

Эпигенетические маркеры колоректального рака: анализ данных о клиническом применении

© М.В. БАГРЯНЦЕВ¹, М.Г. РЯБКОВ¹, В.М. САМОЙЛЕНКО², А.В. БАЗАЕВ¹, И.Л. ДЕЗОРЦЕВ³, С.С. БУНОВА⁴, М.А. БАТАНОВ¹, Е.Б. КИСЕЛЕВА¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³НОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Цель. Систематизировать данные о результатах клинического применения эпигенетических биомаркеров «микроРНК» и «метилирование ДНК» в ранней диагностике и прогнозе у пациентов с колоректальным раком.

Материал и методы. Обзор данных в PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, eLIBRARY проведен по ключевым словам «colorectal cancer» с «miRNA» или с «methylation» и ограничен периодом 2016-2021 гг. Кроме того, проведен ручной поиск статей в журналах. Критерии исключения из анализа: описание отдельных клинических случаев; книги и документы; экспериментальная онкология на лабораторных животных, сравнение результатов лечения пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. В итоговый анализ из 139 первично выявленных включены 37 источников, из которых 20 мета-анализов, 1 рандомизированное клиническое исследование, 14 систематических обзоров и 2 практических рекомендаций.

Результаты. На основании анализа клинических данных установлено, что оптимальная среда для выделения микроРНК (miRNA) с целью ранней диагностики колоректального рака – стенка кишечника, при этом доказанную диагностическую ценность имеют miR-139. На поздних стадиях развития опухоли объектом скрининга могут быть и фекальные miR, а именно – miR-21. miR-181a, miR-181b, miR-20a, miR-10b и miR-145 – высокочувствительный инструмент прогнозирования общей выживаемости у пациентов с колоректальным раком. Потенциально они могут рассматриваться как биомаркеры прогноза и как критерии принятия решения о назначении адъювантной химиотерапии. Для определения прогноза лечения чаще всего в клинике применяют miR-21, miR-10ba, miR-143, miR-150 и miR-215. Опухолевую ткань и ткань, расположенную рядом с ней, так же можно отличить от нормальной ткани толстой кишки здорового человека по метилированию генов SFRP2, SFRP1, TFP12, BMP3, NDRG4, SPG20, BMP3 и NDRG4, SFRP1, 2, 4, 5, hMLH1 и RASSF1A. Среди них наиболее информативен анализ метилированных генов SEPT9: увеличение содержания метилированного гена SEPT9 прямо коррелирует с прогрессированием и низкой дифференцировкой опухоли у пациентов с колоректальным раком.

Заключение. Литературные данные подтверждают, что изменение концентрации микроРНК и метилированной ДНК у человека коррелирует с риском онкогенеза, прогрессирования и инвазии колоректального рака. Для наиболее эффективного применения эпигенетических маркеров колоректального рака в клинике целесообразен диагностический алгоритм, дифференцированный по анализируемым тканям (кровь, ткань кишки, кал, моча), предполагаемой стадии развития опухоли, задач диагностики (скрининг, прогноз выживания).

Ключевые слова: колоректальный рак; эпигенетика; микроРНК; метилирование ДНК

Epigenetic Markers of Colorectal Cancer: Clinical Data Analysis

© M.V. BAGRYANTSEV¹, M.G. RYABKOV¹, V.M. SAMOILENKO², A.V. BAZAEV¹, I.L. DEZORTSEV³, S.S. BUNOVA⁴, M.A. BATANOV¹, E.B. KISELEVA¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Regional Clinic Hospital named after N.A. Semashko, N. Novgorod, Russian Federation

⁴Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

The aim of the study was to systematize the results of clinical application of epigenetic biomarkers "microRNA" and "DNA methylation" in early diagnosis and prognosis in patients with colorectal cancer.

Material and methods. Data review was conducted by the keywords "colorectal cancer" with "miRNA" or "methylation" in PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, ELECTRONIC LIBRARY and was limited by the period 2016-2021. In addition, a manual search for articles in peer-reviewed journals was performed. Exclusion criteria were: description of separate clinical cases; books and documents; experimental oncology in laboratory animals, comparison of therapeutic results of patients receiving chemotherapy. Out of 139 initially identified, 37 sources were included in the final analysis, of which 20 meta-analyzes, 1 randomized clinical trial, 14 systematic reviews and 2 practical guidelines.

Results. Based on the analysis of clinical data, it has been established that the optimal environment for miR isolation for early diagnosis of colorectal cancer is the intestinal wall, furthermore, miR-139 has a proven diagnostic value. At the later stages of tumor

development, fecal miRs, namely miR-21, can also be used as a screening method. MiR-181a, miR-181b, miR-20a, miR-10b and miR-145 are highly sensitive predictors of overall survival in colorectal cancer patients. They can potentially be considered as prognostic biomarkers and as decisions when administering adjuvant chemotherapy. miR21, miR106a, miR143, miR 150 and miR215 are most commonly used in clinical practice to determine the prognosis of treatment. Tumor and paratumor tissues can also be differentiated from the normal colon tissue in a healthy person by methylation of the SFRP2, SFRP1, TFPI2, BMP3, NDRG4, SPG20, BMP3 and NDRG4, SFRP1, 2, 4, 5, hMLH1 and RASSF1A genes. The analysis of methylated SEPT9 genes is the most informative of them: an increased weight of the methylated SEPT9 gene directly correlates with progression and low tumor differentiation in patients with colorectal cancer.

Conclusion. Literature data confirm that changes in the concentration of microRNA and methylated DNA in the environments of the human body correlate with the risk of oncogenesis, progression and invasion of colorectal cancer. It is reasonable to use a diagnostic algorithm differentiated by the analyzed tissues (blood, intestinal tissue, feces, urine), the expected stage of tumor development, diagnostic tasks (screening, survival prognosis) for the effective use of epigenetic markers of colorectal cancer in the clinical practice.

Keywords: colorectal cancer; epigenetics; microRNA; DNA methylation

Фундаментальные достижения генетики и эпигенетики все активнее внедряются в практическую колопроктологию, становятся частью клинических стандартов. Так, в соответствии с рекомендациями по лечению пациентов с колоректальным раком RUSCO (2020), тестирование на наличие мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 необходимо при подозрении на синдром Линча [1]. В США иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии белка этих четырех генов MMR, которые мутируют при синдроме Линча, проводится в соответствии с рекомендациями целевой многонациональной группы США по колоректальному раку и Американской гастроэнтерологической ассоциации [2]. Позиция Российского «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» по этому вопросу озвучена 10 лет назад профессором Шельгиным Ю.А.: дальнейшее совершенствование тест-систем скрининга колоректального рака тесно связано с развитием молекулярной биологии [3]. С тех пор получен значительный массив данных о концентрации, накоплении, обмене нуклеиновых кислот в тканях пациентов с онкологическими заболеваниями толстой кишки.

Значительный прогресс наблюдается в исследованиях эпигенетических функциональных маркеров канцерогенеза - микроРНК (miR) и метилирования ДНК. В России коллектив авторов под руководством проф. Залетаева Д.В. [4], за рубежом целый ряд исследовательских групп пришли к выводу, что изменение концентрации микроРНК и метилированной ДНК ассоциировано с онкогенезом, прогрессированием опухоли, опухолевой инвазией и т.д. [5]. МикроРНК представляют собой небольшие (длиной 18-25 нуклеотидов) некодирующие молекулы РНК, не содержащие информацию для синтеза белков [6]. Указанное после приставки miR (микроРНК) число означает порядковый номер молекулы, чем он больше, тем молекула открыта позже. Следующая за числом "а" или "б" кодирует отличия структуры РНК на 1 или 2 нуклеотида, свидетельствует о близком родстве молекул. Метилирование ДНК, в свою очередь, это реакция изменения молекулы ДНК путем добавления метильной (-CH₃) группы к цитозину с образованием динуклеотида CpG

(цитозин-фосфат-гуанин) без модификации последовательности нуклеотидов. Принято считать, что во всех опухолевых клетках возникает дисбаланс метилирования: с одной стороны возникает общее гипометилирование всего генома, с другой стороны – местное гиперметилирование отдельных промоторов генов. Дисбаланс гипо- и гиперметилирования ДНК сопровождается гиперэкспрессией онкогенов и вызывает инактивацию генов-супрессоров [4].

Диагностика указанных эпигенетических факторов, не входящих на настоящий момент в клинические рекомендации и стандарты лечения, в научной литературе все чаще позиционируется как новый этап в скрининге колоректального рака и обладает большим потенциалом в прогнозе общей выживаемости у больных с опухолями толстой кишки. Несмотря на то, что использование микроРНК и метилирования ДНК в качестве эпигенетических биомаркеров колоректального рака весьма перспективно и фундаментально обосновано [7], аспекты их практического применения требуют существенной систематизации и глубокого анализа. Практикующему колопроктологу в первую очередь может быть интересной информация прикладного характера: локализация диагностически значимых эпигенетических биомаркеров в тканях, их роль и предназначение относительно конкретного вида опухоли, обобщенный анализ клинического опыта в этой области. Однако опубликованные мета-анализы и систематические обзоры литературы, освещающие фундаментальные аспекты, как правило, существенно меньше внимание уделяют данным прикладного характера.

Цель

Систематизировать данные о результатах клинического применения эпигенетических биомаркеров «микроРНК» и «метилирование ДНК» в ранней диагностике и прогнозе у пациентов с колоректальным раком.

Стратегия поиска

Обзор данных в PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, eLIBRARY проведен по ключевым словам «colorectal cancer» с «miRNA» или с «methylation» и ограничен периодом 2016-2021 гг. Кроме того про-

веден ручной поиск статей в журналах. Критерии включения из анализа: описание отдельных клинических случаев; книги и документы; экспериментальная онкология на лабораторных животных, сравнение результатов лечения пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. В итоговый анализ из 139 первично выявленных включены 37 источников, из которых 20 метаанализов, 1 рандомизированное клиническое исследование, 14 систематических обзоров и 2 практических рекомендаций.

Результаты

МикроРНК при колоректальном раке: вид и локализация в тканях. У пациентов с колоректальным раком микроРНК обнаружены в циркулирующей крови, кале, стенке толстой кишки и в моче, однако диагностическая ценность определения miR в этих средах неравнозначна. Широко распространено мнение, что наибольшую диагностическую ценность имеет определение циркулирующих miR-17, miR-20a, miR-141, miR-144, miR-203 в крови [8]. Их количество в крови у пациентов с колоректальным раком, как установлено в многочисленных исследованиях, статистически значимо увеличивается в сравнении со здоровыми пациентами [9]. В то же время, Yau T.O. и соавт., [10] утверждают, что фекальные miR-21 имеют лучшую диагностическую точность при поздней стадии колоректального рака и более высокую чувствительность при дистальном расположении опухоли. Продукция miR-21 регулируется компонентами TGF- β SMAD-сигнального пути и воздействует на следующие гены-мишени: опухолевые супрессоры TIMP3 и Pcd4. Исследование было проведено на основании изучения 6475, 783 и 5569 фекальных тестов miRNA у пациентов с колоректальным раком, с аденомой и у здоровых людей, соответственно.

Диагностическая ценность тканевых маркеров исследована группой Wang Y.H. [11]. В 2018 году опубликованы результаты, в соответствии с которыми диагностическая ценность тканевого маркера miR-139 выше, чем в крови. Косвенно подтверждает этот вывод и систематический обзор статей, опубликованных в Web of Science, PubMed и EBSCO в период с 1 января 2002 г. по 18 июля 2019 г. группой Liu R. et al. (2019) [22]. Наиболее информативно, как показало это исследование, определение уровня экспрессии регулируемого miR-139 гена-супрессора колоректального рака PTEN и гена SEMA4G. PTEN является частью химического пути, который сигнализирует клеткам о прекращении деления и заставляет клетки самоуничтожаться посредством процесса, называемого апоптозом. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что этот фермент также помогает контролировать адгезию клеток к окружающим тканям и ангиогенез. Кроме того, он, вероятно, играет роль в поддержании стабильности генетической информации клетки. Все эти функции помогают предотвратить неконтролируемую

пролиферацию клеток, которая может привести к образованию опухолей. Инактивация аллелей гена PTEN отмечается у пациентов с различными злокачественными новообразованиями, в т.ч. с аденокарциномой кишечника.

Ген SEMA4G (семафорин 4G), сигнальные пути которого представлены 2 путями (сигнальный путь ERK и путь апоптоза в синовиальных фибробластах), кодирует белок SEMA4G.

При колоректальном раке этот показатель значительно ниже в самой карциноме, чем в нормальной слизистой оболочке кишки рядом с опухолью. Кроме того, уровень экспрессии miR-26a, miR-106a и miR-181a выше в тканях карциномы, чем в соседних нормальных тканях.

Таким образом, единой общепризнанной точки зрения об оптимальной среде для выделения miR-139 с целью ранней диагностики колоректального рака пока не выработано, идет накопление данных. Но уже сейчас можно утверждать, что наиболее информативно исследование слизистой стенки кишечника, при этом доказанную диагностическую ценность имеют miR-139 генов PTEN и SEMA4G. На поздних стадиях развития опухоли оптимальным методом скрининга могут быть и фекальные miR, а именно – miR-21.

МикроРНК при колоректальном раке: диагностическая ценность. Уровни концентрации МикроРНК, судя по результатам современных исследований, связаны с показателями общей выживаемости пациентов. При колоректальном раке вместе с высоким уровнем экспрессии miR-181a, miR-181b [11], miR-20a [12] miR-10b [13] и низким уровнем экспрессии miR-145 статистически значимо снижается выживаемость пациентов [14, 15]. В метаанализе Guraya S. [16] сообщается о значительной ценности miR-21 в прогнозировании худшей общей выживаемости при колоректальном раке. Высокая экспрессия miR-20a в соседней с опухолью неопухоловой ткани была значимо связана с плохой общей выживаемостью [12]. Низкая экспрессия miR-143 прогнозирует высокую бессобытийную выживаемость. MiR 150 является хорошим прогностическим маркером у пациентов с колоректальным раком [16]. В свою очередь повышенная экспрессия miR-21, miR-215, miR-143-5p и miR-106a определяет худший прогноз у пациентов с колоректальным раком 2 стадии [5].

Исследования Shao Y. (2017) показали, что повышенная регуляция циркулирующего miR-203 в крови связана с ухудшением прогноза исхода колоректального рака. Высокая экспрессия тканевой miR-20a и miR-10b так же является фактором риска неблагоприятного прогноза, как указывают Zhang Q. и соавт. [13].

В известной статье Yau T.O. [10] из John van Geest Cancer Research Centre (UK), обобщающей исследования о фекальных МикроРНК при колоректальном раке показано, что miR-21, miR-92a и их комбинация являются многообещающими неинвазивными биомаркерами для скрининга колоректального рака на

основе фекалий. Самой надежной индивидуальной МикроРНК оказалась miR-21 с чувствительностью 59,3% (95% ДИ: 26,3–85,6%) и специфичностью 85,6% (95% ДИ: 72,2–93,2%). Фекальные miR показали лучшую диагностическую точность при поздней стадии колоректального рака и более высокую чувствительность при дистальном расположении опухоли. Чувствительность методики составила 59,3 (26,3–85,6) %, специфичность – 85,6 (72,2–93,2%) % [10].

Обобщая данные о МикроРНК, как диагностическом инструменте, можно утверждать, что miR-181a, miR-181b, miR-20a, miR-10b и miR-145 – высокочувствительный инструмент прогнозирования общей выживаемости у пациентов с колоректальным раком. Потенциально они могут рассматриваться как биомаркеры прогноза и как критерии принятия решения о назначении адъювантной химиотерапии. Для определения прогноза лечения чаще всего сейчас используют miR-21, miR-106a, miR-143, miR-150 и miR-215 в ткани кишки.

Роль метилирования ДНК в онкогенезе. Важным эпигенетическим маркером колоректального рака является метилированная ДНК. Гистологически нормальная ткань толстой кишки у здорового человека и у больного колоректальным раком существенно отличаются по этому эпигенетическому параметру: метилированные участки ДНК выявляются у пациентов с колоректальным раком и не выявляются у здоровых людей [17]. Причем уже на начальных стадиях колоректального рака онкогенез характеризуется изменениями в профилях метилирования ДНК [18]. Ярким примером являются опухоли с фенотипом CIMP (CpG island methylator phenotype), которые ассоциированы с одновременным метилированием многих CpG островков и составляют 20% случаев колоректального рака [19]. В настоящее время установлены эпигенетические отличия нормальной ткани толстой кишки от карциномы толстой кишки по наличию метилирования генов SFRP2, SFRP1, TFPI2, BMP3, NDRG4, SPG20, BMP3 и NDRG4 в опухолевой ткани [20].

Ген BMP3 кодирует секретлируемый лиганд суперсемейства белков TGF-бета (трансформирующий фактор роста-бета). Лиганды этого семейства связывают различные рецепторы TGF-бета, приводя к рекрутированию и активации факторов транскрипции семейства SMAD, которые регулируют экспрессию генов [21].

Белок, кодируемый геном NDRG4, представляет собой цитоплазматический белок, который необходим для развития клеточного цикла и может участвовать в регуляции митогенной передачи сигналов в клетках гладких мышц сосудов, имеет следующие сигнальные пути: ангиогенез, Hedgehog, Wnt и Notch. Так, путь Hedgehog регулирует различные клеточные процессы, включая пролиферацию клеток, дифференциацию тканей и восстановление нормальных тканей, а также

участвует в регуляции нормальных и злокачественных стволовых клеток.

Ген SFRP (Secreted Frizzled Related Protein) также ассоциирован с колоректальной аденокарциномой и аденомой. Среди связанных с ним путей – передача сигналов через GPCR и путь передачи сигналов Wnt. По данным Yu J. [23], (2019) и Mojtabanezhad Shariatpanahi A. [24], метилирование SFRP1 и SFRP2 обладает высокой точностью для обнаружения колоректального рака на ранних стадиях. Помимо этого, гиперметилирование SFRP4 и SFRP5 было значимо связано с риском колоректального рака. Результаты исследований продемонстрировали, что метилирование SFRP может способствовать канцерогенезу, особенно при некоторых типах рака, включая колоректальный рак. Исследования Zhou Z. [26] подтверждают, что гиперметилирование промотора гена SFRP2 в кале является потенциальным биомаркером для диагностики колоректального рака с относительно высокой чувствительностью. Кроме того, по данным Ye M. [27] метилирование гена CDH13 (этот белок защищает эндотелиальные клетки сосудов от апоптоза из-за окислительного стресса и связан с устойчивостью к атеросклерозу) заметно выше в карциноме, чем в нормальных соседних тканях и предраковых тканях кишки.

Гиперметилирование промотора APC (аденоматозного полипоза толстой кишки) в канцерогенезе колоректального рака происходит в самом начале и может быть ценным диагностическим маркером ранней стадии этого заболевания. Частота гиперметилирования промотора APC была значительно выше в колоректальной аденоме, чем в нормальной колоректальной ткани. По данным Liang T.J. et al. (2017), промотор APC более часто гиперметилировался на стадии I колоректального рака по сравнению с нормальной тканью толстой кишки [25].

Риск развития колоректального рака напрямую связан с метилированием гена hMLH1 (на основании 47 исследований с 4296 случаями колоректального рака и 2827 контрольными случаями) Shi B. [26]. Функция гена MLH1 — исправление ошибок, которые возникают при репликации ДНК. 22 статьи, включающие 1736 случаев колоректального рака и 811 неопухолевых образцов показали, что гиперметилирование RASSF1A чаще обнаруживалось в опухолевой ткани пациентов с колоректальным раком, чем в неопухолевых образцах Hu H. [27]. Гиперметилирование гена RASSF1A также может иметь потенциальное значение в клинической диагностике колоректального рака [28]. По данным метаанализа Zhang H.F. [30] включающего 45 статей и 4096 пациентов с колоректальным раком, выявлена значимая связь между гиперметилированием hMLH1 и риском колоректального рака.

Таким образом, систематизированные литературные данные свидетельствуют, что опухолевую ткань и ткань, расположенную рядом с опухолью,

можно отличить от нормальной ткани толстой кишки у здорового человека по метилированию генов SFRP2, SFRP1, TFPI2, BMP3, NDRG4, SPG20, BMP3 и NDRG4, SFRP1, 2, 4, 5, hMLH1 и RASSF1A.

Диагностическое значение метилирования ДНК в различных средах для диагностики колоректального рака. Первый из эпигенетических анализов крови для скрининга колоректального рака одобрен Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2017 году - им стал анализ метилирования гена SEPT9 в крови. Этот ген играет важную роль в ангиогенезе. Метилированные гены SEPT9, циркулирующие в крови, у пациентов в популяции с симптомами колоректального рака. Уровень метилирования SEPT9 был выше в случаях позднего колоректального рака по сравнению с случаями колоректального рака на ранней стадии и был выше в случаях колоректального рака, чем в случаях аденомы. Не было обнаружено значительной разницы в частоте положительного mSEPT9 между левосторонним и правосторонним колоректальным раком. Анализ кала с определением гена SEPT9 применялся для определения стадии колоректального рака [29]. Увеличение mSEPT9 наблюдалось в тканях по мере прогрессирования колоректального рака (45% при I стадии, 70% при II стадии, 76% при III стадии, 79% при IV стадии) и по мере уменьшения степени дифференцировки (31% при высокой, 73% при средней, 90% при низкой) [30]. Nian J. et al. (2017) выполняли оценку диагностической эффективности анализа метилирования септина 9 (SEPT9) крови для выявления колоректального рака. Они пришли к выводу, что метилирование SEPT9 можно использовать для диагностики колоректального рака у здоровых людей [32]. По данным Bach S. [33] жидкая биопсия может улучшить диагностику, прогнозирование и мониторинг колоректального рака.

По данным Li B. [34] в метаанализ было включено 39 исследований. Маркеры метилирования в периферической крови показали высокую степень точности для определения колоректального рака. Суммарная чувствительность составила 62 % [95% доверительный интервал (ДИ) 56–67], а специфичность - 91 % (95% ДИ 89–93). Анализ подгруппы показал значительно большую чувствительность для подгруппы метилированного гена септина 9 (SEPT9) (0,75; 95% ДИ, 0,67-0,81), чем для подгруппы неметилированного SEPT9 (0,58; 95% ДИ, 0,52-0,64).

Altobelli E. [35] приводит данные систематического обзора биомаркеров мочи для ранней диагностики и оценки риска колоректального рака, а также метаанализ данных, касающихся метаболита простагландина (PG) в моче. Данные свидетельствуют о том, что биомаркеры мочи могут играть потенциальную роль в диагностике колоректального рака. В частности, PGE-M является наиболее многообещающим маркером в моче для раннего выявления колоректального рака.

По данным Ye D. [36] для метаанализа было задействовано тринадцать независимых исследований с участием 3620 пациентов с колоректальным раком. Было обнаружено, что гипометилирование LINE-1 в значительной степени связано с более коротким периодом общей выживаемости. Результаты этого метаанализа предполагают, что метилирование LINE-1 в значительной степени связано с выживаемостью пациентов с колоректальным раком и может быть прогностическим фактором этого заболевания.

По данным Rasmussen S.L. [37] на основании 74 статей, в том числе 43 статьи по образцам крови и 31 по образцам кала, установлено, что в образцах крови гиперметилированные гены ALX4, FBN2, HLTF, P16, TMEFF1 и VIM были связаны с плохим прогнозом, гиперметилированные гены APC, NEUROG1, RASSF1A, RASSF2A, SDC2, SEPT9, TAC1 и THBD были обнаружены на ранней стадии колоректального рака, а гиперметилированные гены P16 и TFP связаны с рецидивом колоректального рака. В образцах стула гиперметилированные гены BMP3, PNACTR3, SFRP2, SPG20, TFPI2 и TMEFF2 были связаны с ранней стадией колоректального рака.

Таким образом, большой интерес вызывают анализ метилированных генов SEPT9, являющихся перспективным для верификации диагноза колоректального рака: увеличение содержания метилированного гена SEPT9 коррелирует с прогрессированием и низкой дифференцировкой колоректального рака. Высокоинформативно определение miR и метилированных ДНК в ткани толстой кишки, а их содержание в ткани карциномы отличается от гистологически интактной околокарциноидной ткани. Данный факт позволяет предположить эпигенетические различия у оперированных пациентов по поводу колоректального рака после расширенных резекций кишки от группы здоровых пациентов.

Обсуждение

Современные достижения генетики и эпигенетики открывают перед хирургами новые возможности для ранней диагностики и скрининга колоректального рака. С одной стороны, материал, который наследуется ДНК исходно содержит в себе генетическую информацию для формирования белка, с другой стороны – с течением времени в условиях метилирования ДНК происходит компактизация хроматина, возможна задержка формирования белка в связи со снижением его транскрипционной активности. Помимо этого, существуют микроРНК, которые не принимают участия в формировании белка. Установлена роль данных биомаркеров в онкогенезе, что позволяет использовать метод их определения в ранней диагностике и скрининге колоректального рака, а также общей выживаемости и прогноза пациентов с колоректальным раком.

В хирургии колоректального рака позитивный результат лечения зависит от выявления опухоли на

ранних стадиях, что влияет на общую выживаемость, прогноз лечения и дальнейшее качество жизни пациента.

В связи с пандемией COVID-19 и связанной с ней приостановкой плановых обследований и госпитализаций после отмены мер профилактики увеличится очередность пациентов, направленных на колоноскопию, а ее доступность снизится [36]. Помимо этого, около 12 % колоноскопий неинформативны в связи с подскладочным расположением опухоли, неадекватной подготовкой толстой кишки и т.д. В связи с этим особую актуальность приобретают неинвазивные методы обнаружения колоректального рака. Методика, основанная на определении крови в кале - первая и наиболее часто используемая стратегия диагностического поиска. Основными методами являются анализ кала на скрытую кровь (FOBT – fecal occult blood test) и иммунохимический анализ кала (FIT – фекальная иммуногистохимия) [31]. Оба они экономичны, просты в применении, обладают высокой специфичностью, однако чувствительность этих методов остается низкой. На основе многоступенчатого процесса развития колоректального рака с генетическими и эпигенетическими изменениями в наследственном аппарате клеток толстой кишки были обнаружены отдельные мутации или группы мутаций, послуживших основой диагностическим тестам. Преимущество этих тестов заключается в заметном увеличении чувствительности по сравнению с методами оценки кала на скрытую кровь [38].

Практическая значимость метода определения биомаркеров колоректального рака по анализу жидких сред организма, преимущественно крови (в иностранной литературе - метода жидкой биопсии) с целью минимально инвазивной диагностики колоректального рака подтверждена многочисленными исследованиями последних лет. Метод является высокочувствительным и высокоспецифичным и позволяет верифицировать диагноз колоректального рака на ранних стадиях.

Такие эпигенетические параметры, как микроРНК и метилирование ДНК представляют большую потенциальную ценность для ранней диагностики колоректального рака. Клинически значимая точка приложения исследования – расширение возможностей ранней диагностики, скрининга колоректального рака.

Заключение

В обзоре систематизированы данные о роли микроРНК и метилирования ДНК в ранней диагностике, скрининге, общей выживаемости и прогнозе лечения

пациентов с колоректальным раком на основании данных метаанализов, систематических обзоров и рандомизированных клинических исследованиях. Для наиболее эффективного применения эпигенетических маркеров колоректального рака в клинике целесообразен диагностический алгоритм, дифференцированный по анализируемым тканям (кровь, ткань кишки, кал, моча), предполагаемой стадии развития опухоли, задач диагностики (скрининг, прогноз выживания). Установлено, что оптимальная среда для выделения miR с целью ранней диагностики колоректального рака – стенка кишечника, при этом доказанную диагностическую ценность имеют miR-139. На поздних стадиях развития опухоли методом скрининга могут быть и miR, обнаруженные в фекалиях, а именно – miR-21. MiR-181a, miR-181b, miR-20a, miR-10b и miR-145 – высокочувствительный инструмент прогнозирования общей выживаемости у пациентов с колоректальным раком. Потенциально они могут рассматриваться как биомаркеры прогноза и как критерии принятия решения о назначении адъювантной химиотерапии. Для определения прогноза лечения чаще всего в клинике применяют miR-21, miR-106a, miR-143, miR-150 и miR-215. Опухолевую и параопухолевую ткань так же можно отличить от нормальной ткани толстой кишки здорового человека по метилированию генов SFRP2, SFRP1, TFPI2, BMP3, NDRG4, SPG20, BMP3 и NDRG4, SFRP1, 2, 4, 5, hMLH1 и RASSF1A. Среди них наибольший интерес вызывает анализ метилирования гена SEPT9, являющегося перспективным для верификации диагноза колоректального рака: увеличение содержания данного гена прямо коррелирует с прогрессированием и низкой дифференцировкой колоректального рака.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Багрянцев М.В. - концепция литературного обзора, написание основных разделов, поиск информации.

Рябов М.Г. - помощь в создании концепции литературного обзора.

Самойленко В.М. - поиск литературы, помощь в переводе некоторых иностранных научных статей.

Базаев А.В. - поиск литературы, формулирование основных критериев включения в исследование.

Дезорцев И.Л. - поиск литературы, раздел метилирования ДНК.

Бунова С.С. - поиск литературы, концептуальная модель литературного обзора, часть раздела микроРНК.

Батанов М.А. - поиск литературы, оформление статьи для отправки ее в научный журнал.

Киселева Е.Б. - поиск литературы, участие в концептуальной модели статьи.

Список литературы

1. Федянин М. Ю., Артамонова Е. В., Барсуков Ю. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. doi: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-23

References

1. Fedyanin MYu, Artamonova EV, Barsukov YuA. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka pryamoj kishki*. doi: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-23 (is Russ.)

2. Руководящие принципы Национальной онкологической сети США (NCCN) в области онкологии на основе клинической практики (Руководящие принципы NCCN «Рак прямой». 2019; 111.
3. Шельгин Ю.А. Современные скрининговые методы бессимптомного колоректального рака и предраковых заболеваний толстой кишки. Вестник хирургии Казахстана. 2010; 2: 32-34.
4. Залетаев Д.В. Стрельников В.В. Кекеева Т.В. Аномалии метилирования в процессах канцерогенеза: поиск новых генов, разработка методов и систем ДНК-маркеров для диагностики онкологических заболеваний. 2011; 9: 3. DOI: 10.17816ecogen9327-32
5. Sabarimurugan S, Kumarasamy C, Madurantakam Royam M. Validation of miRNA prognostic significance in stage II colorectal cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis of observational clinical studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14570. doi: 10.1097/MD.00000000000014570. PMID: 30896613; PMCID: PMC6709282.
6. Nguyen T, Diaz D, Tagett R, Draghici S. Overcoming the matched-sample bottleneck: an orthogonal approach to integrate omic data. *Sci Rep*. 2016;6:29251. doi: 10.1038/srep29251. PMID: 27403564; PMCID: PMC4941544
7. Lam K, Pan K, Linnekamp JF. DNA methylation based biomarkers in colorectal cancer: A systematic review. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1866(1):106-20. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.07.001. Epub 2016 Jul 3. PMID: 27385266.
8. Shao Y, Gu W, Ning Z. Evaluating the Prognostic Value of microRNA-203 in Solid Tumors Based on a Meta-Analysis and the Cancer Genome Atlas (TCGA) Datasets. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(4):1468-1480. doi: 10.1159/000470649. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28351024.
9. Peng Z, Zhu W, Dai J, Ju F. MicroRNA-200 as potential diagnostic markers for colorectal cancer: meta-analysis and experimental validation. *Cell Mol Biol*. 2018; 64(6):77-85. PMID: 29808805.
10. Yau TO, Tang CM, Harriss EK. Faecal microRNAs as a non-invasive tool in the diagnosis of colonic adenomas and colorectal cancer: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Jul 1;9(1):9491. doi: 10.1038/s41598-019-45570-9. PMID: 31263200; PMCID: PMC6603164.
11. Wang YH, Ji J, Weng H. MiR-139 in digestive system tumor diagnosis and detection: Bioinformatics and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;485:33-41. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.006.
12. Gu X, Jin R, Mao X. Prognostic value of miRNA-181a/b in colorectal cancer: a meta-analysis. *Biomark Med*. 2018;12(3):299-308. doi: 10.2217/bmm-2016-0222. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28841043.
13. Zhang Q, Wang Q, Sun W. Change of Circulating and Tissue-Based miR-20a in Human Cancers and Associated Prognostic Implication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6124927. doi: 10.1155/2018/6124927. PMID: 30596096; PMCID: PMC6286746.
14. Huang Q, Song Q, Zhong W. MicroRNA-10b and the clinical outcomes of various cancers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2017 Nov;474:14-22. doi: 10.1016/j.cca.2017.08.034. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28864233.
15. Li C, Yan G, Yin L. Prognostic roles of microRNA 143 and microRNA 145 in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2019;34(1):6-14. doi: 10.1177/1724600818807492. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30854930.
16. Guraya S. Prognostic significance of circulating microRNA-21 expression in esophageal, pancreatic and colorectal cancers; a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018; 60(4):41-47. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.10.030. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30336280.
17. Sur D, Burz C, Sabarimurugan S, Irimie A. Diagnostic and Prognostic Significance of MiR-150 in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2020;10(3):99. doi: 10.3390/jpm10030099. PMID: 32847098; PMCID: PMC7563128.
18. Carter JV, Galbraith NJ, Yang D. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017;116(6):762-774. doi: 10.1038/bjc.2017.12. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28152545; PMCID: PMC5355921.
19. Liu T, Yin L, Yan G. A meta-analysis of microRNA-17 as a potential biomarker in diagnosis of colorectal cancer. *Cell Mol Biol*. 2018;64(6):86-93. PMID: 29808806.
20. Durso DF, Bacalini MG, do Valle IF. Aberrant methylation patterns in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(8):12820-12830. doi: 10.18632/oncotarget.14590. PMID: 28086223; PMCID: PMC5355058.
21. Advani SM, Advani P, DeSantis SM. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl Oncol*. 2018;11(5):1188-1201. doi: 10.1016/j.tranon.2018.07.008. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30071442; PMCID: PMC6080640.
22. Liu R, Su X, Long Y. A systematic review and quantitative assessment of methylation biomarkers in fecal DNA and colorectal cancer and its precursor, colorectal adenoma. *Mutat Res*. 2019;779:45-57. doi: 10.1016/j.mrrrev.2019.01.003. Epub 2019 Jan 16. PMID: 31097151.
23. Yu J, Xie Y, Li M. Association between SFRP promoter hypermethylation and different types of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett*. 2019;18(4):3481-3492. doi: 10.3892/ol.2019.1840.
2. *Rukovodyashchie printsipy Natsional'noi onkologicheskoi seti SShA (NCCN) v oblasti onkologii na osnove klinicheskoi praktiki (Rukovodyashchie printsipy NCCN «Rak pryamoj»*. 2019; 111. (is Russ.)
3. Shelygin YuA. Modern screening methods of asymptomatic colorectal cancer and precancerous diseases of the colon. *Vestnik khirurgii Kazakhstana*. 2010; 2: 32-34. (is Russ.)
4. Zaletaev DV, Strel'nikov VV, Kekeeva TV. Anomalii metilirovaniya v protsessakh kantserogenez: poisk novykh genov, razrabotka metodov i sistem DNK-markeroov dlya diagnostiki onkologicheskikh zabolevaniy. 2011; 9: 3. DOI: 10.17816ecogen9327-32 (is Russ.)
5. Sabarimurugan S, Kumarasamy C, Madurantakam Royam M. Validation of miRNA prognostic significance in stage II colorectal cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis of observational clinical studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14570. doi: 10.1097/MD.00000000000014570. PMID: 30896613; PMCID: PMC6709282.
6. Nguyen T, Diaz D, Tagett R, Draghici S. Overcoming the matched-sample bottleneck: an orthogonal approach to integrate omic data. *Sci Rep*. 2016;6:29251. doi: 10.1038/srep29251. PMID: 27403564; PMCID: PMC4941544
7. Lam K, Pan K, Linnekamp JF. DNA methylation based biomarkers in colorectal cancer: A systematic review. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1866(1):106-20. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.07.001. Epub 2016 Jul 3. PMID: 27385266.
8. Shao Y, Gu W, Ning Z. Evaluating the Prognostic Value of microRNA-203 in Solid Tumors Based on a Meta-Analysis and the Cancer Genome Atlas (TCGA) Datasets. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(4):1468-1480. doi: 10.1159/000470649. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28351024.
9. Peng Z, Zhu W, Dai J, Ju F. MicroRNA-200 as potential diagnostic markers for colorectal cancer: meta-analysis and experimental validation. *Cell Mol Biol*. 2018; 64(6):77-85. PMID: 29808805.
10. Yau TO, Tang CM, Harriss EK. Faecal microRNAs as a non-invasive tool in the diagnosis of colonic adenomas and colorectal cancer: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Jul 1;9(1):9491. doi: 10.1038/s41598-019-45570-9. PMID: 31263200; PMCID: PMC6603164.
11. Wang YH, Ji J, Weng H. MiR-139 in digestive system tumor diagnosis and detection: Bioinformatics and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;485:33-41. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.006.
12. Gu X, Jin R, Mao X. Prognostic value of miRNA-181a/b in colorectal cancer: a meta-analysis. *Biomark Med*. 2018;12(3):299-308. doi: 10.2217/bmm-2016-0222. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28841043.
13. Zhang Q, Wang Q, Sun W. Change of Circulating and Tissue-Based miR-20a in Human Cancers and Associated Prognostic Implication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6124927. doi: 10.1155/2018/6124927. PMID: 30596096; PMCID: PMC6286746.
14. Huang Q, Song Q, Zhong W. MicroRNA-10b and the clinical outcomes of various cancers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2017 Nov;474:14-22. doi: 10.1016/j.cca.2017.08.034. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28864233.
15. Li C, Yan G, Yin L. Prognostic roles of microRNA 143 and microRNA 145 in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2019;34(1):6-14. doi: 10.1177/1724600818807492. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30854930.
16. Guraya S. Prognostic significance of circulating microRNA-21 expression in esophageal, pancreatic and colorectal cancers; a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018; 60(4):41-47. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.10.030. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30336280.
17. Sur D, Burz C, Sabarimurugan S, Irimie A. Diagnostic and Prognostic Significance of MiR-150 in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2020;10(3):99. doi: 10.3390/jpm10030099. PMID: 32847098; PMCID: PMC7563128.
18. Carter JV, Galbraith NJ, Yang D. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017;116(6):762-774. doi: 10.1038/bjc.2017.12. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28152545; PMCID: PMC5355921.
19. Liu T, Yin L, Yan G. A meta-analysis of microRNA-17 as a potential biomarker in diagnosis of colorectal cancer. *Cell Mol Biol*. 2018;64(6):86-93. PMID: 29808806.
20. Durso DF, Bacalini MG, do Valle IF. Aberrant methylation patterns in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(8):12820-12830. doi: 10.18632/oncotarget.14590. PMID: 28086223; PMCID: PMC5355058.
21. Advani SM, Advani P, DeSantis SM. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl Oncol*. 2018;11(5):1188-1201. doi: 10.1016/j.tranon.2018.07.008. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30071442; PMCID: PMC6080640.
22. Liu R, Su X, Long Y. A systematic review and quantitative assessment of methylation biomarkers in fecal DNA and colorectal cancer and its precursor, colorectal adenoma. *Mutat Res*. 2019;779:45-57. doi: 10.1016/j.mrrrev.2019.01.003. Epub 2019 Jan 16. PMID: 31097151.
23. Yu J, Xie Y, Li M. Association between SFRP promoter hypermethylation and different types of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett*. 2019;18(4):3481-3492. doi: 10.3892/ol.2019.1840.

- 10.3892/ol.2019.10709. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31516566; PMCID: PMC6733008.
24. Mojtabanezhad Shariatpanahi A, Yassi M, Nouraei M. The importance of stool DNA methylation in colorectal cancer diagnosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13 (7):e0200735. doi: 10.1371/journal.pone.0200735. PMID: 30024936; PMCID: PMC6053185.
 25. Liang TJ, Wang HX, Zheng YY, Cao YQ, Wu X, Zhou X, Dong SX. APC hypermethylation for early diagnosis of colorectal cancer: a meta-analysis and literature review. *Oncotarget*. 2017;8(28):46468-46479. doi: 10.18632/oncotarget.17576. PMID: 28515349; PMCID: PMC5542282.
 26. Zhou Z, Zhang H, Lei Y. Diagnostic value of secreted frizzled-related protein 2 gene promoter hypermethylation in stool for colorectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(Supplement):30-33. doi: 10.4103/0973-1482.191625. PMID: 27721248.
 27. Ye M, Huang T, Li J. Role of CDH13 promoter methylation in the carcinogenesis, progression, and prognosis of colorectal cancer: A systematic meta-analysis under PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5956. doi: 10.1097/MD.0000000000005956. PMID: 28121942; PMCID: PMC5287966.
 28. Shi B, Chu J, Gao Q, Tian T. Promoter methylation of human mutL homolog 1 and colorectal cancer risk: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):851-855. doi: 10.4103/0973-1482.172587. PMID: 29970664.
 29. Hu H, Zhou C, Li B. Diagnostic value of RASSF1A hypermethylation in colorectal cancer: a meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2018;214(10):1572-1578. doi: 10.1016/j.prp.2018.07.031. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30082160.
 30. Zhang HF, Lu YW, Xie ZR, Wang KH. Relationship Between Human mutL Homolog 1 (hMLH1) Hypermethylation and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:3026-3038. doi: 10.12659/msm.895643. PMID: 28635682; PMCID: PMC6179171.
 31. Raut JR, Guan Z, Schrotz-King P, Brenner H. Fecal DNA methylation markers for detecting stages of colorectal cancer and its precursors: a systematic review. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):122. doi: 10.1186/s13148-020-00904-7. PMID: 32778176; PMCID: PMC7418412.
 32. Nian J, Sun X, Ming S. Diagnostic Accuracy of Methylated SEPT9 for Blood-based Colorectal Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(1):e216. doi: 10.1038/ctg.2016.66. PMID: 28102859; PMCID: PMC5288600.
 33. Bach S, Sluiter NR, Beagan JJ. Circulating Tumor DNA Analysis: Clinical Implications for Colorectal Cancer Patients. A Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3):pkz042. doi: 10.1093/jncics/pkz042. PMID: 32328554; PMCID: PMC7050033.
 34. Li B, Gan A, Chen X. Diagnostic Performance of DNA Hypermethylation Markers in Peripheral Blood for the Detection of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155095. doi: 10.1371/journal.pone.0155095. PMID: 27158984; PMCID: PMC4861294.
 35. Altobelli E, Angeletti PM, Latella G. Role of Urinary Biomarkers in the Diagnosis of Adenoma and Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer*. 2016;7(14):1984-2004. doi: 10.7150/jca.16244. PMID: 27877214; PMCID: PMC5118662.
 36. Ye D, Jiang D, Li Y. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(4):749-757. doi: 10.1007/s10147-017-1106-1. Epub 2017 Mar 25. PMID: 28343299.
 37. Rasmussen SL, Krarup HB, Sunesen KG, Thorlacius-Ussing O. Hypermethylated DNA as a biomarker for colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016;18(6):549-61. doi: 10.1111/codi.13336. PMID: 26998585.
 38. Iannone A, Losurdo G, Pricci M. Stool Investigations for Colorectal Cancer Screening: From Occult Blood Test to DNA Analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(2):143-51. doi: 10.1007/s12029-016-9810-z. PMID: 26922358.
 24. Mojtabanezhad Shariatpanahi A, Yassi M, Nouraei M. The importance of stool DNA methylation in colorectal cancer diagnosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13 (7):e0200735. doi: 10.1371/journal.pone.0200735. PMID: 30024936; PMCID: PMC6053185.
 25. Liang TJ, Wang HX, Zheng YY, Cao YQ, Wu X, Zhou X, Dong SX. APC hypermethylation for early diagnosis of colorectal cancer: a meta-analysis and literature review. *Oncotarget*. 2017;8(28):46468-46479. doi: 10.18632/oncotarget.17576. PMID: 28515349; PMCID: PMC5542282.
 26. Zhou Z, Zhang H, Lei Y. Diagnostic value of secreted frizzled-related protein 2 gene promoter hypermethylation in stool for colorectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(Supplement):30-33. doi: 10.4103/0973-1482.191625. PMID: 27721248.
 27. Ye M, Huang T, Li J. Role of CDH13 promoter methylation in the carcinogenesis, progression, and prognosis of colorectal cancer: A systematic meta-analysis under PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5956. doi: 10.1097/MD.0000000000005956. PMID: 28121942; PMCID: PMC5287966.
 28. Shi B, Chu J, Gao Q, Tian T. Promoter methylation of human mutL homolog 1 and colorectal cancer risk: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(4):851-855. doi: 10.4103/0973-1482.172587. PMID: 29970664.
 29. Hu H, Zhou C, Li B. Diagnostic value of RASSF1A hypermethylation in colorectal cancer: a meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2018;214(10):1572-1578. doi: 10.1016/j.prp.2018.07.031. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30082160.
 30. Zhang HF, Lu YW, Xie ZR, Wang KH. Relationship Between Human mutL Homolog 1 (hMLH1) Hypermethylation and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:3026-3038. doi: 10.12659/msm.895643. PMID: 28635682; PMCID: PMC6179171.
 31. Raut JR, Guan Z, Schrotz-King P, Brenner H. Fecal DNA methylation markers for detecting stages of colorectal cancer and its precursors: a systematic review. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):122. doi: 10.1186/s13148-020-00904-7. PMID: 32778176; PMCID: PMC7418412.
 32. Nian J, Sun X, Ming S. Diagnostic Accuracy of Methylated SEPT9 for Blood-based Colorectal Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(1):e216. doi: 10.1038/ctg.2016.66. PMID: 28102859; PMCID: PMC5288600.
 33. Bach S, Sluiter NR, Beagan JJ. Circulating Tumor DNA Analysis: Clinical Implications for Colorectal Cancer Patients. A Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3):pkz042. doi: 10.1093/jncics/pkz042. PMID: 32328554; PMCID: PMC7050033.
 34. Li B, Gan A, Chen X. Diagnostic Performance of DNA Hypermethylation Markers in Peripheral Blood for the Detection of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155095. doi: 10.1371/journal.pone.0155095. PMID: 27158984; PMCID: PMC4861294.
 35. Altobelli E, Angeletti PM, Latella G. Role of Urinary Biomarkers in the Diagnosis of Adenoma and Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer*. 2016;7(14):1984-2004. doi: 10.7150/jca.16244. PMID: 27877214; PMCID: PMC5118662.
 36. Ye D, Jiang D, Li Y. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(4):749-757. doi: 10.1007/s10147-017-1106-1. Epub 2017 Mar 25. PMID: 28343299.
 37. Rasmussen SL, Krarup HB, Sunesen KG, Thorlacius-Ussing O. Hypermethylated DNA as a biomarker for colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016;18(6):549-61. doi: 10.1111/codi.13336. PMID: 26998585.
 38. Iannone A, Losurdo G, Pricci M. Stool Investigations for Colorectal Cancer Screening: From Occult Blood Test to DNA Analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(2):143-51. doi: 10.1007/s12029-016-9810-z. PMID: 26922358.

Информация об авторах

1. Багрянцев Максим Владимирович - к.м.н., ассистент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии, Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
2. Самойленко Вячеслав Михайлович - д.м.н., профессор кафедры онкологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
3. Рябов Максим Георгиевич - д.м.н., профессор, научный консультант хирургического отделения, Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
4. Базаев Андрей Владимирович - заведующий кафедрой общей, оперативной хирургии и топографической анатомии, Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
5. Дезорцев Илья Львович - к.м.н., заведующий отделением проктоло-

Information about the Authors

1. Maxim Vladimirovich Bagryantsev - Ph.D., Assistant of the Department of General, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
2. Vyacheslav Mikhailovich Samoylenko - M.D., Professor of the Department of Oncology, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
3. Maxim Georgievich Ryabkov - M.D., Professor, Scientific Consultant of the Surgical Department, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
4. Andrey Vladimirovich Bazaev - Head of the Department of General, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
5. Ilya Lvovich Desortsev - Ph.D., Head of the Department of Proctology, Regional Clinic Hospital named after N.A. Semashko, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru

- гии, ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
6. Бунова Светлана Сергеевна - д.м.н., профессор кафедры семейной медицины, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
 7. Батанов Михаил Андреевич - ординатор кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии, Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: mihailbatanov69@mail.ru
 8. Киселева Елена Борисовна - к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории оптической когерентной томографии, Приволжский исследовательский медицинский университет, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
6. Svetlana Sergeevna Bunova - M.D., Professor of the Department of Family Medicine, Belgorod State National Research University, e-mail: maks-bagryancev@mail.ru
 7. Mikhail Andreevich Batanov - Resident of the Department of General, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: mihailbatanov69@mail.ru
 8. Elena Borisovna Kiseleva - P.D. in biology (Biophysics), Senior Researcher at the Laboratory of Optical Coherence Tomography, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: kiseleva84@gmail.com

Цитировать:

Багрянцев М.В., Рябков М.Г., Самойленко В.М., Базаев А.В., Дезорцев И.Л., Бунова С.С., Батанов М.А., Киселева Е.Б. Эпигенетические маркеры колоректального рака: анализ данных о клиническом применении. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2021; 14: 4: 316-324. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-4-316-324.

To cite this article:

Bagryantsev M.V., Ryabkov M.G., Samoilenko V.M., Bazaev A.V., Dezortsev I.L., Bunova S.S., Batanov M.A., Kiseleva E.B. Epigenetic Markers of Colorectal Cancer: Clinical Data Analysis. Journal of experimental and clinical surgery 2021; 14: 4: 316-324. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-4-316-324.