low-Grade, 49 с High-Grade и 25 пациентов в контрольной группе доказана возможность дифференциальной диагностики глиом с чувствительностью 93,75% и специфичностью 96,53% [53].

При анализе 3897 спектров сыворотки крови 122 пациентов в контроле и 311 больных, включающих

пациентов с глиомами высокой и низкой степенью анаплазии, менингиомами, метастазами в головной мозг рака легких, молочной железы, меланом, авторы доказали чувствительность и специфичность ИКС в диагностике опухоль – не опухоль 91,5 и 83,0% соответственно [54].

При анализе с помощью ИКС 765 образцов от добровольцев и пациентов с разными типами опухолей головного мозга было показано, что метод позволяет дифференцировать опухолевые поражения мозга от неопухолевых с точностью в 90%. Кроме того в этом исследовании по применению ИКС в диагностике опухолей была выявлена возможность дифференциальной диагностики глиобластомы и лимфомы с чувствительностью и специфичностью 90,1% и 86,3% соответственно [55].

Исследования последних лет показывают высокий диагностический потенциал ИКС сыворотки крови в скрининг-диагностике в общей онкологии, в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга [56-58].

Эффективность применения ИКС сыворотки крови в диагностике опухолей головного мозга, воспроизводимость результатов и возможность получения данных с 1 мл сыворотки за 10 минут позволяют рекомендовать данный метод для перехода от лабораторного изучения к крупным клиническим исследованиям [59].

Короткий безрецидивный период, низкая общая выживаемость, быстрое развитие прогрессирования и ухудшение качества жизни те особенности течения ОГМ, которые обосновывают поиск эффективного, позволяющего быстро и в режиме реального времени диагностировать и прогнозировать течение опухолевого процесса. Таким методом является малоинвазивная диагностика опухолевых маркеров по сыворотке крови.

Однако в отличие от общей онкологии биомаркеры опухолей головного мозга окончательно еще не определены и не используются в клинической практике. Вместе с тем, проведенные исследования убедительно доказывают, что маркеры крови могут быть использованы для диагностики, прогнозирования и ответа на терапию в нейроонкологии. Нейрохирургическое научное сообщество с осторожностью относится к такой возможности, но результаты проводимых исследований, все возрастающий интерес к данной методике, свидетельствуют об эффективности малоинвазивного подхода и позволяют считать, что наиболее перспективными для этой цели на сегодняшний день являются исследование микровезикул, в частности мРНК и инфракрасная спектроскопия сыворотки крови в постоянном мониторинге динамично меняющегося опухолевого процесса. Накопленные результаты позволяют считать целесообразным проведение рандомизированных исследований в крупных нейроонкологических клиниках.

Список литературы

1. Rasmussen B.K., Hansen S., Laursen R.J., Kosteljanetz M., Schultz H., Nørgård B.M., Guldberg R., Gradel K.O. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the Danish Neuro-Oncology Registry // *J Neurooncol.* – 2017. – Vol. 135, № 3. – P. 571–579.
2. Ozawa M., Brennan P.M., Zienius K., Kurian K.M., Hollingworth W., Weller D., Hamilton W., Grant R., Ben-Shlomo Y. Symptoms in primary care with time to diagnosis of brain tumours // *Family Practice.* – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 551–558.
3. Ganesb M.S., Leonora B., Shamon L.S., Brian N., Bob S. Carter Liquid biopsy for brain tumors // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 943–947.
4. Bertero L., Siravegna G., Rudà R., Soffietti R., Bardelli A., Cassoni P. Review: Peering through a keyhole: liquid biopsy in primary and metastatic central nervous system tumours // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2019. – Vol. 45, № 7. – P. 655–670.
5. Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nabed B., Carter B.S. Liquid biopsy for brain tumors // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 943–947.
6. András I.E., Toborek M. Extracellular vesicles of the blood-brain barrier // *Tissue Barriers.* – 2015. – Vol. 22, № 4(1). – P. 1131804.
7. Skog J., Würdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Sena-Esteves M., Curry W.T. Jr., Carter B.S., Krichevsky A.M., Breakefield X.O. Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers // *Nat Cell Biol.* – 2008. – Vol. 10, № 12. – P. 1470–1476.
8. Luz M., Cumba G., Timothy E.P., Mario A.C., Aaron J.J., Ian F.P. Isolation and Analysis of Plasma-Derived Exosomes in Patients With Glioma // *Front Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 651.
9. Conrad R., Barrier M., Ford L.P. Role of miRNA and miRNA processing factors in development and disease // *Birth Defects Res C Embryo Today.* – 2006. – Vol. 78, № 2. – P. 107–117.
10. D’Asti E., Chennakrishnaiah S., Lee T.H., Rak J. Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression // *Cell Mol Neurobiol.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 383–407.
11. Gourlay J., Morokoff A.P., Luwor R.B., Zhu H.J., Kaye A.H., Stylli S.S. The emergent role of exosomes in glioma // *J Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 35. – P. 13–23.
12. Zhi-Fei W., Fan L., Hao W., Jin D. Glioma stem cells-derived exosomal miR-26a promotes angiogenesis of microvessel endothelial cells in glioma // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 38. – P. 201.
13. Li H.Y., Li Y.M., Li Y., Shi X.W., Chen H. Circulating microRNA-137 is a potential biomarker for human glioblastoma // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20, № 17. – P. 3599–604.
14. Regazzo G., Terrenato I., Spagnuolo M., Carosi M., Cognetti G., Cicchillitti L., Sperati F., Villani V., Carapella C., Piaggio G., Pelosi A., Rizzo M.G. A restricted signature of serum miRNAs distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas // *J Exp Clin Cancer Res.* 2016. – Vol. 30, № 35, № 1. – P. 124.
15. Yue X., Lan F., Hu M., Pan Q., Wang Q., Wang J. Down regulation of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma // *J Neurosurg.* – 2016. – Vol. 124, № 1. – P. 122–8.
16. Sun J., Liao K., Wu X., Huang J., Zhang S., and Lu X. Serum microRNA-128 as a biomarker for diagnosis of glioma // *J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 456–463.
17. Obno M., Matsuzaki J., Kawachi J., Aoki Y., Miura J., Takizawa S., Kato K., Sakamoto H., Matsushita Y., Takahashi M., Miyakita Y., Ichimura K., Narita Y., Ochiya T. // *JAMA Netw Open.* – 2019. – Vol. 2, № 2(12). – P. 1916953.
18. Santangelo A., Imbrucè P., Gardenghi B., Belli L., Agusbi R., Tamanini A., Munari S., Bossi A.M., Scambi I., Benati D., Mariotti R., Di Gennaro G., Sbarbati A., Eccher A., Ricciardi G.K., Cicceri E.M., Sala F., Pinna G., Lippi G., Cabrini G., Decebchi M.C. A microRNA signature from serum exosomes of patients with glioma as complementary diagnostic biomarker // *J Neurooncol.* – 2018. – Vol. 136, № 1. – P. 51–62.
19. Yu X., Li Z. Serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers for glioma // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 1407–10.
20. Wu J., Li L., Jiang C. Identification and Evaluation of Serum MicroRNA-29 Family for Glioma Screening // *Mol. Neurobiol.* – 2015. – Vol. 52, № 3. – P. 1540–1546.
21. Xiao Y., Zhang L., Song Z., Guo C., Zhu J., Li Z. and Zhu S. Potential Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Circulating MicroRNA-182 in Human Glioma // *Med Sci Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 855–862.
22. Lan F., Qing Q., Pan Q., Hu M., Yu H., Yue X. Serum exosomal miR-301a as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma // *Cell Oncol (Dordr).* – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 25–33.
23. Lan F., Yue X., Xia T. Exosomal microRNA-210 is a potentially non-invasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma // *Oncol Lett.* – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 1967–1974.
24. Wang L.Q., Sun W., Wang Y., Li D., Hu A.M. Downregulation of Plasma miR-124 Expression Is a Predictive Biomarker for Prognosis of Glioma // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 271–276.

25. Wei X., Chen D., Lu T., Li G., Qu S. Serum MicroRNA-125b as a Potential Biomarker for Glioma Diagnosis // *Mol Neurobiol.* – 2016 – Vol. 53, № 1. – P. 163–70.
26. Lu S., Wang S., Geng S., Ma S., Liang Z., and Jiao B. Increased Expression of microRNA-17 Predicts Poor Prognosis in Human Glioma // *J Biomed Biotechnol.* – 2012. – P. 970761.
27. Zhang H. et al. PMID: 28617546. Serum miR-100 is a potential biomarker for detection and outcome prediction of glioblastoma patients // *Cancer Biomark.* – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 43–49.
28. Tumilson C.A., Lea R.W., Alder J.E., Shaw L. Circulating microRNA biomarkers for glioma and predicting response to therapy // *Mol Neurobiol.* – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 545–558.
29. Ding C., Yi X., Wu X., Bu X., Wang D., Wu Z., Zhang G., Gu J., Kang D. Exosome-mediated transfer of circRNA CircNFIX enhances temozolomide resistance in glioma // *Cancer Lett.* – 2020. – Vol. 1, № 479. – P. 1–12.
30. Siegal T., Charbit H., Paldor I., Zelikovitch B., Canello T., Benis A., Wong M.L., Morokoff A.P., Kaye A.H., Lavon I. Dynamics of circulating hypoxia-mediated miRNAs and tumor response in patients with high-grade glioma treated with bevacizumab // *J Neurosurg.* – 2016. – Vol. 125, № 4. – P. 1008–1015.
31. Zeng A., Wei Z., Yan W., Yin J., Huang X., Zhou X., Li R., Shen F., Wu W., Wang X., You Y. Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma // *Cancer Lett.* – 2018. – Vol. 1, № 436. – P. 10–21.
32. Tang C., Guo J., Chen H., Yao C.J., Zhuang D.X., Wang Y., Tang W.J., Ren G., Yao Y., Wu J.S., Mao Y., Zhou L.F. Gene mutation profiling of primary glioblastoma through multiple tumor biopsy guided by 1H-magnetic resonance spectroscopy // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 5327–5335.
33. Messaoudi K., Clavreul A., Lagarce F. Toward an effective strategy in glioblastoma treatment. Part I: resistance mechanisms and strategies to overcome resistance of glioblastoma to temozolomide // *Drug Discov Today.* – 2015. – Vol. 20, № 7. – P. 899–905.
34. Yang C., Wang C., Chen X., Chen S., Zhang Y., Zhi F. et al. Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas // *Int J Cancer.* – 2013. – Vol. 132. – P. 116–127.
35. Zhi F., Shao N., Li B., Xue L., Deng D., Xu Y., Lan Q., Peng Y., Yang Y. A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma // *Sci Rep.* – 2016 – Vol. 6. – P. 32067.
36. Zhi F., Shao N., Wang R., Deng D., Xue L., Wang Q., Zhang Y., Shi Y., Xia X., Wang S., Lan Q., Yang Y. Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma // *Neuro Oncol.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 383–91.
37. Pandey R., Caflisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S. Metabolomic signature of brain cancer // *Mol. Carcinog.* – 2017. – Vol. 56, № 11. – P. 2355–2371.
38. Björkblom B., Wibom C., Jonsson P., Mören L., Andersson U., Johannesen T.B., Langseth H., Antti H., Melin B. Metabolomic screening of pre-diagnostic serum samples identifies association between α - and γ -tocopherols and glioblastoma risk // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 14, № 7(24). – P. 37043–37053.
39. Kelimu A., Xie R., Zhang K., Zhuang Z., Mantimin B., Sheybidin I. Metabonomic signature analysis in plasma samples of glioma patients based on (1)H-nuclear magnetic resonance spectroscopy // *Neurol India.* – 2016. – Vol. 64, № 2. – P. 246–51.
40. Толсторожьев Г.Б., Скорняков И.В., Бутра В.А. Диагностика онкологических патологий человека методом инфракрасной спектроскопии // *Журн. прикладной спектроскопии.* – 2009. – № 76, № 6. – С. 805–816.
41. Stelling A.L., Tober D., Uckermann O., Tavkin J., Leipnitz E., Schweizer J., Cramm H., Steiner G., Geiger K.D., Kirsch M. Infrared spectroscopic studies of cells and tissues: triple helix proteins as a potential biomarker for tumors // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 58332.
42. Lima K.M., Gajjar K.B., Martin-Hirsch P.L., Martin F.L. Segregation of ovarian cancer stage exploiting spectral biomarkers derived from blood plasma or serum analysis: ATR-FTIR spectroscopy coupled with variable selection methods // *Biotechnol Prog.* – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 832–9.
43. Sitnikova V.E., Kotkova M.A., Nosenko T.N., Kotkova T.N., Martynova D.M., Uspenskaya M.V. Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis // *Talanta.* – 2020. – Vol. 214. – P. 120857.
44. Zhang X.Q., Sun X.L., Pan Q.H., Zhang Y.F., Xu Z., Guo X.Y. The Advancement of Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Technology in Clinical Application // *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 408–11.
45. Dias J.S.M., Silva H.V.R., Ferreira-Silva G.Á., Ionta M., Corrêa C.C., Almeida F., Colina-Vegas L., Barbosa M.I.F., Doriguetto A.C. Pro-apoptotic activity of ruthenium 1-methylimidazole complex on non-small cell lung cancer // *J Inorg Biochem.* – 2018. – Vol. 187. – P. 1–13.
46. Jenkins C.A., Jenkins R.A., Pryse M.M., Welsby K.A., Jitsumura M., Thornton C.A., Dunstan P.R., Harris D.A. A high-throughput serum Raman spectroscopy platform and methodology for colorectal cancer diagnostics // *Analyst.* – 2018. – Vol. 3, № 143, № 24. – P. 6014–6024.
47. Бояринов Г.А. Гордецов А.С., Фраерман А.П., Лебедь С.Л. Диагностика новообразований головного мозга методом инфракрасной спектроскопии // *Нижегор. мед. журн.* – 2005. – № 3. – С. 168–170.

48. Гордецов А.С., Медяник И.А., Лебедев А.В., Лебедь С.Л., Зимина С.В. Способ диагностики новообразований головного мозга: Пат. 2350953 / опубл. 27.03.09, Бюл. Изобретения. Полезные модели № 9. 9 с.
49. Медяник И.А., Гордецов А.С., Козачук П.Н., Красникова О.В., Лебедь С.Л., Лебедев А.В. Способ определения рецидива злокачественного образования головного мозга в послеоперационном периоде: Пат. 2463598 / опубл. 10.10.12, Бюл. Изобретения. Полезные модели № 28. 10 с.
50. Медяник И.А., Гордецов А.С., Красникова О.В., Лобанов И.А., Радовский В.В., Фраерман А.П., Терентьев И.Г., Карякин Н.Н. Исследование возможности дифференцировки глиобластом // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6(2). – С. 93–102.
51. Медяник И.А., Гордецов А.С., Красникова О.В., Лобанов И.А., Фраерман А.П., Терентьев И.Г., Карякин Н.Н. Явление дифференцировки злокачественных опухолей головного мозга. Научные открытия. 2014. Сб. крат. описаний науч. открытий, науч. идей, науч. гипотез / Сост.: Потоцкий В.В. М.: РАЕН, – 2015. – С. 36–38. [Medyanik I.A., Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Lobanov I.A., Fraerman A.P., Terentyev I.G., Karyakin N.N. Yavlenie differencirovki zlocachestvennyh opuholej golovnogo mozga. Nauchnie Otkrytiya. 2014. Sb Krat Opisanij Nauch Otkrytij Nauch Idej Nauch Gipotez. Sost.: Potockij V.V. M. RAEN, – 2015. – P. 36–38. (In Russ.)]
52. Hands J.R., Abel P., Ashton K., Dawson T., Davis C., Lea R.W., McIntosh A.J., Baker M.J. Investigating the rapid diagnosis of gliomas from serum samples using infrared spectroscopy and cytokine and angiogenesis factors // Anal Bioanal Chem. – 2013. – Vol. 405, № 23. – P. 7347–7355.
53. Hands J.R., Dorling K.M., Abel P., Ashton K.M., Brodbelt A., Davis C., Dawson T., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J. Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) spectral discrimination of brain tumour severity from serum samples // J Biophotonics. – 2014 – Vol. 7, № 3–4. – P. 189–199.
54. Hands J.R., Clemens G., Stables R., Ashton K., Brodbelt A., Davis C., Dawson T.P., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J. Brain tumour differentiation: rapid stratified serum diagnostics via attenuated total reflection Fourier-transform infrared // J Neurooncol. – 2016. – Vol. 127. – P. 463–472.
55. Cameron J.M., Butler H.J., Smith B.R., Hegarty M.G., Jenkinson M.D., Syed K., Brennan P.M., Ashton K., Dawson T., Palmer D.S., Baker M.J. Developing infrared spectroscopic detection for stratifying brain tumour patients: glioblastoma multiforme vs. lymphoma // Analyst. – 2019. – Vol. 144, № 22. – P. 6736–6750.
56. Bonnier F., Brachet G., Duong R., Sojinrin T., Respaud R., Aubrey N., Baker M.J., Byrne H.J., Chourpa I. Screening the low molecular weight fraction of human serum using ATR-IR spectroscopy // J Biophotonics. – 2016. – Vol. 9, № 10. – P. 1085–1097.
57. Hughes C., Clemens G., Bird B., Dawson T., Ashton K.M., Jenkinson M.D., Brodbelt A., Weida M., Fotheringham E., Barre M., Rowlette J., Baker M.J. Introducing Discrete Frequency Infrared Technology for High-Throughput Biofluid Screening // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 20173.
58. Krafft C., Wilhelm K., Eremin A., Nestel S., von Bubnoff N., Schultze-Seemann W., Popp J., Nazarenko I. A specific spectral signature of serum and plasma-derived extracellular vesicles for cancer screening // Nanomedicine. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 835–841.
59. Spalding K., Board R., Dawson T., Jenkinson M.D., Baker M.J. A review of novel analytical diagnostics for liquid biopsies: spectroscopic and spectrometric serum profiling of primary and secondary brain tumors // Brain Behav. – 2016. – Vol. 29, № 6, № 9. – P. 00502.

References

- Rasmussen B.K., Hansen S., Laursen R.J., Kosteljanetz M., Schultz H., Nørgård B.M., Guldberg R., Gradel K.O. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017; 135(3): 571–579. doi: 10.1007/s11060-017-2607-5.
- Ozawa M., Brennan P.M., Zienius K., Kurian K.M., Hollingworth W., Weller D., Hamilton W., Grant R., Ben-Shlomo Y. Symptoms in primary care with time to diagnosis of brain tumours. *Family Practice.* 2018; 35(5): 551–558. doi: 10.1093/fampra/cmz139.
- Ganesb M.S., Leonora B., Shannon L. S., Brian N., Bob S. Carter Liquid biopsy for brain tumors. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17(10): 943–947. doi: 10.1080/14737159.2017.1374854.
- Bertero L., Siravegna G., Rudà R., Soffietti R., Bardelli A., Cassoni P. Review: Peering through a keyhole: liquid biopsy in primary and metastatic central nervous system tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019; 45(7): 655–670. doi: 10.1111/nan.12553.
- Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nahed B., Carter B.S. Liquid biopsy for brain tumors. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17(10): 943–947. doi: 10.1080/14737159.2017.1374854.
- András I.E., Toborek M. Extracellular vesicles of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers.* 2015; 22(4): 1131804. doi: 10.1080/21688370.2015.1131804.

7. Skog J., Würdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Sena-Estevés M., Curry W.T. Jr, Carter B.S., Krichevsky A.M., Breakefield X.O. Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol.* 2008; 10(12): 1470-1476. doi: 10.1038/ncb1800.
8. Luz M., Cumba G., Timothy E. P., Mario A.C., Aaron J.J., Ian F.P. Isolation and Analysis of Plasma-Derived Exosomes in Patients With Glioma. *Front Oncol.* 2019; 9:651. doi: 10.3389/fonc.2019.00651.
9. Conrad R., Barrier M., Ford L.P. Role of miRNA and miRNA processing factors in development and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2006; 78(2): 107-117.
10. D'Asti E., Chennakrishnaiah S., Lee T.H., Rak J. Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression. *Cell Mol Neurobiol.* 2016; 36(3): 383-407. doi: 10.1007/s10571-015-0296-1.
11. Gourlay J., Morokoff A.P., Luwor R.B., Zhu H.J., Kaye A.H., Stylli S.S. The emergent role of exosomes in glioma. *J Clin Neurosci.* 2017; 35: 13-23. doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.021
12. Zhi-Fei W., Fan L., Hao W., Jin D. Glioma stem cells-derived exosomal miR-26a promotes angiogenesis of microvessel endothelial cells in glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38: 201. doi: 10.1186/s13046-019-1181-4.
13. Li H.Y., Li Y.M., Li Y., Shi X.W., Chen H. Circulating microRNA-137 is a potential biomarker for human glioblastoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(17): 3599-604. PMID: 27649660.
14. Regazzo G., Terrenato I., Spagnuolo M., Carosi M., Cognetti G., Cicchillitti L., Sperati F., Villani V., Carapella C., Piaggio G., Pelosi A., Rizzo M.G. A restricted signature of serum miRNAs distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 30(35): 124. doi: 10.1186/s13046-016-0393-0.
15. Yue X., Lan F., Hu M., Pan Q., Wang Q., Wang J. Down regulation of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma. *J Neurosurg.* 2016; 124(1): 122-128. doi: 10.3171/2015.1.JNS141577.
16. Sun J., Liao K., Wu X., Huang J., Zhang S., and Lu X. Serum microRNA-128 as a biomarker for diagnosis of glioma. *Int. J Clin Exp Med.* 2015; 8(1): 456-463.
17. Ohno M., Matsuzaki J., Kawauchi J., Aoki Y., Miura J., Takizawa S., Kato K., Sakamoto H., Matsushita Y., Takahashi M., Miyakita Y., Ichimura K., Narita Y., Ochiya T. // *JAMA Netw Open.* – 2019; Vol. 2, № 2(12): 1916953. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16953.
18. Santangelo A., Imbrucè P., Gardenghi B., Belli L., Agusbi R., Tamanini A., Munari S., Bossi A.M., Scambi I., Benati D., Mariotti R., Di Gennaro G., Sbarbati A., Eccher A., Ricciardi G.K., Ciceri E.M., Sala F., Pinna G., Lippi G., Cabrini G., Dececchi M.C. A microRNA signature from serum exosomes of patients with glioma as complementary diagnostic biomarker. *J Neurooncol.* 2018; 136(1): 51-62. doi:10.1007/s11060-017-2639-x.
19. Yu X., Li Z. Serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers for glioma. *Tumour Biol.* 2016; 37(2): 1407-10. doi:10.1007/s13277-015-4515-7.
20. Wu J., Li L., Jiang C. Identification and Evaluation of Serum MicroRNA-29 Family for Glioma Screening. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52(3): 1540-1546. doi: 10.1007/s12035-014-8937-9.
21. Xiao Y., Zhang L., Song Z., Guo C., Zhu J., Li Z. and Zhu S. Potential Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Circulating MicroRNA-182 in Human Glioma. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 855–862. doi: 10.12659/MSM.897164.
22. Lan F., Qing Q., Pan Q., Hu M., Yu H., Yue X. Serum exosomal miR-301a as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma. *Cell Oncol (Dordr).* 2018; 41(1): 25-33. doi: 10.1007/s13402-017-0355-3.
23. Lan F., Yue X., Xia T. Exosomal microRNA-210 is a potentially non-invasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma. *Oncol Lett.* 2020; 19(3): 1967-1974. doi:10.3892/ol.2020.11249.
24. Wang L.Q., Sun W., Wang Y., Li D., Hu A.M. Downregulation of Plasma miR-124 Expression Is a Predictive Biomarker for Prognosis of Glioma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(1): 271-276. doi: 10.26355/eurrev_201901_16773.
25. Wei X., Chen D., Lv T., Li G., Qu S. Serum MicroRNA-125b as a Potential Biomarker for Glioma Diagnosis. *Mol Neurobiol.* 2016; 53(1): 163-70. doi: 10.1007/s12035-014-8993-1.
26. Lu S., Wang S., Geng S., Ma S., Liang Z., and Jiao B. Increased Expression of microRNA-17 Predicts Poor Prognosis in Human Glioma. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 970761. doi: 10.1155/2012/970761.
27. Zhang H. et al. PMID: 28617546. Serum miR-100 is a potential biomarker for detection and outcome prediction of glioblastoma patients. *Cancer Biomark.* 2019; 24(1): 43-49. doi:10.3233/CBM-181416.
28. Tumilson C.A., Lea R.W., Alder J.E., Shaw L. Circulating microRNA biomarkers for glioma and predicting response to therapy. *Mol Neurobiol* 2014; 50(2): 545-558. doi: 10.1007/s12035-014-8679-8.
29. Ding C., Yi X., Wu X., Bu X., Wang D., Wu Z., Zhang G., Gu J., Kang D. Exosome-mediated transfer of circRNA CircNFIX enhances temozolomide resistance in glioma. *Cancer Lett.* 2020; 1(479): 1-12. doi: 10.1016/j.canlet.2020.03.002.
30. Siegal T., Charbit H., Paldor I., Zelikovitch B., Canello T., Benis A., Wong M.L., Morokoff A.P., Kaye A.H., Lavon I. Dynamics of circulating hypoxia-mediated miRNAs and tumor response in patients with high-grade glioma treated with bevacizumab. *J Neurosurg.* 2016; 125(4): 1008-1015. doi: 10.3171/2015.8.JNS15437.
31. Zeng A., Wei Z., Yan W., Yin J., Huang X., Zhou X., Li R., Shen F., Wu W., Wang X., You Y. Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma. *Cancer Lett.* 2018; 1(436): 10-21. doi: 10.1016/j.canlet.2018.08.004.

32. Tang C., Guo J., Chen H., Yao C.J., Zhuang D.X., Wang Y., Tang W.J., Ren G., Yao Y., Wu J.S., Mao Y., Zhou L.F. Gene mutation profiling of primary glioblastoma through multiple tumor biopsy guided by 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(5): 5327-5335.
33. Messaoudi K., Clavreul A., Lagarce F. Toward an effective strategy in glioblastoma treatment. Part I: resistance mechanisms and strategies to overcome resistance of glioblastoma to temozolomide. *Drug Discov Today.* 2015; 20(7): 899-905. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.011.
34. Yang C., Wang C., Chen X., Chen S., Zhang Y., Zhi F. et al. Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas. *Int J Cancer.* 2013; 132: 116–127. doi: 10.1002/ijc.27657.
35. Zhi F., Shao N., Li B., Xue L., Deng D., Xu Y., Lan Q., Peng Y., Yang Y. A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma. *Sci Rep.* 2016; 6: 32067. doi: 10.1038/srep32067.
36. Zhi F., Shao N., Wang R., Deng D., Xue L., Wang Q., Zhang Y., Shi Y., Xia X., Wang S., Lan Q., Yang Y. Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma. *Neuro Oncol.* 2015; 17(3): 383-91. doi:10.1093/neuonc/nou169.
37. Pandey R., Caflisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S. Metabolomic signature of brain cancer. *Mol. Carcinog.* 2017; 56(11): 2355-2371. doi: 10.1002/mc.22694.
38. Björkblom B., Wibom C., Jonsson P., Mören L., Andersson U., Johannesen T.B., Langseth H., Antti H., Melin B. Metabolomic screening of pre-diagnostic serum samples identifies association between α - and γ -tocopherols and glioblastoma risk. *Oncotarget.* 2016; 14(7(24): 37043-37053. doi: 10.18632/oncotarget.9242.
39. Kelimu A., Xie R., Zhang K., Zhuang Z., Mamtimin B., Sheybidin I. Metabonomic signature analysis in plasma samples of glioma patients based on (1)H-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Neurol India.* 2016; 64(2): 246-51. doi: 10.4103/0028-3886.177606.
40. [Tolstorozhev G.B., Skornyakov I.V., Butra V.A. Diagnostika oncologicheskikh patologiy cheloveka metodom infracrasy spectroscopii. *Zh Prikladnoy spectroscopii.* 2009; 76(6): 805-816. (In Russ.)].
41. Stelling A.L., Tober D., Uckermann O., Tavkin J., Leipnitz E., Schweizer J., Cramm H., Steiner G., Geiger K.D., Kirsch M. Infrared spectroscopic studies of cells and tissues: triple helix proteins as a potential biomarker for tumors. *PLoS One.* 2013; 8(3): 58332. doi: 10.1371.
42. Lima K.M., Gajjar K.B., Martin-Hirsch P.L., Martin F.L. Segregation of ovarian cancer stage exploiting spectral biomarkers derived from blood plasma or serum analysis: ATR-FTIR spectroscopy coupled with variable selection methods. *Biotechnol Prog.* 2015; 31(3): 832-9. doi: 10.1002/btpr.2084.
43. Sitnikova V.E., Kotkova M.A., Nosenko T.N., Kotkova T.N., Martynova D.M., Uspenskaya M.V. Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis. *Talanta.* 2020; 214: 120857. doi: 10.1016/j.talanta.2020.120857.
44. Zhang X.Q., Sun X.L., Pan Q.H., Zhang Y.F., Xu Z., Guo X.Y. The Advancement of Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Technology in Clinical Application. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* 2017; 37(2): 408-11.
45. Dias J.S.M., Silva H.V.R., Ferreira-Silva G.A., Ionta M., Corrêa C.C., Almeida F., Colina-Vegas L., Barbosa M.I.F., Doriguetto A.C. Pro-apoptotic activity of ruthenium 1-methylimidazole complex on non-small cell lung cancer. *J Inorg Biochem.* 2018; 187: 1-13. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.06.008.
46. Jenkins C.A., Jenkins R.A., Pryse M.M., Welsby K.A., Jitsumura M., Thornton C.A., Dunstan P.R., Harris D.A. A high-throughput serum Raman spectroscopy platform and methodology for colorectal cancer diagnostics. *Analyst.* 2018; 3(143(24): 6014-6024. doi: 10.1039/c8an01323c.
47. [Boyarinov G.A., Gordecov A.S., Fraerman A.P., Lebed' S.L. Diagnostica novoobrazovaniy golovnoy mozga metodom infracrasy spectroscopii. *Nizhegor Med Zhurn.* 2005; 3: 168-170. (In Russ.)].
48. [Gordecov A.S., Medyanik I.A., Lebedev A.V., Lebed' S.L., Zimina S.V. Sposob diagnostiki novoobrazovaniy golovnoy mozga: Pat 2350953 / Opubl. 27.03.09, Bjul. Izobreteniya. Poleznie modeli; 9: 9 p. (In Russ.)].
49. [Medyanik I.A., Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Lebed' S.L., Lebedev A.V. Sposob opredeleniya recydiva zlocachestvennogo obrazovaniya golovnoy mozga v posleoperacyonnom periode: Pat. 2463598 / Opubl. 10.10.12, Bjul. Izobreteniya. Poleznie modeli; 28: 10 p. (In Russ.)].
50. Medyanik I.A., Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Lobanov I.A., Radovsky V.V., Fraerman A.P., Terentyev I.G., Karyakin N.N. The Study Glioblastoma Differentiation possibility. *Sovremennye Technologii v Medicine.* 2014; 6(2): 93-102.
51. [Medyanik I.A., Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Lobanov I.A., Fraerman A.P., Terentyev I.G., Karyakin N.N. Yavlenie differencirovki zlocachestvennykh opuholej golovnoy mozga. *Nauchnie Otkrytiya.* 2014. Sb Krat Opisaniy Nauch Otkrytij Nauch Idej Nauch Gipotez. Sost.: Potockij V.V. M. RAEN. 2015: 36-38. (In Russ.)].
52. Hands J.R., Abel P., Ashton K., Dawson T., Davis C., Lea R.W., McIntosh A.J., Baker M.J. Investigating the rapid diagnosis of gliomas from serum samples using infrared spectroscopy and cytokine and angiogenesis factors. *Anal Bioanal Chem.* 2013; 405(23): 7347-7355. doi: 10.1007/s00216-013-7163-z.

53. Hands J.R., Dorling K.M., Abel P., Ashton K.M., Brodbelt A., Davis C., Dawson T., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J. Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) spectral discrimination of brain tumour severity from serum samples. *J Biophotonics*. 2014; 7(3-4): 189-199. doi: 10.1002/jbio.201300149.
54. Hands J.R., Clemens G., Stables R., Ashton K., Brodbelt A., Davis C., Dawson T.P., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J. Brain tumour differentiation: rapid stratified serum diagnostics via attenuated total reflection Fourier-transform infrared. *J Neurooncol*. 2016; 127: 463-472. doi: 10.1007/s11060-016-2060-x.
55. Cameron J.M., Butler H.J., Smith B.R., Hegarty M.G., Jenkinson M.D., Syed K., Brennan P.M., Ashton K., Dawson T., Palmer D.S., Baker M.J. Developing infrared spectroscopic detection for stratifying brain tumour patients: glioblastoma multiforme vs. lymphoma. *Analyst*. 2019; 144(22): 6736-6750. doi: 10.1039/c9an01731c.
56. Bonnier F., Brachet G., Duong R., Sojinrin T., Respaud R., Aubrey N., Baker M.J., Byrne H.J., Chourpa I. Screening the low molecular weight fraction of human serum using ATR-IR spectroscopy. *J Biophotonics*. 2016; 9(10): 1085-1097. doi: 10.1002/jbio.201600015.
57. Hughes C., Clemens G., Bird B., Dawson T., Ashton K.M., Jenkinson M.D., Brodbelt A., Weida M., Fotheringham E., Barre M., Rowlette J., Baker M.J. Introducing Discrete Frequency Infrared Technology for High-Throughput Biofluid Screening. *Sci Rep*. 2016; 6: 20173. doi: 10.1038/srep20173.
58. Krafft C., Wilhelm K., Eremin A., Nestel S., von Bubnoff N., Schultze-Seemann W., Popp J., Nazarenko I. A specific spectral signature of serum and plasma-derived extracellular vesicles for cancer screening. *Nanomedicine*. 2017; 13(3): 835-841. doi:10.1016/j.nano.2016.11.016.
59. Spalding K., Board R., Dawson T., Jenkinson M.D., Baker M.J. A review of novel analytical diagnostics for liquid biopsies: spectroscopic and spectrometric serum profiling of primary and secondary brain tumors. *Brain Behav*. 2016; 29(6(9)): 00502. doi: 10.1002/brb3.502.