

16. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В. С. Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. [A genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. Ed. V. S. Baranova. St. Petersburg: NL, 2009. (In Russ.)].
17. Margaglione M., Cappuci G., Colaizzo D., Giuliani N., Vecchione G. [et al.]. The PAI-1 Gene Locus 4G/5G Polymorphism Is Associated With a Family History of Coronary Artery Disease. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1998;18:152-156. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.2.152>

#### Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии;  
тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Айрапетян Лидия Артуровна, врач-кардиолог, соискатель кафедры;  
тел.: 89097735908; e-mail: lidia13011991@gmail.com

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.34

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15011>

ISSN – 2073-8137

## ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЕЕ АССОЦИАЦИЯ С ПОЛИПАМИ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М. А. Осадчук<sup>1</sup>, А. А. Свистунов<sup>1</sup>, А. М. Золотовицкая<sup>1</sup>, В. А. Решетников<sup>1</sup>,  
В. В. Козлов<sup>1</sup>, Е. Д. Миронова<sup>1</sup>, М. М. Осадчук<sup>2</sup>, Е. С. Огибенина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская поликлиника № 52, Москва, Российская Федерация

## DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON AND ITS ASSOCIATION WITH POLYPS AND COLORECTAL CANCER: A CLINICAL, INSTRUMENTAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL STUDY

Osadchuk M. A.<sup>1</sup>, Svistunov A. A.<sup>1</sup>, Zolotovickaya A. M.<sup>1</sup>, Reshetnikov V. A.<sup>1</sup>,  
Kozlov V. V.<sup>1</sup>, Mironova E. D.<sup>1</sup>, Osadchuk M. M.<sup>2</sup>, Ogibeniina E. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

<sup>2</sup> City Polyclinic № 52, Moscow, Russian Federation

В последние годы вызывает интерес разработка ранних прогностических критериев течения дивертикулярной болезни толстой кишки (ДБТК) на основе показателей пролиферации, таких как Kisspeptin1 (KISS1), p53, хромогранин-А (CgA). Целью исследования являлось определение роли клинико-эндоскопических и иммуноморфологических показателей у больных с ДБТК и при сочетании с аденоматозными полипами кишечника (АПК) и колоректальным раком (КР). Обследовано 190 больных с ДБТК (120) в сочетании с КР (15) и АПК (55) и 28 здоровых человек. Экспрессия p53 в группе ДБТК с КР была выше средних значений в группе здоровых (0,34 и 0,16). Экспрессия рецептора KISS1 (KISS1R) у лиц с ДБТК в сочетании с АПК показала снижение, а у больных с КР – полностью отсутствовала. Экспрессия CgA увеличивалась у больных с ДБТК и достигала максимальных значений при КР. Таким образом, ДБТК и ее сочетание с АПК и КР имеют как общие патогенетические механизмы, так и различия по иммуноморфологическим показателям, количеству нейроэндокринных клеток слизистой оболочки желудка, секретирующих KISS1R, p53 и CgA.

*Ключевые слова:* дивертикулярная болезнь толстой кишки, kisspeptin1 (KISS1), p53, хромогранин-А (CgA)

Presently the development of early prognostic criteria for the course of diverticular colon disease (DCD) based on proliferation indicators such as Kisspeptin1 (KISS1), p53, chromogranin-A (CgA) is particularly relevant. The aim of the study was to determine the role of clinical endoscopic and immunomorphological parameters in patients with DCD and in combination with adenomatous intestinal polyps (APC) and colorectal cancer (CRC). We examined 190 patients with DCD (120), comorbid to CRC (15) and APC (55), and 28 healthy people. According to the results, the expression of p53 in the DCD group with CRC is higher than the average value in the group of healthy subjects (0.34 and 0.16). Expression of the KISS1 receptor (KISS1R) in individuals with DCD in combination with APC was decreased, while in patients with CRC it was

completely absent. CgA expression increased in patients with DCD and reached maximum values in CRC. Thus, DCD and its combination with APC and CRC have both common pathogenetic mechanisms and differences in immunomorphological parameters, and in the number of neuroendocrine cells of the gastric mucosa secreting KISS1R, p53, and CgA.

*Keywords: diverticular disease of the colon, kisspeptin1 (KISS1), p53, chromogranin-A (CgA)*

**Для цитирования:** Осадчук М. А., Свистунов А. А., Золотовицкая А. М., Решетников В. А., Козлов В. В., Миронова Е. Д., Осадчук М. М., Огибенина Е. С. ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЕЕ АССОЦИАЦИЯ С ПОЛИПАМИ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):52-57. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15011>

**For citation:** Osadchuk M. A., Svistunov A. A., Zolotovickaya A. M., Reshetnikov V. A., Kozlov V. V., Mironova E. D., Osadchuk M. M., Ogibenina E. S. DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON AND ITS ASSOCIATION WITH POLYPS AND COLORECTAL CANCER: A CLINICAL, INSTRUMENTAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL STUDY. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):52-57. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15011> (In Russ.)

АД – артериальное давление  
АЛАТ – аланинаминотрансфераза  
АПК – аденоматозный полип кишечника  
АСАТ – аспартатаминотрансфераза  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДБТК – дивертикулярная болезнь толстой кишки  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела  
КП – киспептин  
КР – колоректальный рак  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
САД – систолическое артериальное давление  
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки  
СРК – синдром раздраженного кишечника  
CgA – хромогранин-А  
KiSS1 – kisspeptin1  
KISS1R – рецептор KISS1  
MCC1 – Metastasis Associated in Colon Cancer 1

**Д**ивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) ассоциируется с чрезвычайно широкой распространенностью среди населения земного шара и считается одной из наиболее часто встречающихся патологий, выявленных при колоноскопии. Так, ДБТК является шестым наиболее распространенным диагнозом при патологии желудочно-кишечного тракта у амбулаторных больных и третьей причиной госпитализации в Соединенных Штатах Америки с оценочной стоимостью 2,6 миллиарда долларов [1]. ДБТК и колоректальный рак (КР) зачастую имеют одни и те же факторы риска: пожилой возраст, диетические пристрастия к пище с недостаточным содержанием пищевых волокон и доминированием животных жиров. Так, по данным ряда исследований, у 30 % больных с ДБТК одновременно имеются полипы толстой кишки и у 9 % с данной патологией – КР [2]. Вместе с тем отсутствуют убедительные данные о тесной патогенетической связи ДБТК с полипами кишечника и КР из-за незначительных различий в распространенности неоплазий в одной возрастной группе лиц с ДБТК и без нее [3]. В связи с этим важное значение приобретает изучение регуляторов канцерогенеза и пролиферации для оценки общих и частных механизмов возникновения и прогрессирования данной патологии у лиц с ДБТК и при ее ассоциации с полипами кишечника и КР.

В последние годы особую роль в общей патологии и онкогенезе играют киспептины (КП), которые принимают участие в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и идентифицированы как эндогенные лиганды, кодируемые геном Kisspeptin-1 (KISS1), продуктом которого выступает рецептор, связанный с G-белком KISS1R (GPR54). Ген KISS1 кодирует гидрофобный белок из 145 аминокислот, способный расщепляться на фрагмент из 54 аминокислот, называемый метастинином [4]. Последний, в свою очередь, распадается на еще более короткие биологически активные

пептиды, состоящие из 10, 13, 14 аминокислот, которые в совокупности и представляют КП.

КП продуцируются как в гипоталамусе, так и в клетках периферических органов, таких как печень, поджелудочная железа, коронарные артерии, кишечник, аорта и вены пуповины [5]. Недавно было обнаружено, что КП подавляют активность матриксной металлопротеиназы с последующим ингибированием миграции, ангиогенеза и инвазии раковых клеток в различных моделях клеточных культур. Заслуживают внимание данные, свидетельствующие о том, что указанные свойства КП отмечаются и при КР [6]. КП-10 является мощным вазоконстриктором и ингибитором ангиогенеза. В ряде источников приводятся данные о том, что КП-10 может способствовать ускорению прогрессирования и нестабильности атеросклеротической бляшки, приводящей к ее разрыву [7].

Интересен тот факт, что продукция КП происходит в эндотелиальных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов и связана с периферическими микрососудистыми вазоактивными свойствами КП-10 [8]. Доказан антиангинальный эффект КП-10 и его способность подавлять развитие плацентарного сосудистого русла *ex vivo*. Приведенные данные дают основание предполагать наличие существенного вклада КП в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС). Еще одной важной функцией КП является снижение под их влиянием активности металлопротеиназ [9].

КП обладают метастатической супрессорной активностью при меланоме и раке молочных желез. Под влиянием пептидов, кодируемых геном KISS1, введенных в клетки меланомы (C8161 и MelJuSo) и рака молочной железы (MDA-MB-435), отмечается 95 % снижение метастазирования в легкие [9]. Ингибирование экспрессии KISS1 и/или KISS1R связано с плохим прогнозом у онкологических пациентов. Эти данные подчеркивают потенциальную ценность KISS1 для прогнозирования развития метастатического процесса и последующей его терапии [9].

Особое место отведено белку-супрессору опухоли p53, активно подавляющему онкогенез. Данный белок является многофункциональным и регулирует клеточный цикл, транскрипцию и репарацию ДНК, а также индукцию апоптоза. В то же время изменение активности белка-супрессора p53 может приводить к развитию неопластического процесса. Мутация гена p53 сопровождается клеточной трансформацией и увеличением экспрессии, а измененный белок p53 предотвращает клеточную мутацию и функционирует как опухолевый супрессор. Оценку конформационных изменений p53 можно провести при помощи иммуногистохимического анализа с использованием анти-p53-антител. У пациентов с экспрессией p53 КР на основании данных иммуногистохимического анализа отличается более высокой степенью злокачественности, стадией опухолевого процесса и наличием метастазов, чем у пациентов с отсутствием экспрессии p53 [10].

Среди различных биомаркеров, протестированных в настоящее время в клинических исследованиях, хромогранин-А (CgA) считается предпочтительным индикатором верификации КР. Однако требуются дополнительные исследования, направленные на изучение его продукции в аденокарциноме [11].

Цель исследования: определить роль клинико-эндоскопических и иммуноморфологических показателей у больных с ДБТК и при ее сочетании с аденоматозными полипами кишечника (АПК) и КР и дополнить ранние диагностические критерии прогрессирования структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) у больных с заболеваниями кишечника.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 190 больных с ДБТК (120), в возрастном диапазоне от 53 до 84 лет (69,8±7,9). При сочетании ДБТК с КР и АПК было соответственно 15 и 55 пациентов. Возраст лиц с ДБТК и АПК составил от 51 до 83 лет (70,5±6,8), с ДБТК и КР – от 58 до 83 лет (73,5±8,2). Группу сравнения составили 28 практически здоровых человека в возрасте от 27 до 78 лет (46,1±4,5). ДБТК верифицировали при проведении колоноскопии: в случае обнаружения трех или более дивертикулов в проекции толстой кишки. Среди больных с ДБТК мужчин было 40, женщин – 80. В группах больных с ДБТК в сочетании с АПК или КР мужчин и женщин было примерно одинаковое количество: соответственно 25 и 30, 7 и 8.

Все испытуемые были обследованы по единой программе. Она включала клинико-эндоскопические, морфологические и иммуноморфологические методы. Осмотр толстой кишки осуществлялся колоноскопом фирмы «Olympus-GF-40I» с набором для проведения прицельной биопсии из средней трети сигмовидной кишки.

Полученную ткань помещали в 10 % нейтральный формалин на 24 часа. После проведения гистологического исследования биопсийный материал обрабатывали на основе использования авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Экспрессию p53 верифицировали с помощью набора «DAKO», Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein (Clone DO-7); хромогранин-А (CgA) – набором «DAKO», Monoclonal Mouse Anti-Human Chromogranin A (Clone DAK-A3); для Kisspeptin Anti-Kisspeptin antibody (ab19028) применяли разведение 1:200. В качестве вторичных антител использовали универсальный набор DAKO EnVision TM+System). Визуализация окрасок достигалась применением комплекса DAB+ и субстратного буфера.

Полученные препараты подвергались анализу на исследовательском микроскопе Nikon E400 с прикрепленной камерой Nikon DXM 1200. Оценка результатов иммуногистохимического окрашивания базировалась

на морфометрических данных с использованием системы компьютерного подсчета микроскопических изображений Морфология 5.2. В каждом случае в расчет брали 5 полей зрения при увеличении  $\times 400$ . Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии и среднюю яркость выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых молекул.

Статистический анализ: размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка результатов исследования проводилась с помощью программы статистической обработки данных IBM SPSS 22.0 (США). Для сравнения обследуемых групп больных по количественным признакам использовался метод непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса (парные сравнения проводились по критерию Манна – Уитни). При сравнении качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты.** Самой распространенной жалобой во всех группах обследованных был запор, который определялся у 77,5–80 % больных с ДБТК и при ее сочетании с АПК и КР. При этом достоверной разницы между лицами с выявленным КР и ДБТК не получено (табл. 1). Это дает основание высказать мнение о наличии тесной связи запора с ДБТК без существенной взаимозависимости данной патологии с КР и АПК. Анализ клинических данных свидетельствует о том, что наследственность по ДБТК у пациентов в сочетании с АПК и КР не имела принципиальных различий и колебалась в пределах 30–33,3 %. В противоположность сказанному индекс массы тела (ИМТ) у лиц с ДБТК был несколько выше, чем у пациентов с ДБТК в сочетании с АПК и КР, хотя достоверные различия касались только лиц с КР. Синдром раздраженного кишечника (СРК) в анамнезе при ДБТК определялся у 40,8 % больных. Однако при ее сочетании с АПК и КР данная патология имела место только у трети больных. На основании полученных данных можно прийти к заключению об отсутствии достоверной связи между СРК и опухолевыми заболеваниями кишечника. В то же время ИБС достоверно чаще определялась у лиц с КР. Из данных литературы известно, что ИБС и КР относятся к пяти наиболее часто встречающимся заболеваниям в пожилом возрасте и их нередкое сочетание является результатом не только возрастных и генетических изменений, но и рядом общих экологических факторов. Так, частота встречаемости ИБС у больных с раком ободочной кишки составила 26 % [12].

Частота верификации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в слизистой оболочке желудка у больных с КР была в 1,5 раза выше, чем у лиц с ДБТК. Это дает основание высказать мнение об определенном участии данной инфекции в качестве триггерного фактора онкогенеза у лиц с ДБТК при ее сочетании с КР. В ходе масштабного исследования, проведенного в Корее, *H. pylori*-инфекция имела достоверную связь с развитием как колоректальной аденомы, так и КР. В связи этим перспективны исследования, направленные на определение снижения риска возникновения КР после успешно проведенной эрадикационной терапии [13].

В нашем исследовании подтверждается факт уменьшения вероятности развития КР при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, только каждый третий пациент с КР принимал НПВП, в то время как 68,3 % больных с ДБТК имели длительный опыт приема данной группы лекарственных средств. Полагают, что противовоспалительный

эффект НПВП препаратов реализуется посредством ингибирования ангиогенеза и индукции апоптоза [14].

При измерении артериального давления (АД) обращают внимание достоверные различия у больных с ДБТК и при ее сочетании с КР. Так, при КР отмечаются более низкие значения АД, касающиеся как систолического, так и диастолического давления. Прием статинов у лиц, страдающих ДБТК, характеризовался достоверным протективным эффектом в отношении развития КР. Так, среди больных с ДБТК статины принимали 52,5 %, а при ДБТК в сочетании с КР только 20 %. По данным литературы, статины способны ограничить возникновение и метастазирование КР через МАСС1 (Metastasis Associated in Colon Cancer 1). В частности, ловастатин снижает связывание транскрипционных факторов c-Jun и Sp1 с МАСС1 промотор, тем самым подавляя его транскрипцию [15]. Протективный эффект статинов в отношении развития рака любой локализа-

ции, и в частности КР, продемонстрировали японские авторы, анализируя данные 200 000 пациентов с 47 злободенными в период между 2003 и 2007 гг. [16].

Анализ содержания общего холестерина сыворотки крови у всех больных с ДБТК свидетельствует о том, что при сочетании с КР его уровень был достоверно выше, чем у остального контингента обследованных. Пациенты с КР реже получали статины и у большинства из них гиперхолестеринемия носила неконтролируемый характер. В связи с этим данные факторы могут выступать, по крайней мере, как триггерные в генезе КР. Так, широкомасштабное международное исследование, проведенное на основании Менделевской рандомизации с анализом возможной причинно-следственной связи между показателями липидного спектра и риском развития КР, свидетельствует о том, что гиперхолестеринемия была ассоциирована с повышенным риском развития рака толстой кишки [17].

Таблица 1

**Клинико-anamнестические данные и лабораторные данные больных с ДБТК и при ее сочетании с АПК и КР**

Клинические и анамнестические данные	ДБТК (n=120)	ДБТК+АПК (n=55)	ДБТК+КР (n=15)	Здоровые (n=28)
Наследственность по ДБТК, %	36 (30 %)	17 (30,9 %)	5 (33,3 %)	9 (32,1)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,6±3,7*	28,9±2,8	27,9±2,4	26,5±1,6
ИБС, %	93 (77,5 %)*	43 (78,3 %)	13 (86,7 %)**	2 (7,1 %)
САД, мм рт. ст	144,1±2,45*	141,9±3,12	134,7±1,87***	128,3±2,32
ДАД, мм рт. ст	95,9±2,56*	92,34±3,02	86,23±2,76***	78,4±1,65
Helicobacter pylori, %	44 (36,7 %)*	22 (40 %)	8 (53,3 %)**	7 (25 %)
ЖКБ, %	55 (45,8 %)*	20 (36,3 %)**	7 (46, %)	6 (21,4 %)
НАЖБП, %	86 (71,7 %)*	34 (61,8 %)**	9 (60 %)**	6 (21,4 %)
ГЭРБ, %	72 (60 %)*	28 (50,9 %)**	6 (40 %)**	11 (39,3 %)
СРК в анамнезе, %	50 (41,7 %)	18 (32,7 %)**	5 (33,3 %)**	-
Запор, %	93 (77,5 %)*	43 (78,2 %)	12 (80 %)	14 (50 %)
Боль по ходу толстого кишечника, %	91 (75,8 %)*	38 (69,1 %)**	13 (86,7 %)**	28(100 %)
Вздутие живота, %	102 (85 %)	41(74,5 %)**	8 (53,3 %)**	24 (85,7 %)
НПВП, %	83 (69,2 %)*	24 (43,6 %)**	5 (33,3 %)**	2 (7,1 %)
Дивертикулы в сигме, %	78 (65 %)	32 (58,2) **	7 (46,7 %) **	-
Дивертикулы в сигмовидной и ободочной кишках, %	33 (27,5 %)	18 (32,7 %)**	6 (40 %)**	-
Дивертикулы в сигме, ободочной и слепой кишке, %	9 (7,5 %)	5 (9,1 %)**	2 (13,3 %)**	-
Дивертикулиты, %	7 (5,8 %)	4 (7,3 %)**	3 (20 %)**	-
β-блокаторы, %	70 (58,3 %)	33 (60 %)	9 (60 %)	-
Статины, %	63(52,5 %)*	23 (41,8 %)**	3 (20 %)**	1 (3,6 %)
ИАПФ, %	93 (77,5 %)*	41 (74,5 %)	13 (86,7 %)**	1 (3,6 %)
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,34*	6,2±0,28	6,5±0,41	4,91±0,19
Холестерин, ммоль/л	5,64±0,68*	5,48±0,45	6,450±0,53***	4,99±0,38
Кисты печени, %	72 (60 %)*	21 (38,2 %)**	8 (53,3 %)**	1 (3,6 %)
Кисты почек, %	41 (34,1 %) *	15 (27,3 %)**	5 (33,3 %)	2 (7,1 %)
АЛАТ, Ед/л	29,9±2,3*	33,2±2,7**	36,5±2,5***	24,43±1,6
АСАТ, Ед/л	28,4±1,4*	32,1±1,9**	38,2±2,4***	24,70±1,2

Примечание: \*P<sub>1</sub><0,05 – ДБТК по сравнению с группой СРК; \*\*P<sub>2</sub><0,05 – ДБТК+АПК по сравнению с группой с ДБТК; \*\*\*P<sub>3</sub><0,05 – ДБТК+КР по сравнению с группой с ДБТК; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Данные наших исследований демонстрируют повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АСАТ) у больных с ДБТК в сочетании с КР. Полученные данные совпадают с рядом исследований, характеризующих корреляционную связь между неалкогольным стеатогепатитом и фиброзом печени с частотой развития гиперпластических полипов и КР [18]. Кроме того, в ряде работ подчерки-

вается, что фиброз печени является важным фактором возможного раннего метастазирования при КР [19].

Сравнение интенсивности экспрессии в разных группах больных с ДБТК, ДБТК в сочетании с АПК и у лиц с КР на фоне ДБТК обнаружило разную ее степень у исследуемого контингента. Были выявлены значимые различия экспрессии рецептора KISS1 (KISS1R) между группами (T=9,924; p<0,001). Среднее значение в груп-



пе ДБТК с КР больше, чем среднее значение в группе здоровых испытуемых (0,34 и 0,16 соответственно). Экспрессия KISS1R у лиц с ДБТК в сочетании с АПК демонстрировала дальнейшее снижение, а у больных с КР на фоне ДБТК она полностью отсутствовала (табл. 2;

рис.). Это дает основание высказать мнение о высокой степени информативности экспрессии KISS1R в прогнозировании течения ДБТК при ее сочетании с АПК и КР. На низкую экспрессию KISS1R у больных с КР и раком желудка ссылаются и другие авторы [6].

Таблица 2

Экспрессия Kissreptin1 (KISS1R), p53 и CgA при ДБТК и при ее сочетании с АПК и КР

Заболевание	Kissreptin1 (KISS1R)		P53		CgA	
	S- %	P-у.е	S- %	P-у.е	S- %	P-у.е
ДБТК (n=120)	4,99±0,36*	0,34±0,02	1,58±0,21*	0,33±0,02*	1,01±0,04*	0,29±0,03
ДБТК+АП (n=55)	2,69±0,24**	0,21±0,03**	4,52±0,35**	0,38±0,03**	1,75±0,06**	0,44±0,05**
ДБТК+КР (n=15)	–	–	7,47±0,51*** ****	0,46±0,02*** ****	2,71±0,07*** ****	0,40±0,02*** ****
Здоровые (n=28)	8,55±0,43	0,34±0,04	0,3±0,01	0,25±0,02	0,46 ±0,02	0,28±0,03

Примечание: \*P<sub>1</sub><0,05 – ДБТК по сравнению с группой здоровых; \*\*P<sub>2</sub><0,05 – ДБТК+АП по сравнению с группой с ДБТК; \*\*\*P<sub>3</sub><0,05 – ДБТК+КР по сравнению с группой с ДБТК; \*\*\*\*P<sub>3</sub><0,05 – ДБТК+КР по сравнению с группой с ДБТК+АП.

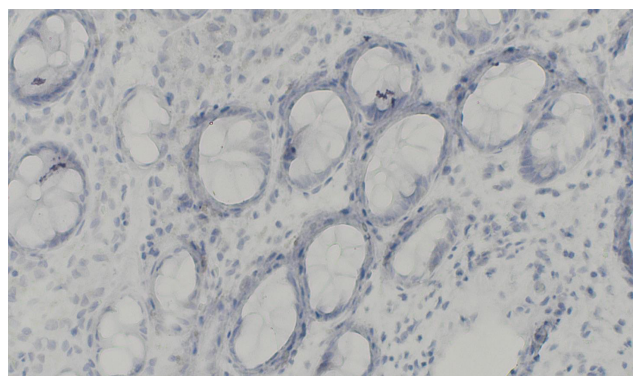


Рис. Иммуногистохимический метод. Экспрессия KISS1 при ДБТК+АП. х400

Данные проведенного исследования свидетельствуют о достаточно высокой информативности экспрессии p53 у больных с ДБТК в сочетании с АП и КР. Нам удалось установить, что у пациентов с ДБТК+АП и ДБТК+КР экспрессия p53 была выше, чем у здоровых, соответственно в 15 и 24,9 раза (p<0,001). Известно, что колоректальная аденома считается предраковым состоянием КР, и генетические изменения при данной патологии ассоциируются с КР [20].

Хотелось бы отметить прогностическую ценность CgA в качестве биомаркера у пациентов с ДБТК, ДБТК+АП и ДБТК+КР. Мы зафиксировали увеличение экспрессии CgA в СОТК у больных с ДБТК и его достижение максимальных значений при КР. Так, были выявлены значимые различия экспрессии CgA (S% и P-у.е.) между группой здоровых и больных с ДБТК+АП: 0,17 S% и 0,25 P-у.е. и 1,75 S% и 0,45 P-у.е. соответственно. Среднее значение в группе здоровых испытуемых меньше, чем среднее значение в группе с КР (0,17 S% и 0,46 S% соответственно, p<0,001).

Подобные же результаты исследования в отношении СРК и воспалительных заболеваний кишечника приводят другие авторы [21].

**Обсуждение.** Показана важная роль ряда клинических, анамнестических, инструментальных, лабораторных и иммуногистохимических исследований в диагностике и прогнозировании течения ДБТК и при ее сочетании с АПК и КР. Так, при ДБТК в сочетании с КР достоверно чаще, чем при ДБТК, определялся болевой синдром. В то же время вздутие живота встречалось значительно реже. Манифестация КР при ДБТК

не зависела от объема поражения толстого кишечника. ИМТ, АД, как систолическое, так и диастолическое, при КР в сочетании с ДБТК были несколько меньше, чем при ДБТК. Запор и неблагоприятная наследственность по ДБТК встречались с одинаковой частотой у лиц как с изолированной ДБТК, так и при ее сочетании с КР и ДБТК. Прием больными статинов и НПВП у лиц с КР был существенно ниже, чем при изолированной ДБТК. Достоверно чаще у больных с КР определялось повышение уровня АЛАТ и АСАТ. Однако наиболее важная роль в ранней диагностике КР при ДБТК отводится КР. Их последовательное снижение при ДБТК и при ее сочетании с АПК и КР вплоть до их исчезновения при опухолевом процессе дают основание высказать мнение о возможности использования кисспептинов в ранней верификации КР.

Высокая экспрессия p53 у больных с ДБТК+АП и ДБТК+КР свидетельствует о диагностической значимости данного показателя у больных как с доброкачественными, так и со злокачественными поражениями толстой кишки. Так, согласно данным метаанализа 13 литературных источников, чувствительность p53 для верификации КР колеблется от 24 % до 85 % со средней чувствительностью 0,57 (0,53, 0,60); специфичностью 80–100 % [22]. Было доказано, что сыворотка на наличие p53 может быть полезным биомаркером для скрининга КР. Белок p53 также играет ключевую роль в переходе от колоректальной аденомы в карциному [23].

В настоящее время CgA считается предпочтительным маркером для определения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Особого внимания заслуживают данные о том, что уровень CgA отражает распространенность опухолевого процесса [24] и незначительно повышен при неопухолевых заболеваниях, таких как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, гепатит [25]. В связи с этим можно высказать мнение, что определение нейроэндокринных клеток, секретирующих CgA, обладает высокой прогностической ценностью у пациентов с ДБТК в комбинации с неоплазией.

Таким образом, ДБТК и ее сочетание с АП и КР имеют как общие патогенетические факторы, так и различия, касающиеся в основном таких иммуноморфологических показателей, как количественная характеристика нейроэндокринных клеток слизистой оболочки кишечника, секретирующих KISS1R, p53 и CgA.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Литература/References**

1. Everhart J. E., Ruhl C. E. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741-754. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.015>
2. Meurs-Szojda M. M., Terhaar sive Droste J. S., Kuik D. J., Mulder C. J. J., Felt-Bersma R. J. F. Diverticulosis and diverticulitis form no risk for polyps and colorectal neoplasia in 4,241 colonoscopies. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2008;23(10):979-984. <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0510-4>
3. Regula J. Diverticular Disease and Colorectal Cancer: Incidental Diagnosis or Real Association? Final Answer. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016;50 Suppl.1:S39-40. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000643>
4. Lee J. H., Miele M. E., Hicks D. J. [et al.]. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996;88(23):1731-1737. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.23.1731>
5. Mead E. J., Maguire J. J., Kuc R. E., Davenport A. P. Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2007;151(8):1143-1153. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707295>
6. Chen S., Su X., Gao J., Han H., Chen Z., Lin S. Suppression of Kiss-1 gene inhibits HCT116 human colorectal carcinoma cell migration in vitro via nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015;35(11):1643-1648.
7. Sato K., Shirai R., Hontani M. [et al.]. Potent Vasoconstrictor Kisspeptin-10 Induces Atherosclerotic Plaque Progression and Instability: Reversal by its Receptor GPR54 Antagonist. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005790>
8. Sawyer I., Smillie S. J., Bodkin J. V., Fernandes E., O'Byrne K. T., Brain S. D. The vasoactive potential of kisspeptin-10 in the peripheral vasculature. *PLoS ONE.* 2011;6(2):e14671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014671>
9. Nash K. T., Welch D. R. The KISS1 metastasis suppressor: mechanistic insights and clinical utility. *Front. Biosci.* 2006;11:647-659. <https://doi.org/10.2741/1824>
10. Wang P., Liang J., Wang Z., Hou H., Shi L., Zhou Z. The prognostic value of p53 positive in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Tumour Biol.* 2017;39(5):1010428317703651. <https://doi.org/10.1177/1010428317703651>
11. Liu Y., He J., Xu J. [et al.]. Neuroendocrine differentiation is predictive of poor survival in patients with stage II colorectal cancer. *Oncol. Lett.* 2017;13(4):2230-2236. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5681>
12. Al-Kindi S. G., Oliveira G. H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91(1):81-83. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>
13. Kim T. J., Kim E. R., Chang D. K. [et al.]. Helicobacter pylori infection is an independent risk factor of early and advanced colorectal neoplasm. *Helicobacter.* 2017;22(3). <https://doi.org/10.1111/hel.12377>
14. Ghanghas P., Jain S., Rana C., Sanyal S. N. Chemoprevention of Colon Cancer through Inhibition of Angiogenesis and Induction of Apoptosis by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2016;35(3):273-289. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016015704>
15. Juneja M., Kobelt D., Walther W. [et al.]. Statin and rottlerin small-molecule inhibitors restrict colon cancer progression and metastasis via MACC1. *PLoS Biol.* 2017;15(6):e2000784. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000784>
16. Yokomichi H., Nagai A., Hirata M. [et al.]. Statin use and all-cause and cancer mortality: BioBank Japan cohort. *J. Epidemiol.* 2017;27(3S):S84-S91. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.12.011>
17. Rodriguez-Broadbent H., Law P. J., Sud A. [et al.]. Mendelian randomisation implicates hyperlipidaemia as a risk factor for colorectal cancer. *Int. J. Cancer.* 2017;140(12):2701-2708. <https://doi.org/10.1002/ijc.30709>
18. Mahamid M., Abu-Elhija O., Yassin T., Nseir W. Advanced Hepatic Fibrosis in Fatty Liver Disease Linked to Hyperplastic Colonic Polyp. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2017:2054871. <https://doi.org/10.1155/2017/2054871>
19. Kondo T., Okabayashi K., Hasegawa H., Tsuruta M., Shigeta K., Kitagawa Y. The impact of hepatic fibrosis on the incidence of liver metastasis from colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2016;115(1):34-39. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.155>
20. Mulder J. W., Offerhaus G. J., de Feyter E. P. [et al.]. The relationship of quantitative nuclear morphology to molecular genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *Am. J. Pathol.* 1992;141(4):797-804.
21. Ohman L., Stridsberg M., Isaksson S., Jerlstad P., Simrén M. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(3):440-447. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.458>
22. Hao Y., Shan G., Nan K. Establishment of apoptotic regulatory network for genetic markers of colorectal cancer. *Saudi J. Biol. Sci.* 2017;24(3):466-476. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.014>
23. El-Salhy M., Gilja O. H. Abnormalities in ileal stem, neurogenin 3, and enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0643-4>
24. Welin S., Stridsberg M., Cunningham J. [et al.]. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89(3):302-307. <https://doi.org/10.1159/000179900>
25. Mujagic Z., Jonkers D. M. a. E., Ludidi S. [et al.]. Biomarkers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017;29(12). <https://doi.org/10.1111/nmo.13137>

**Сведения об авторах:**

Осадчук Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского; тел.: 89160712626; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Свиштунов Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ фармации, первый проректор; ORCID: 0000-0003-1592-5703

Золотова Александра Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии института клинической медицины; тел.: 89257777700; e-mail: Alexandra@zolotovitskaya.ru; ORCID: 0000-0001-5807-975X

Решетников Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения; e-mail: resh1960@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7853-7356

Козлов Василий Владимирович, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: kvv.doc@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2389-3820

Миронова Екатерина Дмитриевна, врач-ординатор; тел.: 89152094094; e-mail: yek.mironova1995@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3268-2408

Осадчук Максим Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий организационно-методическим отделом; ORCID: 0000-0002-8417-5849

Огибенина Екатерина Сергеевна, заведующая приемным отделением Университетской клинической больницы № 4; тел.: 89067825795; ORCID: 0000-0002-2129-818X