

УДК 616.345-006-07:577.112.853

О.Е. КУЗНЕЦОВ^{1,2}, В.М. ЦЫРКУНОВ²

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ МУЦИНОВ В ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Описано много биологических маркеров, определение которых способствует выявлению злокачественной опухоли. Потенциальным маркером рака толстой кишки могут быть мембранно-связанные муцины (MUC-1 и MUC-13). Исследованы образцы тканей и сыворотки крови пациентов со злокачественным новообразованием толстого кишечника в которых оценена роль антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 в прогрессии рака толстого кишечника. Установленные пределы колебаний показателей антител в сыворотке крови 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.

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

Введение. Ежегодно в мире выявляется 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 составляют 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 не высокими уровнями заболеваемости рака толстого кишечника, мало отличающимися от стран соседей. За последнее десятилетие заболеваемость РТК/КРР увеличилась в три раза [3]. Ежегодно выявляется 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, MUC) – высокомолекулярные гликопротеины, привлекающие внимание исследователей на протяжении последних лет [6]. В норме в организме человека MUC 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 MUC 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 секретируемые (таблица 1) [7].

В злокачественных опухолях можно обнаружить повышенную, по сравнению с нормальным эпителием, экспрессию MUC, изменение их внутриклеточной локализации и увеличение содержания

гипогликозилированных форм гликопротеина, а также MUC, 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 MUC в клетках опухоли с неблагоприятным прогнозом заболевания. Клинические наблюдения подтверждаются экспериментальными исследованиями, которые свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия MUC и его аномальная внутриклеточная локализация могут способствовать увеличению инвазивного и метастатического потенциала злокачественных клеток [9].

В других исследованиях было показано, что связь уровня MUC с клиническими характеристиками опухоли неоднозначна: экспрессия MUC выявляется при КРР и характеризует высокую гистологическую стадию процесса [10]. Увеличение MUC 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 MUC может быть связана со стадией TNM-характеристики опухоли и наличием метастазов. Экспрессия мембранно-связанных MUC в опухоли выявлена у 58,5% живых пациентов с КРР с благоприятным исходом в первые 5 лет [12, 13].

Таким образом, MUC, 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 MUC в возникновении и прогрессии злокачественных опухолей, а также возможность практического приложения накопленных экспериментальных и клинических данных, на сегодняшний день остаются изученными недостаточно.

Цель исследования – оценить экспрессию высокомолекулярных гликопротеинов MUC-1 и MUC-13 в качестве маркеров опухолевых процессов толстого кишечника.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись образцы тканей и сыворотки крови 106 пациентов со злокачественным новообразованием толстого кишечника (РТК). 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%), рак слепой кишки и печёночного изгиба ободочной кишки (37/34,9%). Диагноз онкологического заболевания подтвержден морфологически. Распределение пациентов (Международная клиническая классификация 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 пациентов с РТК из архива Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро и образцы крови тех же пациентов, полученные при обращении за медицинской (консультативной, 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 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 проведены в рамках профилактических исследований 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 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: центрифугирование (центрифуга «Fenox-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 использованием 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) использовался 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 таблице 1.

Табл. 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, нг/мл	n	M	min	max	m	p
Здоровые (p_k)	MUC-1, (p_{1k})	35	0,247	0,105	0,477	0,097	$p_{muc1k-o}=0,02$ $p_{muc13k-o}=0,00001$
	MUC-13, (p_{13k})	35	0,325	0,084	0,622	0,131	
Пациенты (p_o)	MUC-1, (p_{1o})	38	0,316	0,220	0,520	0,066	
	MUC-13, (p_{13o})	38	0,806	0,450	1,630	0,287	

Как видно из таблицы 1, референтные величины концентраций антител к муцинам у практически здоровых лиц к рецептору MUC-1 и MUC-13 составили $0,247 \pm 0,097$ нг/мл и $0,325 \pm 0,131$ нг/мл, соответственно. Полученные результаты полностью совпали с результатами нашего ранее проведенного исследования экспрессии муцинов в возрастных группах $20,1 \pm 1,1$ год, концентрация которых к рецептору MUC-1 составила $0,25 \pm 0,04$ 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 участке ткани с морфологически не описанными критериями злокачественности представлена в таблице 2.

Табл. 2. Концентрация уровня MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани

Группа, ткань	Показатель, нг/мл	n	M	min	max	m	p
Опухоль (p_o)	MUC-1, (p_{1o})	62	1,345	0,243	2,330	0,617	$p_{muc1o-3}=0,0000001$ $p_{muc13o-3}=0,000001$
	MUC-13, (p_{13o})	60	0,986	0,245	1,530	0,318	
Здоровая (p_3)	MUC-1, (p_{13})	33	0,175	0,140	0,210	0,020	
	MUC-13, (p_{133})	34	0,554	0,250	0,715	0,101	

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

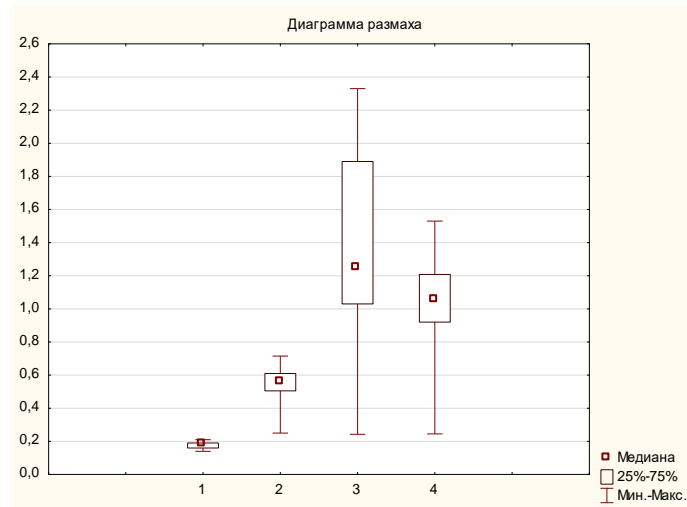
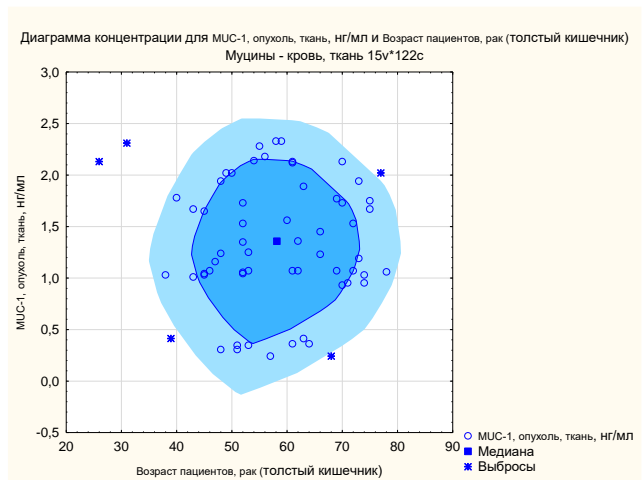
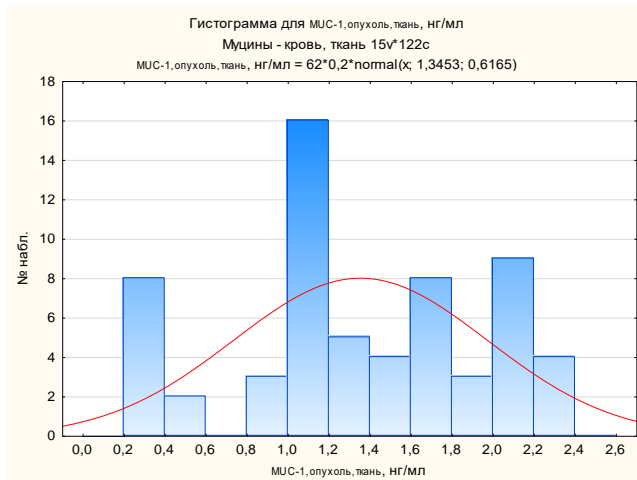


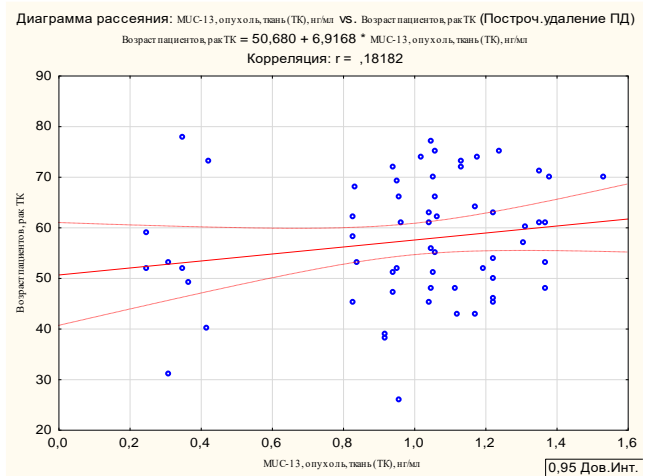
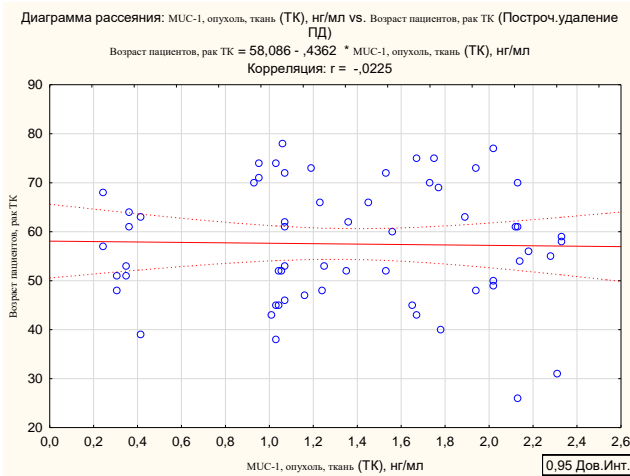
Рис. 1. Экспрессия MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани опухоли и здоровой ткани толстого кишечника у пациентов с РТК (ось абсцисс: 1 – ткань с морфологически не описанными критериями злокачественности, рецептор MUC-1, 2 –ткань с морфологически не описанными критериями злокачественности, рецептор MUC-13; 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 – $R=0,18$, $p=0,121$), рисунок 5 (Spearman), рисунок 2.





MUC-1, число наблюдений – 60

MUC-13, число наблюдений - 60

а

б

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

Как показано на рисунке 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 – $p=0,0005$ ($R=0,03386413$; $F=0,0688858$; свободный член 1,445408403; стандартная ошибка 0,3895034; $t(60) = 3,7109$; MUC-13 – $p=0,0007$ ($R=0,18181942$; $F=1,982934$; 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, таблица 3.

Табл. 3. Предсказанное значение концентраций MUC-1 и MUC-13 для лиц со злокачественными процессами РТК (опухоль, экстракт ткани, нг/мл)

MUC-1	РТК, ткань опухоли		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	-0,001738	52	-0,090382
	Свободный член		1,445408 нг/мл
	Предсказанное		1,355026 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
	Предсказанное		1,323740 нг/мл
MUC-13	РТК, ткань опухоли		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,004779	52	0,248528
	Свободный член		0,711224 нг/мл
	Предсказанное		0,959752 нг/мл
MUC-13	РТК, ткань опухоли		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,004779	70	0,334557
	Свободный член		0,711224 нг/мл
	Предсказанное		1,045781 нг/мл
MUC-13	РТК, ткань опухоли		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,004779	52	0,248528
	Свободный член		0,711224 нг/мл
	Предсказанное		0,928061 нг/мл
MUC-13	РТК, ткань опухоли		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,004779	70	0,334557
	Свободный член		0,711224 нг/мл
	Предсказанное		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 таблице 4.

Табл. 4. Предсказанное значение концентраций MUC-1 и MUC-13 для лиц с РТК (опухоль, сыворотка крови, нг/мл)

MUC-1	РТК, сыворотка		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,001050	52	0,054577
	Свободный член		0,255509 нг/мл
	Предсказанное		0,310087 нг/мл
	-95,0%		0,286348 нг/мл
+95,0%		0,333825 нг/мл	
MUC-1	РТК, сыворотка		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,001050	70	0,073470
	Свободный член		0,255509 нг/мл
	Предсказанное		0,328979 нг/мл
	-95,0%		0,298475 нг/мл
+95,0%		0,359482 нг/мл	
MUC-13	РТК, сыворотка		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,000268	52	0,013922
	Свободный член		0,790082 нг/мл
	Предсказанное		0,804004 нг/мл
	-95,0%		0,698709 нг/мл
+95,0%		0,909300 нг/мл	
MUC-13	РТК, сыворотка		
	В-Веса	Возраст, лет	В-Веса - значение
	0,000268	70	0,018741
	Свободный член		0,790082 нг/мл
	Предсказанное		0,808824 нг/мл
	-95,0%		0,673522 нг/мл
+95,0%		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 на участке ткани с морфологически не описанными критериями злокачественности, высказано предположение о том, что концентрация MUC-1 и MUC-13 в ткани не зависит от клинко-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, представляется целесообразным осуществлять определение MUC-1 и MUC-13 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 возможных диагностических маркеров в процессе уточняющей диагностики РТК при различной клинко-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 ткани кишечника с морфологически не описанными критериями злокачественности (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, $p=0,916$).

Определение концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли может быть рассмотрено в качестве дополнительного критерия контроля полноты объема резекции опухоли толстого кишечника при проведении хирургических вмешательств.

Выявление концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 выше предсказанных значений 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, может свидетельствовать о вероятности наличия скрытого опухолевого процесса, когда клинические методы обследования не выявляют признаков.

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 отсутствии клинических признаков.

При окончательной клинической интерпретации результатов определения концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 у пациентов необходимо учитывать клинко-анатомические и гистологические 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].

Высокомолекулярные гликопротеины муцины представляет 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. Лильин, 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 клинко-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 ежегодной итоговой научно-практической конференции* / 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. 183-97. – 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 MUC1 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, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) 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 *MUC4* 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. McGuckin [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, iss. 1. – P. 100-113. – doi: 10.1002/ibd.20539.
- [15]. Горчакова, О. В. Муцины (*MUC1/MUC13*) в диагностике опухолей толстого кишечника / О. В. Горчакова, О. Е. Кузнецов, М. Н. Курбат // Молекулярная диагностика : сборник трудов X Юбилейной международной научно-практической конференции, Москва, 01 января-31 2021 г. – 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 *MUC1* в сыворотке крови у больных раком легкого / Т. А. Кармакова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 2. – С. 35-41.

A.E. KUZNIATSOV^{1,2}, V.M. TSYRKUNOV¹

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MUCINS AS MARKERS OF COLON TUMOR

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Summary

Currently, many biological markers have been described, the determination of which contributes to the detection of a malignant tumor. Membrane-associated mucins (*MUC-1* and *MUC-13*) may be a potential marker for colon cancer. Tissue and serum samples from patients with malignant neoplasms of the large intestine were studied in which the role of antibodies to the *MUC-1* and *MUC-13* receptors in the progression of colon cancer was evaluated. The established limits of fluctuations in serum antibodies in healthy individuals differed from those in patients with a tumor ($p=0.02$). In patients with colon cancer, the levels of antibodies to *MUC-1* and *MUC-13* receptors in the tumor tissue 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.

Keywords: tumor, mucin, tissue, serum, colon cancer.