

УДК 616.345-006-07:577.112.853

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МУЦИНОВ КАК МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

О.Е. Кузнецов, В.М. Цыркунов

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Описано много биологических маркеров, определение которых способствует выявлению злокачественной опухоли. Потенциальным маркером рака толстой кишки могут быть мембранно-связанные муцины (MUC).

Цель статьи – оценка клинической значимости экспрессии высокомолекулярных гликопротеинов MUC-1 и MUC-13 в качестве маркеров опухолевых процессов толстого кишечника.

Материал и методы. Исследованы образцы тканей и сыворотки крови 106 пациентов со злокачественным новообразованием толстого кишечника. Метод: иммунологический (иммуноферментный анализ), определение антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13.

Результаты и их обсуждение. Оценена роль антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 в качестве диагностических маркеров в процессе уточняющей диагностики рака толстого кишечника. Установленные пределы колебаний показателей антител в сыворотке крови к MUC-1 и MUC-13 у здоровых лиц имели отличия от показателей у пациентов с опухолью ($p=0,02$). У пациентов с раком толстого кишечника показатели антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли выше, чем в не пораженной опухолью ткани кишечника. Уровень экспрессии MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли не зависит от размера опухоли, поражения лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов, возраста и пола пациентов.

Заключение. Таким образом, муцины MUC-1 и MUC-13 представляют практический интерес в качестве дополнительных маркеров оценки опухолевых процессов в толстом кишечнике, их концентрации в ткани могут использоваться для контроля полноты объема резекции опухоли толстого кишечника при проведении хирургических вмешательств.

Ключевые слова: опухоль, муцин, ткань, сыворотка, толстый кишечник.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MUCINS AS MARKERS OF COLON TUMOR

O.E. Kuznetsov, V.M. Tsyrukunov

Education Establishment "Grodno State Medical University"

Currently, many biological markers have been described, the determination of which contributes to the detection of a malignant tumor. Membrane-associated mucins (MUC) may be a potential marker for colon cancer.

The aim of the study is to evaluate the clinical significance of the expression of high molecular weight glycoproteins MUC-1 and MUC-13 as markers of tumor processes in the large intestine.

Material and methods. Samples of tissues and blood serum of 106 patients with a malignant neoplasm of the large intestine were studied. The research methods were immunological (enzymatic immunoassay), identification of antibodies to MUC-1 and MUC-13 receptors.

Findings and their discussion. The role of antibodies to MUC-1 and MUC-13 receptors as diagnostic markers in the process of clarifying the diagnosis of colon cancer was evaluated. The established limits of fluctuations in serum antibodies to MUC-1 and MUC-13 of healthy individuals differed from those of patients with a tumor ($p=0,02$). The levels of antibodies to MUC-1 and MUC-13 receptors in the tumor tissue of patients with colon cancer are higher than in non-tumour-affected intestinal tissue. The level of expression of MUC-1 and MUC-13 in the tumor tissue does not depend on the size of the tumor, lymph node involvement, the presence of distant metastases, age and sex of patients.

Conclusion. Thus, mucins MUC-1 and MUC-13 are of practical interest as additional markers for assessing tumor processes in the large intestine and their concentration in the tissue can be used to control the completeness of the volume of resection of the large intestine tumor during surgical interventions.

Key words: tumor, mucin, tissue, serum, colon cancer.

Ежегодно в мире определяется около 1,1 миллиона новых случаев опухолей толстого кишечника, являющихся причиной смерти у половины пациентов. В экономически развитых странах рак толстого кишечника/колоректальный рак (РТК/КРР) являются распространенными болезнями, в структуре которых заболеваемость раком ободочной и прямой кишки составляет 58,7/100 тысяч и 28,8/100 тысяч

населения, соответственно, а пятилетняя выживаемость – 60%. Последний показатель в странах с ограниченными ресурсами равен менее 40% [1]. Статистические данные об экономических потерях от указанной онкопатологии не доступны, но в странах с высоким уровнем дохода составляют около 6,5 млрд долларов в год [2].

В Республике Беларусь ежегодно выявляется около 50 тыс. пациентов с впервые установленным злокачественным новообразованием. Страна входит в группу стран с относительно невысокими уровнями заболеваемости рака толстого кишечника, мало отличающимися от стран-соседей. За последнее десятилетие заболеваемость РТК/КРР увеличилась в три раза [3]. Ежегодно обнаруживается около 2,5 тыс. новых случаев опухолей толстой кишки и 1,9 тыс. случаев рака прямой кишки, 35% из них диагностируется на III и IV стадиях. Пятилетняя выживаемость пациентов, в зависимости от стадии заболевания, варьирует от 60,6 до 14,5% [4].

К настоящему времени описано множество биологических маркеров, определение которых в клетках, тканях или жидкостях организма может способствовать выявлению злокачественной опухоли, служить индикатором ее биологических особенностей или распространенности в организме. Маркеры, определение которых позволит оценить риски развития заболевания, диагностировать опухоль и служить биологическим индикатором опухолевого процесса, являются предметом исследований в настоящее время [5].

Потенциальным маркером опухолей толстой кишки могут быть мембранно-связанные муцины (МУК, МУС) – высокомолекулярные гликопротеины, привлекающие внимание исследователей на протяжении последних лет [6]. В норме в организме человека МУС экспрессируются клетками однослойного эпителия, локализуются на апикальной поверхности клеток и входят в состав молекулярной системы, которая способствует устойчивости эпителиального барьера при поражении. В своей структуре МУС содержат тандемные повторы из таких аминокислот, как пролин, треонин и серин; именно по двум последним идет гликозилирование. У человека выделяют до 21 вида мукопротеинов, которые по месту своего расположения подразделяются на мембранные и секретлируемые (табл. 1) [7].

В злокачественных опухолях можно обнаружить повышенную, по сравнению с нормальным эпителием, экспрессию МУС, изменение их внутриклеточной локализации и увеличение содержания гипогликозилированных форм гликопротеина, а также МУС, представленные на поверхностной мембране опухолевых клеток, которые можно рассмотреть как идеальную мишень для таргетной терапии [8].

В ряде клинико-морфологических исследований при раке различной локализации (молочная железа, легкое, желудок, кишечник, эпителиальные злокачественные новообразования других органов) описан высокий уровень корреляции экспрессии МУС в клетках опухоли с неблагоприятным прогнозом заболевания. Клинические наблюдения подтверждаются экспериментальными исследованиями, которые свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия МУС и его аномальная внутриклеточная локализация могут способствовать увеличению инвазивного и метастатического потенциала злокачественных клеток [9].

В других исследованиях было показано, что связь уровня МУС с клиническими характеристиками опухоли неоднозначна: экспрессия МУС выявляется при КРР и характеризует высокую гистологическую стадию процесса [10]. Увеличение МУС в крови, например, при раке молочной железы, связано со степенью дифференцировки, размером опухоли, отношением к рецептору эстрогена [11]. У пациентов с опухолевым процессом в кишечнике экспрессия МУС может быть связана со стадией TNM-характеристики опухоли и наличием метастазов. Экспрессия мембранно-связанных МУС в опухоли выявлена у 58,5% живых пациентов с КРР с благоприятным исходом в первые 5 лет [12; 13].

Таким образом, МУС как объект исследования представляют интерес для понимания биологии злокачественных новообразований эпителия и предшествующих их развитию фоновых процессов, а также для совершенствования методов диагностики и прогноза при онкологическом заболевании [14].

Многие аспекты потенциальной роли МУС в возникновении и прогрессии злокачественных опухолей, а также возможность практического приложения накопленных экспериментальных и клинических данных и сегодня остаются изученными недостаточно.

Цель исследования – оценить клиническую значимость экспрессии высокомолекулярных гликопротеинов МУС-1 и МУС-13 в качестве маркеров опухолевых процессов толстого кишечника.

Материал и методы. Объектом исследования являлись образцы тканей и сыворотки крови 106 пациентов со злокачественным новообразованием толстого кишечника (РТК): КРР, рак ободочной кишки, рак ректосигмоидного соединения. Пациенты находились на лечении в Гродненском онкологическом диспансере. Возраст обследуемых на момент постановки диагноза составил 29–87 лет; медиана возраста (Me) – $61,8 \pm 13,7$ лет, нижний квартиль (Q25) – 52 года, верхний квартиль (Q75) – 72 года.

Среди обследуемых с опухолевым процессом кишечника было 45 женщин (42,5%) и 61 мужчина (57,5%). Опухоль чаще локализовалась в прямой кишке (54/50,9%), сигмовидной кишке (8/7,6%), поперечно ободочной кишке (7/6,6%), слепой кишке и печеночном изгибе ободочной кишки (37/34,9%). Диагноз онкологического заболевания у каждого пациента был подтвержден морфологически. Распределение пациентов в соответствии с Международной клинической классификацией TNM: T3 – 52,8% (n=56); T4 – 23,6% (n=25), T2 – 16,0% (n=17), T1 – 7,6% (n=8). У 31,4% (n=33) пациентов на момент постановки диагноза отмечены метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1), у 9,4% (n=10) – отдаленные метастазы (M1). Частота встречаемости опухоли с низкой степенью злокачественности (высокодифференцированные, G1) составила 70,8% (75 человек), опухоли средней степени злокачественности (низкодифференцированные, G2) – 17,9% (19 человек), опухоли высокой степени злокачественности (недифференцированные, G3) – 11,3% (12 человек).

Исследованы образцы тканей, парафиновые блоки пациентов с РТК (рак ректосигмоидного соединения, КРР, рак ободочной кишки) из архива Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро и образцы крови тех же пациентов, полученные при обращении за консультативной и лечебной помощью в онкологический диспансер (в рамках обязательного медицинского обследования в соответствии с действующими протоколами диагностики и лечения). Исследование в образцах экстракта ткани кишечника выполнялось в двух зонах: в зоне опухоли и на участке «здоровой» ткани с морфологически не описанными критериями злокачественности (n=34).

Группа контрольных исследований представлена образцами крови 35 практически здоровых лиц с отсутствием злокачественного новообразования и вирусных инфекций. Исследования выполнены у 20 мужчин (57,1%) и 15 женщин (42,9%) среднего возраста $56,5 \pm 8,3$ года (минимум 42 года, максимум 68 лет).

Исследование уровня антител к муцинам (MUC-1, MUC-13, нг/мл) проводили при помощи метода иммуноферментного анализа (ИФА) в образцах ткани и сыворотки крови пациентов при помощи набора реагентов производства «Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd» (Китай) на иммуноферментном анализаторе «Mindray 96RA» (Китай).

Из блоков ткани в парафине готовили серийные срезы. В соответствии со стандартным протоколом проводили пробоподготовку образцов ткани к исследованию набором реагентов производства «MagneSil Genomic, Fixed System» (Promega, США).

Образцы биологического материала (сыворотки крови) получали стандартным способом с использованием вакуумных систем «Vacuette» с активатором свертывания производства «Greiner Bio-One» (Австрия). Подготовка проб крови для исследования проводилась унифицированным способом: центрифугированием (центрифуга «Fepox-24M», Китай) при 3000g в течение 10 минут. Образцы сыворотки крови отбирали в отдельные системы, в которых выполнялось исследование.

Результаты, полученные в ходе исследования, заносились в оригинальную базу данных. Статистическая обработка данных проводилась с применением стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$. Среди методов математической обработки использовали:

- изучение вида распределения и получение числовых характеристик. В случае нормального распределения переменную характеризовали с помощью математического ожидания (среднего) – M и среднего квадратического отклонения ($\pm\sigma$). Если распределение переменных не соответствовало гауссовскому, то для их описания использовали величины верхнего (Q75) и нижнего квартилей (Q) и медианы (Me);

- выявление отклика на воздействие в двухвыборочной задаче: при нормальном распределении для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух групп переменной использовали критерий Стьюдента (t), если распределение переменной не соответствовало нормальному, сравнение двух

независимых групп изучаемой переменной проводили с помощью теста Манна–Уитни (U), а зависимых групп – теста Вилкоксона (Z);

- при сравнении долей (процентов) применялся метод Хила;
- выявление взаимосвязи между двумя переменными: при нормальном распределении для оценки линейности связи между переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона (r), если распределение переменных не соответствовало нормальному, для оценки связи между ними применяли непараметрический корреляционный анализ Спирмана (R).

Результаты и их обсуждение. Установленные в образцах сыворотки крови концентрации антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 у практически здоровых лиц в популяции и в образцах крови у лиц с диагностированным опухолевым процессом толстого кишечника представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация антител в сыворотке крови к рецепторам MUC-1/MUC-13 у здоровых лиц и у пациентов с опухолями толстого кишечника

Группа, сыворотка	Показатель	n	M	min	max	m	p
Здоровые (p _к)	Антитела, рецептор MUC-1, нг/мл (p _{1к})	35	0,247	0,105	0,477	0,097	p _{muc1к-о} =0,02 p _{muc13к-о} =0,00001
	Антитела, рецептор MUC-13, нг/мл (p _{13к})	35	0,325	0,084	0,622	0,131	
Пациенты (p _о)	Антитела, рецептор MUC-1, нг/мл (p _{1о})	38	0,316	0,220	0,520	0,066	
	Антитела, рецептор MUC-13, нг/мл (p _{13о})	38	0,806	0,450	1,630	0,287	

Как видно из табл. 1, референтные величины концентраций антител к муцинам у практически здоровых лиц к рецепторам MUC-1 и MUC-13 составили 0,247±0,097 нг/мл и 0,325±0,131 нг/мл, соответственно. Полученные результаты полностью совпали с результатами нашего ранее проведенного исследования экспрессии муцинов в возрастных группах 20,1±1,1 года, концентрация которых к рецептору MUC-1 составила 0,25±0,04 нг/мл [15].

Концентрация антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 в сыворотке крови пациентов с РТК имела достоверные отличия от группы контроля (p=0,02 и p=0,00001 соответственно).

Концентрация уровня MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани опухоли и на границе со здоровой тканью представлена в табл. 2.

Таблица 2

Концентрация уровня MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани опухоли

Группа, ткань	Показатель	n	M	min	max	m	p
Ткань опухоли (p _о)	Антитела, рецептор MUC-1, нг/мл (p _{1о})	62	1,345	0,243	2,330	0,617	p _{muc1о-з} =0,0000001 p _{muc13о-з} =0,000001
	Антитела, рецептор MUC-13, нг/мл (p _{13о})	60	0,986	0,245	1,530	0,318	
Здоровая ткань (p _з)	Антитела, рецептор MUC-1, нг/мл (p _{1з})	33	0,175	0,140	0,210	0,020	
	Антитела, рецептор MUC-13, нг/мл (p _{13з})	34	0,554	0,250	0,715	0,101	

Как видно из табл. 2, средние значения концентраций антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани опухоли и на границе с пораженной опухолью ткани имели достоверные различия ($p < 0,05$). Концентрация MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли была достоверно выше, чем в ткани, не пораженной опухолью (на границе операционного разреза, Вилкоксон, Z-Test): MUC-1 – $Z=5,01$, $p=10^{-7}$; MUC-13 – $Z=4,66$, $p=10^{-6}$ (рис. 1).

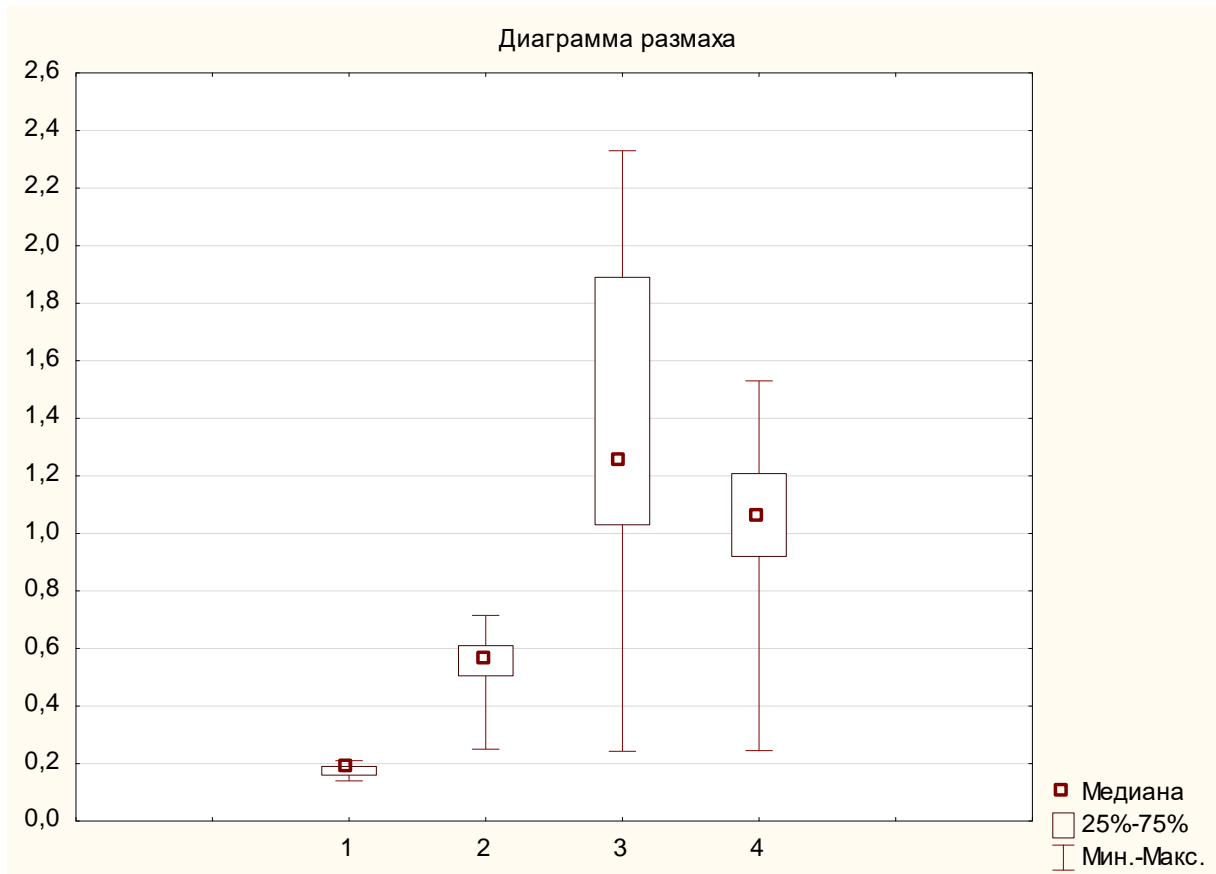


Рис. 1. Экспрессия MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани опухоли и здоровой ткани толстого кишечника у пациентов с РТК
 (ось абсцисс: 1 – здоровая ткань, рецептор MUC-1; 2 – здоровая ткань, рецептор MUC-13;
 3 – ткань опухоли, рецептор MUC-1; 4 – ткань опухоли, рецептор MUC-13;
 ось ординат: концентрация муцинов в нг/мл)

Полагаем, что избыточная экспрессия муцинов (MUC-1, MUC-13) в ткани опухоли могла быть связана с устойчивостью эпителия к апоптозу при РТК [16].

Опираясь на литературные данные, стоит предположить, что при проведении хирургических вмешательств при РТК определение муцина в ткани можно рассматривать для контроля полноты объема резекции опухоли [17].

Анализ связей между уровнем экспрессии MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли и клиническими характеристиками опухоли не установил достоверных зависимостей ни с размером опухоли (MUC-1 – $p=0,143$; MUC-13 – $p=0,558$), ни с поражением лимфатических узлов (MUC-1 – $p=0,117$; MUC-13 – $p=0,776$), ни с наличием отдаленных метастазов (MUC-1 – $p=0,105$; MUC-13 – $p=0,78$).

Достоверных корреляционных связей между уровнем экспрессии MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани кишечника, пораженной опухолью, с возрастом пациентов не установлено (MUC-1 – $R=0,096$, $p=0,652$; MUC-13 – $R=0,18$, $p=0,121$) (Spearman) (рис. 2).

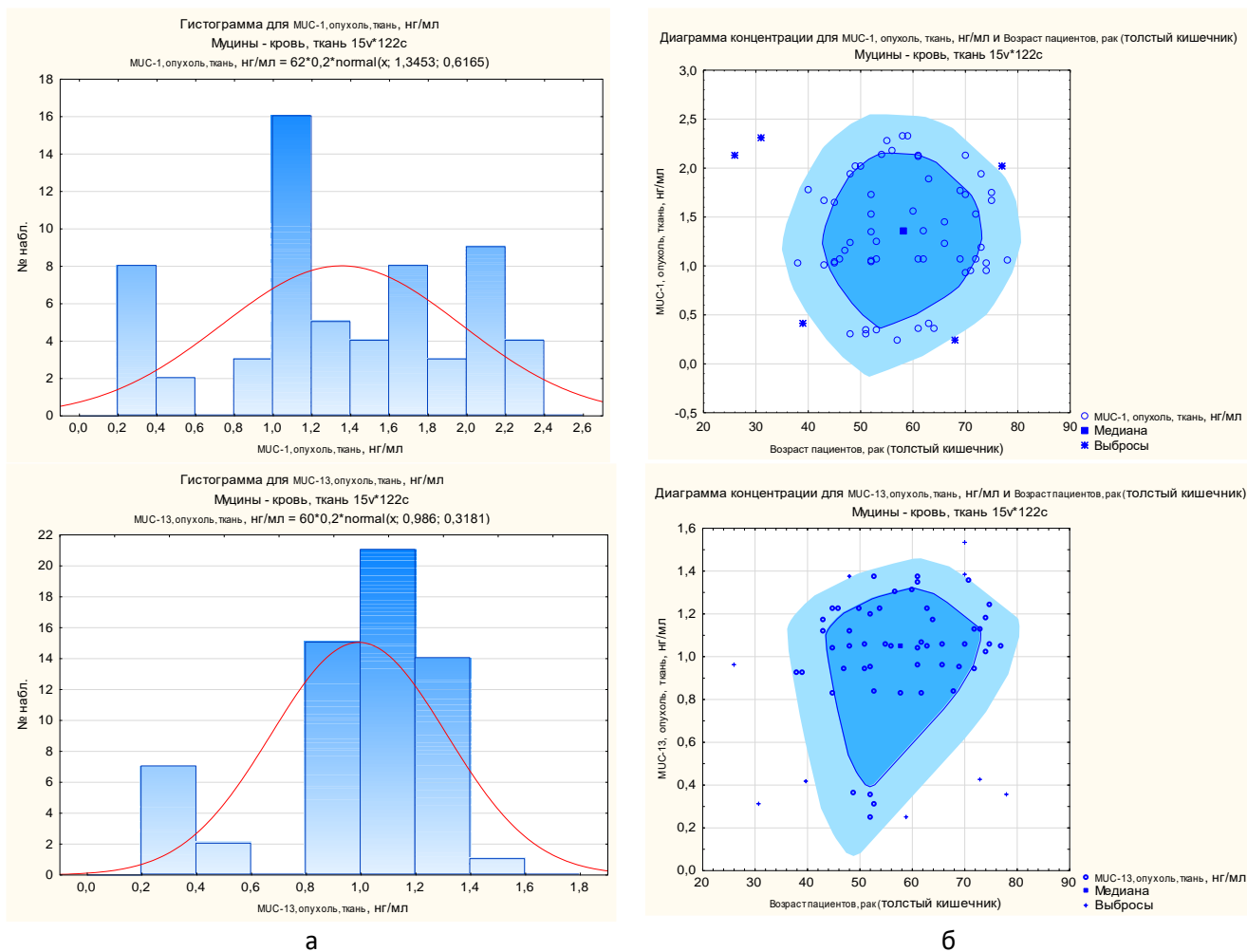


Рис. 2. Зависимость экспрессии MUC-1 (а) и MUC-13 (б) от возраста пациента

Анализ распределения концентраций муцинов (переменные) MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани при РТК внутри возрастных групп представлен на рис. 3.

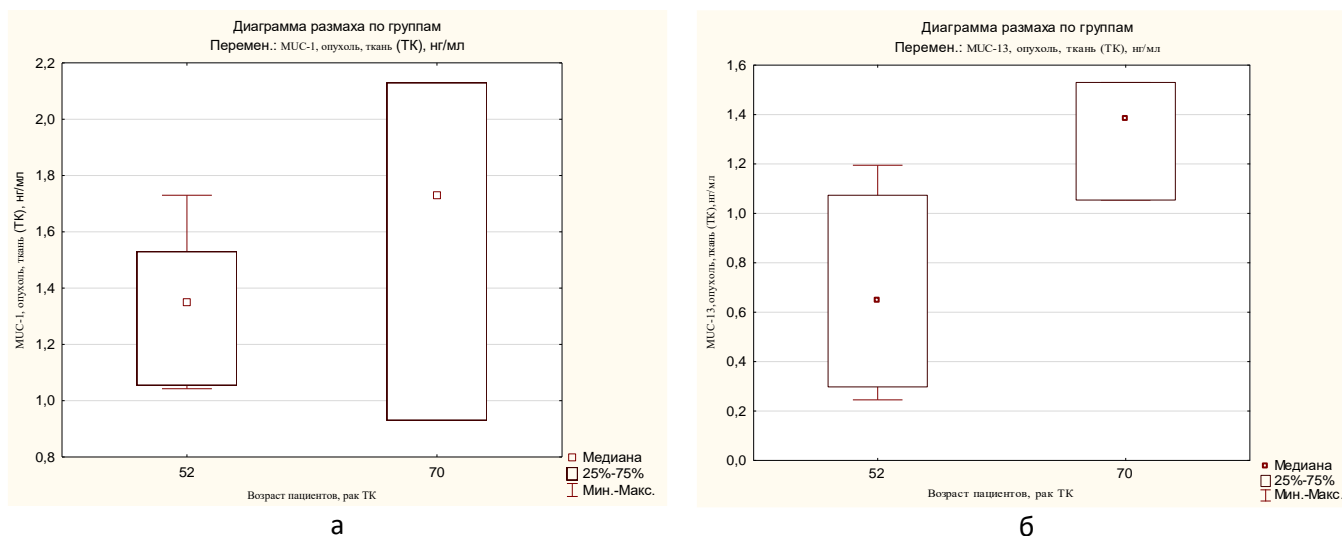


Рис. 3. Диаграмма размаха зависимости экспрессии муцинов MUC-1 (а) и MUC-13 (б) в ткани от возраста пациента

Как видно из рис. 3, распределение минимального размаха концентрации муцинов (переменной) MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани при РТК внутри возрастных групп установлено в возрастных категориях 52 года и 70 лет.

С учетом размаха переменной экспрессии муцинов MUC-1 и MUC-13 в возрастных группах лиц с установленным диагнозом РТК проведена оценка множественной регрессии переменных MUC-1 и MUC-13 (рис. 4).

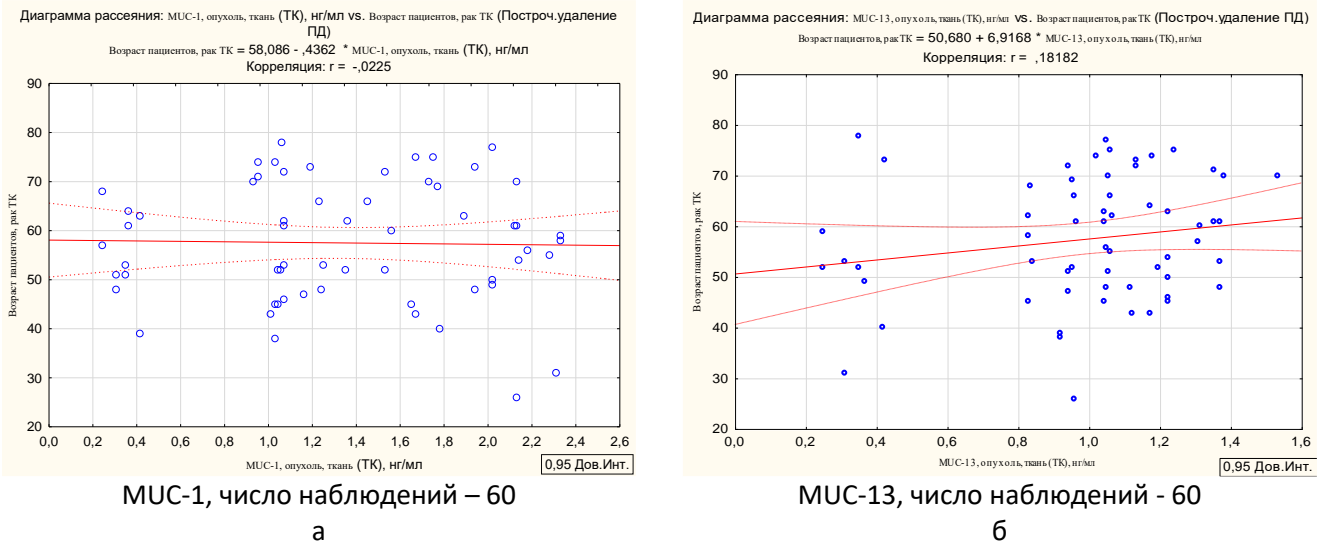


Рис. 4. Множественная регрессии экспрессии для переменных MUC-1 (а) и MUC-13 (б) в экстракте ткани в зависимости от возраста пациента

Как видно из рис. 4, в модели связей возраста и концентрации муцинов MUC-1 и MUC-13 в ткани у лиц с установленным диагнозом РТК установлены зависимости концентраций от возраста: MUC-1 – $r=0,0005$ ($R=0,03386413$; $F=0,0688858$; свободный член $1,445408403$; стандартная ошибка $0,3895034$; $t(60) = 3,7109$); MUC-13 – $r=0,0007$ ($R=0,18181942$; $F=1,982934$; свободный член $0,711223623$; стандартная ошибка $0,1993622$; $t(58) = 3,5675$).

По результатам множественной регрессии MUC-1 и MUC-13 с учетом возрастных групп лиц с установленным диагнозом РТК (размах переменной: 52 года, 70 лет) оценено предсказанное значение концентрации муцинов MUC-1 и MUC-13 для лиц со злокачественными процессами РТК (рак ректосигмоидного соединения, колоректальный рак, рак ободочной кишки) (табл. 3).

Таблица 3

Предсказанное значение концентраций MUC-1 и MUC-13 для лиц со злокачественными процессами РТК (опухоль, экстракт ткани, нг/мл)

	РТК, ткань опухоли		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса – значение
MUC-1	-0,001738	52	-0,090382
	Свободный член		1,445408 нг/мл
	Предсказанное		1,355026 нг/мл
	-95,0%		1,180654 нг/мл
	+95,0%		1,529398 нг/мл
MUC-1	РТК, ткань опухоли		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса – значение
	-0,001738	70	-0,121668
	Свободный член		1,445408 нг/мл

	<i>Предсказанное</i>		1,323740 нг/мл
	-95,0%		1,095915 нг/мл
	+95,0%		1,551565 нг/мл
MUC-13	РТК, ткань опухоли		
	В-Вес	Возраст, лет	В-Вес – значение
	0,004779	52	0,248528
	Свободный член		0,711224 нг/мл
	<i>Предсказанное</i>		0,959752 нг/мл
	-95,0%		0,870074 нг/мл
	+95,0%		1,049430 нг/мл
MUC-13	РТК, ткань опухоли		
	В-Вес	Возраст, лет	В-Вес – значение
	0,004779	70	0,334557
	Свободный член		0,711224 нг/мл
	<i>Предсказанное</i>		1,045781 нг/мл
	-95,0%		0,928061 нг/мл
	+95,0%		1,163501 нг/мл

Как показал анализ, предсказанное значение концентрации муцинов MUC-1 и MUC-13 в ткани при наличии РТК составило: MUC-1 в 52 года – 1,36 нг/мл, MUC-1 в 70 лет – 1,32 нг/мл, MUC-13 в 52 года – 0,96 нг/мл, MUC-13 в 70 лет – 1,05 нг/мл.

Оцененное предсказанное значение концентрации муцинов MUC-1 и MUC-13 в сыворотке крови для лиц с РТК представлено в табл. 4.

Таблица 4

Предсказанное значение концентраций MUC-1 и MUC-13 для лиц с РТК
(опухоль, сыворотка крови, нг/мл)

MUC-1	РТК, сыворотка		
	В-Вес	Возраст, лет	В-Вес – значение
	0,001050	52	0,054577
	Свободный член		0,255509 нг/мл
	<i>Предсказанное</i>		0,310087 нг/мл
	-95,0%		0,286348 нг/мл
	+95,0%		0,333825 нг/мл
MUC-1	РТК, сыворотка		
	В-Вес	Возраст, лет	В-Вес – значение
	0,001050	70	0,073470
	Свободный член		0,255509 нг/мл
	<i>Предсказанное</i>		0,328979 нг/мл
	-95,0%		0,298475 нг/мл
	+95,0%		0,359482 нг/мл
MUC-13	РТК, сыворотка		
	В-Вес	Возраст, лет	В-Вес – значение
	0,000268	52	0,013922
	Свободный член		0,790082 нг/мл
<i>Предсказанное</i>		0,804004 нг/мл	

	-95,0%	0,698709 нг/мл
	+95,0%	0,909300 нг/мл
MUC-13	РТК, сыворотка	
	В-Веса	Возраст, лет
	0,000268	70
	Свободный член	
	Предсказанное	
	-95,0%	
	+95,0%	
		В-Веса – значение
		0,018741
		0,790082 нг/мл
		0,808824 нг/мл
		0,673522 нг/мл
		0,944125 нг/мл

Значение концентрации муцинов MUC-1 и MUC-13 в сыворотке крови при наличии РТК составило: MUC-1 в 52 года – 0,32 нг/мл, MUC-1 в 70 лет – 0,33 нг/мл, MUC-13 в 52 года – 0,80 нг/мл, MUC-13 в 70 лет – 0,81 нг/мл.

Связи между концентрацией MUC-1 и MUC-13 в ткани и гендерной принадлежностью пациентов с РТК не выявлено: MUC-1 – $p=0,757$, MUC-13 – $p=0,916$ (Mann–Whitney U-Test).

По результатам проведенных исследований и на основании анализа зависимости уровня экспрессии муцинов MUC-1 и MUC-13 в образцах ткани опухолевой природы и здоровой ткани был сделан вывод о том, что концентрация MUC-1 и MUC-13 в ткани не зависит от клинико-анатомической локализации опухоли, возраста и пола пациентов.

Поскольку содержание MUC-1 и MUC-13 в ткани не коррелирует с клинической характеристикой опухоли, полом и возрастом пациента, определение MUC-1 и MUC-13 в опухоли и в ткани неопухолевой природы представляется целесообразным осуществлять у пациентов при любой форме РТК, независимо от пола и возраста.

Заключение. Результаты исследования подтвердили роль показателей антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 в качестве диагностических маркеров в процессе уточняющей диагностики РТК при различной гистологической и клинико-анатомической форме опухоли. Установленные пределы колебаний показателей антител в сыворотке крови к MUC-1 и MUC-13 у здоровых лиц (MUC-1 – $0,247 \pm 0,097$ нг/мл и MUC-13 – $0,325 \pm 0,131$ нг/мл) имели достоверные отличия от аналогичных показателей у пациентов с РТК (MUC-1, $p=0,02$, MUC-13, $p=0,00001$).

У пациентов с диагнозом РТК показатели антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли достоверно выше, чем в не пораженной опухолью ткани кишечника (MUC-1 – $p=10^{-7}$; MUC-13 – $p=10^{-6}$).

Уровень экспрессии MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли не зависит от размера опухоли (MUC-1 – $p=0,143$; MUC-13 – $p=0,558$), поражения лимфатических узлов (MUC-1 – $p=0,117$; MUC-13 – $p=0,776$), наличия отдаленных метастазов (MUC-1 – $p=0,105$; MUC-13 – $p=0,78$), возраста (MUC-1 – $p=0,652$; MUC-13, $p=0,121$) и пола пациентов (MUC-1, $p=0,757$; MUC-13, $p=0,916$).

Установленная избыточная экспрессия гликопротеинов муцинов (MUC-1, MUC-13) в ткани опухоли, возможно, связана с устойчивостью к апоптозу эпителия при раке толстого кишечника.

Определение концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли может использоваться для контроля полноты объема резекции опухоли толстого кишечника при проведении хирургических вмешательств.

При наличии РТК выявление концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 выше полученных предсказанных концентраций в ткани опухоли, равной 1,36 нг/мл для MUC-1 и 0,96 нг/мл для MUC-13 у пациентов на 52 году жизни, и уровней 1,32 нг/мл для MUC-1 и 1,05 нг/мл для MUC-13 у пациентов 70 лет свидетельствует о высокой вероятности наличия скрытого метастатического процесса, когда клинические методы обследования не выявляют признаков регионарного или отдаленного метастазирования.

Концентрация антител к MUC-1 и MUC-13 в сыворотке крови, превышающая 0,32 нг/мл для MUC-1 и 0,80 нг/мл для MUC-13, может указывать на риск наличия опухолевого процесса, при котором клинические методы обследования не выявляют признаков новообразования.

При окончательной клинической интерпретации результатов определения концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 у пациентов необходимо учитывать не только гистологический тип новообразования, но и другие клинико-анатомические характеристики опухоли. Различные уровни циркулирующего муцина, отмеченные нами при РТК, могут быть следствием сочетания нескольких факторов, связанных как с биологическими свойствами новообразований, так и с особенностями развития патологического процесса. Среди этих факторов могут быть уровень экспрессии MUC-1 и MUC-13 в опухолевых клетках, характер кровоснабжения опухоли, степень вовлечения лимфатических сосудов в опухолевый процесс, строение лимфатических коллекторов, выраженность реактивных изменений окружающих тканей [18].

Таким образом, высокомолекулярные гликопротеины MUC-1 и MUC-13 представляют не только теоретический, но и практический интерес для специалистов в качестве дополнительных маркеров оценки опухолевых процессов в толстом кишечнике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424. – Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Акуленко, Л.В. В чьей компетенции решение проблемы ранней диагностики и профилактики семейного рака? Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога / Л.В. Акуленко, Е.Т. Лилин, Н.А. Хохлова // Сборник научных трудов Пленума межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии. – Ижевск, 2000. – С. 190–195.
3. Cancer Today: International Agency for Research of Cancer, IARC [Electronic resource]. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020>. – Date of access: 14.01.2022.
4. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017) / А.Е. Океанов [и др.]; под ред. О.Г. Суконко; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». – Минск: Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии, 2018. – 284 с.
5. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы) / М.Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 65–79.
6. Горчакова, О.В. Маркеры опухолевого процесса – муцины / О.В. Горчакова, О.Е. Кузнецов, А.И. Хрищанович // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф. / отв. ред. В.А. Снежицкий. – Гродно, 2019. – С. 161–165.
7. Mucins in the mucosal barrier to infection / S.K. Linden [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2008. – Vol. 1, iss. 3. – P. 183–197. – Doi: 10.1038/mi.2008.5.
8. Prognostic and clinicopathological value of MUC-1 expression in colorectal cancer / C. Li [et al.] // *A meta-analysis.* – *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, iss. 9. – P. e14659. – Doi: 10.1097/MD.00000000000014659.
9. MUC-1 expression in colorectal carcinoma: Clinicopathological correlation and prognostic significance / C. Diaz Del Arco [et al.] // *Rev Esp Patol.* – 2018. – Vol. 51, iss. 4. – P. 204–209. – Doi: 10.1016/j.patol.2018.03.002.
10. Co-expression of HER3 and MUC-1 is associated with a favourable prognosis in patients with bladder cancer / T.O. Nielsen [et al.] // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 115, iss. 1. – P. 163–165. – Doi: 10.1111/bju.12658.
11. Expression of mucins (MUC-1, MUC-2, MUC-3, MUC-4, MUC-5AC and MUC-6) and their prognostic significance in human breast cancer / E.A. Rakha [et al.] // *Mod Pathol.* – 2005. – Vol. 18, iss. 10. – P. 1295–1304. – Doi: 10.1038/modpathol.3800445.
12. Mucin (MUC) gene expression in human pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a potential role of MUC-4 as a tumor marker of diagnostic significance / M. Andrianifahanana [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7, iss. 12. – P. 4033–4040.
13. New developments in goblet cell mucus secretion and function / G.M. Birchenough [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2015. – Vol. 8, iss. 4. – P. 712–719. – Doi: 10.1038/mi.2015.32.
14. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases / M.A. Mc Guckin [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, iss.1. – P. 100–113. – Doi: 10.1002/ibd.20539.
15. Горчакова, О.В. Муцины (MUC-1/MUC-13) в диагностике опухолей толстого кишечника / О.В. Горчакова, О.Е. Кузнецов, М.Н. Курбат // Молекулярная диагностика: сб. тр. X Юбилейной междунар. науч.-практ. конф., Москва, 31 янв. 2021 г.: в 2 ч. – Тамбов, 2021. – Т. 1. – С. 64–65.
16. Применение слитого конструкта ТИМП-ГФИ и способ лечения повреждений кожи для предотвращения или ингибирования образования рубца: патент RU № 2 428 479 С2 / Нелсон Питер Джон (DE). – Опубл. 10.09.2011.
17. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы / В.И. Пантелеев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 11. – С. 81–87. – Doi: 10.17116/hirurgia201911181.
18. ИКО25-реактивный муцин MUC-1 в сыворотке крови у больных раком легкого / Т.А. Кармакова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 2. – С. 35–41.

REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018, vol. 68, no. 6, p. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Akulenko L.V., Lilin E.T., Khokhlova N.A. *Sbornik nauchnykh trudov Plenuma mezhdovedomstvennogo nauchnogo soveta po akusherstvu i ginekologii* [Collection of scientific papers of the Plenum of the Interdepartmental Scientific Council on Obstetrics and Gynecology]. Izhevsk, 2000, p. 190–195.
3. Cancer Today: International Agency for Research of Cancer, IARC. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020> (accessed 14 January 2022).
4. Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F., Evmenenko A.A., Sukonko O.G. *Statistika onkologicheskikh zabolevanii v Respublike Belarus (2008–2017)* [Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2008–2017)]. Minsk, RNPC OMR, 2018, 284 p.
5. Alekseeva M.L., Gusarova E.V., Mullabaeva S.M., Ponkratova T.S. *Problemy reproduktivnoy [Issues of reproduction]*, 2005, 11(3), p. 65–79.
6. Gorchakova O.V., Kuznetsov O.E., Khrishchanovich A.I. *Aktualnye problemy meditsiny. Materialy yezhegodnoi itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Current Issues of Medicine. Proceedings of the Annual Final Scientific and Practical Conference]. Grodno, GrGMU, 2019, p. 161–165.

7. Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., Mc Guckin M.A. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol*, 2008, vol. 1, no. 3, p. 183–197. Doi: 10.1038/mi.2008.5.
8. Li C., Liu T., Yin L., Zuo D., Lin Y., Wang L. Prognostic and clinicopathological value of MUC-1 expression in colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore), 2019, vol. 98, no. 9, p. e14659. Doi: 10.1097/MD.00000000000014659.
9. Díaz Del Arco C., Garré P., Molina Roldán E., Lorca V., Cerón Nieto M.Á., Fernández Aceñero M.J. MUC-1 expression in colorectal carcinoma: Clinicopathological correlation and prognostic significance. *Rev Esp Patol*, 2018, vol. 51, no. 4, p. 204–209. Doi: 10.1016/j.patol.2018.03.002.
10. Nielsen T.O., Borre M., Nexø E., Sorensen B.S. Co-expression of HER3 and MUC-1 is associated with a favourable prognosis in patients with bladder cancer. *BJU Int*, 2015, vol. 115, no. 1, p. 163–165. Doi: 10.1111/bju.12658.
11. Rakha E.A., Boyce R.W., Abd El-Rehim D., Kurien T., Green A.R., Paish E.C., Robertson J.F., Ellis I.O. Expression of mucins (MUC-1, MUC-2, MUC-3, MUC-4, MUC-5AC and MUC-6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod Pathol*, 2005, vol. 18, no. 10, p. 1295–1304. Doi: 10.1038/modpathol.3800445.
12. Andrianifahanana M., Moniaux N., Schmied B.M., Ringel J., Friess H., Hollingsworth M.A., Büchler M.W., Aubert J.P., Batra S.K. Mucin (MUC) gene expression in human pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a potential role of MUC-4 as a tumor marker of diagnostic significance. *Clin Cancer Res*, 2001, vol. 7, no. 12, p. 4033–4040.
13. Birchenough G.M., Johansson M.E., Gustafsson J.K., Bergström J.H., Hansson G.C. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol*, 2015, vol. 8, no. 4, p. 712–719. Doi: 10.1038/mi.2015.32.
14. McGuckin M.A., Eri R., Simms L.A., Florin T.H., Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, vol. 15, no. 1, p. 100–113. Doi: 10.1002/ibd.20539.
15. Gorchakova O.V., Kuznetsov O.E., Kurbat M.N. *Molekulyarnaya diagnostika. Sbornik trudov X Yubileinoi mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Molecular diagnostics. Proceedings of the X Anniversary International Scientific and Practical Conference]. Tambov, 2021, 1, p. 64–65.
16. Nelson Peter John. *Primenenie slitogo konstrukta TIMP-GFI i sposob lecheniya povrezhdenii kozhi dlya predotvrashcheniya ili ingibirovaniya obrazovaniya rubtsa* [The use of the merged TIMP-GFI construct and a method of treating skin damage to prevent or inhibit scar formation]. RU patent 2 428 479 C2. 2011 September 10.
17. Panteleev V.I., Gorin D.S., Kaldarov A.R., Kriger A.G. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery], 2019, 11, p. 81–87.
18. Karmakova T.A., Skripnik V.V., Iakubovskaia R.I., Vorontsova M.S., Pikin O.V., Rudakov R.V., Vursol D.A., Amiraliev A.M., Mokina V.D., Chissov V.I. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* [P.A. Herzen Journal of Oncology], 2012, 2, p. 35–41.

Поступила в редакцию 03.03.2022

Адрес для корреспонденции: e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru – Кузнецов О.Е.