

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-2

Изменение экспрессии мРНК панели генов в слизистой оболочке толстой кишки в процессе естественного старения

С.В. Гончаров, В.К. Боженко, М.В. Захаренко, А.А. Чаптыков, Т.М. Кулинич, В.А. Солодкий

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: в процессе естественного старения клеточные и молекулярные изменения, происходящие в слизистой оболочке толстой кишки, способствуют ее хроническому повреждению и развитию различных неоплазий, в том числе колоректального рака (КРР).

Цель исследования: оценить возрастные особенности экспрессии мРНК в образцах неизменной слизистой оболочки различных эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки.

Материал и методы: в исследование включены 95 пациентов, у которых во время видеокOLONOSКОПИИ с помощью биопсии получены образцы неизменной слизистой оболочки толстой кишки из разных эмбрионально-анатомических отделов: правой ободочной (n=91), левой ободочной (n=95) и прямой (n=87) кишки. Всего было исследовано 273 образца. Относительный уровень экспрессии мРНК 63 генов, которые потенциально могут быть участниками различных путей канцерогенеза КРР, определяли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты исследования: линейная регрессионная модель прогнозирования паспортного возраста, включающая данные об экспрессии генов, обладает умеренными показателями надежности (R^2 0,45, тест DW 1,54). Ошибки оценки возраста в модели возникают пропорционально его увеличению, что связано с кумуляцией эпигенетических изменений. Максимальная точность в определении возраста характерна для образцов слизистой оболочки прямой кишки. Анализ результатов исследования показал, что первое статистически значимое деление (первичный узел классификации) пациентов по возрасту в группах старше или моложе 60 лет образует уровень экспрессии гена *TERT*. Теломеразная активность в сочетании с гиперэкспрессией гена *HLA-G5* характерна для старшей возрастной группы, а гипоекспрессия человеческого лейкоцитарного антигена G (*HLA-G5*) с одновременной гиперэкспрессией гранулизины (*GZLN*) — для лиц моложе 60 лет. Молекулярный каскад, представленный снижением теломеразной активности вследствие гипоекспрессии *TERT* с одновременной гиперэкспрессией регулятора клеточного цикла и гена-онкосупрессора *P14ARF*, также характерен для неизменной слизистой оболочки толстой кишки у людей старше 60 лет.

Заключение: результаты исследования подтверждают наличие молекулярно-генетических изменений в слизистой оболочке толстой кишки с увеличением возраста. Особенности экспрессии генов — участников канцерогенеза КРР могут служить основой для оценки риска его возникновения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспрессия генов, мРНК, ОТ-ПЦР, неизменная слизистая оболочка толстой кишки, возраст, эпигенетические изменения, колоректальный рак.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гончаров С.В., Боженко В.К., Захаренко М.В., Чаптыков А.А., Кулинич Т.М., Солодкий В.А. Изменение экспрессии мРНК панели генов в слизистой оболочке толстой кишки в процессе естественного старения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):347–352. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-2.

Changes in mRNA expression of colon mucosa genes during natural aging

S.V. Goncharov, V.K. Bozhenko, M.V. Zakharenko, A.A. Chaptykov, T.M. Kulinich, V.A. Solodkiy

Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: during natural aging, cellular and molecular changes in the colonic mucosa contribute to chronic damage and the development of various neoplasia, including colorectal cancer (CRC).

Aim: to assess the age peculiarities of mRNA expression in samples of normal mucosa from various parts of the colon.

Patients and Methods: the study included 95 patients. Normal colonic mucosa biopsies were derived during videocolonoscopy from different parts of the colon, i.e., the right colon (n=91), left colon (n=95), and rectum (n=87). In total, 273 samples were examined. The relative level of mRNA expression of 63 genes potentially involved in various pathways of CRC carcinogenesis was evaluated by reverse transcription polymerase chain reaction.

Results: a linear regression model for predicting passport age, including data on gene expression, was characterized by moderate reliability (R^2 0.45, DW test 1.54). Age estimation errors in the model arise proportionally to its increase, which is associated with the accumulation of epigenetic changes. Maximum accuracy in age prediction is typical for rectal mucosa samples. The first statistically significant division (primary classification node) of patients by age in individuals over or under 60 years provides the level of *TERT* gene expression. Telomerase activity in association with *HLA-G5* gene overexpression is typical in older patients, whereas *HLA-G5* gene hypoeexpression and simultaneous granulysin (*GZLN*) overexpression are typical in patients younger than 60 years. A molecular cascade involving a decrease in telomerase activity due to *TERT* hypoeexpression with simultaneous overexpression of the cell cycle regulator and tumor suppressor *P14ARF* is also typical for normal colonic mucosa in patients aged 60 years and over.

Conclusion: our findings support molecular genetic changes in the colonic mucosa that occur with age. The specifics of gene expression involved in CRC carcinogenesis are the basis for assessing CRC risk.

KEYWORDS: gene expression, mRNA, RT-PCR, normal colon mucosa, age, epigenetic changes, colorectal cancer.

FOR CITATION: Goncharov S.V., Bozhenko V.K., Zakharenko M.V., Chaptykov A.A., Kulnich T.M., Solodkiy V.A. Changes in mRNA expression of colon mucosa genes during natural aging. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(6):347–352 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-2.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс естественного старения приводит к целому ряду молекулярных и клеточных изменений. В основе процесса старения лежат изменения метилирования ДНК и, как следствие, ее повреждения [1, 2]. Угнетение эндогенных механизмов репарации ДНК способствует накоплению соматических мутаций, являющихся движущими силами механизмов канцерогенеза совместно с эпигенетическими изменениями в естественном процессе старения [2]. Нарушения работы и структуры генов различной функциональной направленности возникают вследствие изменений ДНК. Изучено большое количество генов, изменение экспрессии которых приводит к изменению содержания кодируемых ими веществ, что способствует развитию онкологических заболеваний.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) представляет собой пептидный фактор роста, который способствует пролиферации клеток и ингибирует апоптоз. На клеточном уровне IGF1 рассматривается как ключевой фактор прогрессии, необходимый для прохождения клеточного цикла. Как нормальные, так и раковые клетки колоректального эпителия экспрессируют рецепторы IGF1 (IGF1R) [3]. При повышенном уровне IGF1 усиливается рост раковых клеток.

Интерферон γ (IFN- γ) — наиболее важный цитокин, участвующий в противоопухолевом иммунитете. Обладая цитостатическим, проапоптотическим и иммуностимулирующим действием, IFN- γ играет центральную роль в распознавании и элиминации трансформированных клеток. В ходе эпигенетических изменений данная функция IFN- γ может нарушаться, приводя к нарушению детекции измененных единиц [4].

Члены семейства димерных полипептидов — TGF- β контролируют многочисленные клеточные функции, включая пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, эпителиально-мезенхимальный переход и миграцию. Дисрегуляция TGF- β вовлечена в канцерогенез. На ранних стадиях рака TGF- β ингибирует прогрессирование клеточного цикла и стимулирует апоптоз. Однако на поздних стадиях TGF- β может оказывать стимулирующее действие на опухоль, увеличивая ее инвазивность и способность к метастазированию [5].

Белок CD69 представляет собой трансмембранный гликопротеин с лектиновым доменом С-типа (CTLD). После перекрестного связывания внеклеточных доменов CTLD цитоплазматический хвост CD69 генерирует внутриклеточный путь передачи сигнала. Цитоплазматический домен этой молекулы связан с киназой семейства Janus(Jak)3, которая активирует транскрипционный фактор STAT. Jak/STAT сигнальный путь эволюционно консервативен и регулирует центральные клеточные процессы, такие как развитие и рост. Его нарушение может привести к развитию рака и/или иммунодефицитным состояниям [6].

К семейству транскрипционных факторов принадлежит GATA-связывающий белок 3 (GATA3), который играет важ-

ную роль в дифференцировке и пролиферативной активности Т-клеток, являясь опухолевым супрессором [7].

К группе толл-подобных рецепторов относится мембранный белок TLR4, который экспрессируется на клетках карциномы толстой кишки человека. TLR4 может содействовать иммунному «ускользанию» клеток опухоли, индуцируя иммуносупрессивные факторы и обеспечивая устойчивость к апоптозу [8].

Белковый продукт считывания локуса CDKN2A — p14ARF, который образует стабильные комплексы с NPM или Mdm, действует как супрессор опухоли, ингибируя биогенез рибосом или иницируя p53-зависимую остановку клеточного цикла и апоптоз соответственно. Вследствие эпигенетических перестроек функции супрессии опухоли могут нарушаться, что может провоцировать развитие колоректального рака (КРР) [9].

Помимо вышеперечисленных продуктов генов-участников известны и другие гены, экспрессия которых влечет за собой повышение риска развития КРР.

С течением времени физиологические и молекулярные изменения, происходящие в слизистой оболочке толстой кишки, влияют на пролиферацию эпителия, его регенерацию и интенсивность происходящих в нем воспалительных процессов, приводя к хроническому повреждению и развитию различных неоплазий [10, 11]. Изучение влияния эпигенетических факторов на экспрессию генов в слизистой оболочке толстой кишки, а также понимание механизмов ее тканевого старения могут иметь большое клиническое значение в отношении первичной и вторичной профилактики КРР.

Цель исследования: оценить возрастные особенности экспрессии мРНК в образцах неизменной слизистой оболочки различных эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования проанализирован профиль экспрессии мРНК 63 генов-кандидатов, потенциально связанных с развитием неоплазий слизистой оболочки кишечника.

В исследование включено 95 пациентов от 21 года до 79 лет (средний возраст $55,25 \pm 17,37$ года, 43 мужчины).

Критерии включения в исследование: возраст 21–79 лет, отсутствие патологии толстой кишки и онкологических заболеваний любой локализации на момент исследования и в анамнезе. Все пациенты подписали письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: возраст младше 21 года и старше 79 лет, патология толстой кишки и онкологические заболевания любой локализации на момент исследования и в анамнезе, отсутствие подписанного согласия на участие в исследовании, общие противопоказания к проведению видеокколоноскопии и/или биопсии.

Все образцы слизистой оболочки кишечника получены путем щипцовой биопсии в ходе профилактической и/или

диагностической видеокolonоскопии. Образцы отбирались из всех эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки: правой ободочной (n=91), левой ободочной (n=95) и прямой (n=87). Всего было исследовано 273 образца. Экспрессию мРНК оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Образцы клеточного материала помещали в раствор Ever Fresh RNA («Клоноген», Россия) стабилизирующий РНК. Суммарную РНК выделяли с помощью набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, Германия) согласно протоколу производителя. РНК элюировали в 100 мкл DEPC-обработанной воды. Концентрация РНК в конечном растворе составляла 35–40 мкг/мл. Из протокола был исключен этап обработки ДНКазой I, поскольку в качестве затравок для последующей обратной транскрипции (ОТ) использовали праймеры, специфические для сплайсированной мРНК исследуемых генов, разработанные компанией «НПФ ДНК-Технология» (Россия). Реакцию ОТ проводили, используя ген-специфичные праймеры, наборы реагентов, протоколы и оборудование «НПФ ДНК-Технология». Реакция протекала при температуре 40 °С в течение 30 мин, с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95 °С в течение 5 мин. Для определения экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени использовали набор из 63 ген-специфичных зондов и пар праймеров, разработанный компанией «НПФ ДНК-Технология». Реакционную смесь готовили с использованием автоматического дозирующего устройства DTstream9 («НПФ ДНК-Технология»). Реакцию проводили согласно инструкции производителя в 384-луночном формате в двух повторениях на амплификаторе DT-Prime 5 («НПФ ДНК-Технология»). Экспрессию мРНК измеряли в относительных единицах, определяемых методом сравнения индикаторных циклов (Cp). Уровень экспрессии гена без учета количества материала, [Ci], определяли как

$$[Ci] = 2^{Cp_i - Cp_{i \min}}$$

где Cp_i — значение индикаторного цикла в исследуемом образце, а $Cp_{i \min}$ — значение индикаторного цикла в образце с максимальным уровнем экспрессии данного гена, используя панель нормировочных генов. В результате анализа в каждом образце клеточного материала был определен относительный уровень экспрессии мРНК 63 генов, относящихся к разным функциональным кластерам. Более подробно методика ОТ-РНК было описана нами ранее [12].

Статистическая обработка собранной базы данных выполнена с помощью открытого программного статистического пакета Jmovi (США). Создаваемые линейные и логистические регрессионные модели оценивались показателями R^2 и тестом на автокорреляцию Дурбина — Уотсона (DW). Качество модели считали приемлемым при значениях $R^2 > 0,3$ и $DW > 1,5$. Визуальная оценка полученных данных представлена в диаграммах рассеяния. Статистически значимыми считали различия показателей при значениях $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе была сформирована линейная регрессионная модель зависимости фактического возраста (полных лет) в качестве зависимой переменной от показателей экспрессии мРНК ряда генов в образцах слизистой оболочки толстой кишки из различных эмбрионально-анатомических

Таблица 1. Результаты линейной регрессии

Table 1. Linear regression

Ген Gene	Вес Weight	Стандартная ошибка Standard error	t	p
<i>TERT</i>	-3,51	1,007	-3,48	<0,001
<i>IGF1</i>	-3,76	1,516	-2,48	0,014
<i>IFNg</i>	2,08	0,901	2,30	0,022
<i>TGFb</i>	-9,08	3,220	-2,82	0,005
<i>CD69</i>	-7,13	2,209	-3,23	0,002
<i>GATA3</i>	7,87	2,543	3,10	0,002
<i>IL7</i>	3,21	1,546	2,08	0,039
<i>LGALS1</i>	-3,33	1,082	-3,08	0,002
<i>TLR4</i>	7,86	1,955	4,02	<0,001
<i>P14ARF</i>	3,87	0,825	4,69	<0,001
Константа Constant	113,41	15,617	7,26	<0,001
		R^2	0,43	

Примечание. Целевая переменная — возраст (полное число лет); объясняющие переменные — показатели экспрессии мРНК.

Note. Target variable — age (whole years); explanatory variables — mRNA expression.

отделов, которые использованы как объясняющие переменные. R^2 полученной модели 0,43, тест DW на автокорреляцию 1,54, что позволило считать модель умеренно надежной. Модель сформировали 10 генов-участников: *TERT*, *IGF1*, *IFNg*, *TGFb*, *CD69*, *GATA3*, *IL7*, *LGALS1*, *TLR4*, *P14ARF* (*P19ARF*) (табл. 1).

На втором этапе работы мы изучили ошибки классификации линейной модели зависимости фактического возраста от показателей экспрессии мРНК ряда генов в слизистой оболочке и их связь с эмбрионально-анатомическими отделами толстой кишки.

Выявлено, что минимальное число ошибок возникает при исследовании образцов из прямой кишки, максимальное — из правой ободочной (рис. 1).

Ориентируясь на эпидемиологические данные о значительном повышении риска развития КРП после 60 лет, на третьем этапе работы мы решили выяснить, как различаются уровни экспрессии изученных генов до и после достижения этого возраста и какие из них могут сформировать «молекулярную» возрастную шкалу.

С этой целью была сформирована регрессионная модель бинарного выбора, где целевой переменной служил критический возраст пациента, определенный нами в 60 полных лет. Результаты полученной логистической регрессии представлены в таблице 2.

Модель сформировали показатели экспрессии 12 генов-участников: *TERT*, *HER2*, *GNLy*, *P14ARF* (*P19ARF*), *PAPPA*, *IL1b*, *TNFa*, *VEGFA121*, *VEGFA189*, *HLA-G5*, *GATA3*, *LGALS1*. R^2 данной модели 0,87, тест DW на автокорреляцию 1,84. Показатели модели мы сочли удовлетворительными.

Для решения задачи распределения пациентов на возрастные подгруппы моложе и старше 60 лет и определения

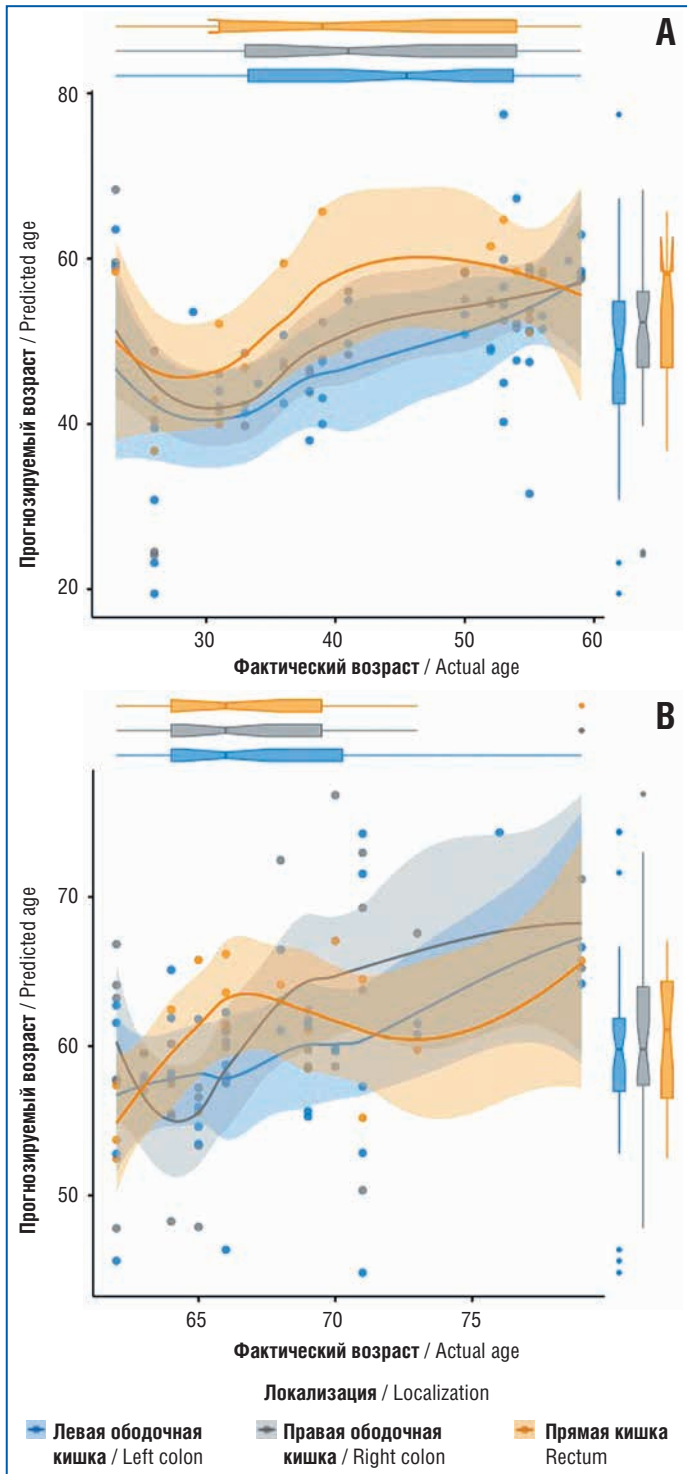


Рис. 1. Диаграмма распределения прогнозируемого и фактического возраста при исследовании образцов из разных эмбрионально-анатомических отделов. А — пациенты до 60 лет; В — пациенты старше 60 лет
Fig. 1. Distribution diagram of the predicted and actual age when studying samples from different parts of the colon. A, patients under 60 years; B, patients over 60 years

критических значений показателей экспрессии статистически значимых генов мы построили дерево бинарной классификации (рис. 2).

Выявлено, что первичный узел классификации пациентов по возрасту старше или моложе 60 лет образует уровень экспрессии гена *TERT*. Теломеразная активность

Таблица 2. Результаты логистической регрессии
Table 2. Logistic regression

Ген Gene	Кoeffициент Coefficient	Стандартная ошибка Standard error	Z-статистика Z-score	Вероятность Probability
<i>TERT</i>	-1,831321	0,629827	-2,907656	0,0036
<i>HER2</i>	-1,619942	0,876028	-1,849190	0,0644
<i>GNLV</i>	-1,344840	0,361266	-3,722579	0,0002
<i>P14ARF</i> (<i>P19ARF</i>)	0,671623	0,377895	1,777272	0,0755
<i>PAPPA</i>	2,621241	0,808448	3,242312	0,0012
<i>IL1b</i>	1,517233	0,448955	3,379478	0,0007
<i>TNFa</i>	-4,845008	1,243051	-3,897675	0,0001
<i>VEGFA121</i>	-4,177860	1,500274	-2,784731	0,0054
<i>VEGFA189</i>	4,301784	1,243552	3,459272	0,0005
<i>HLA-G5</i>	0,368893	0,113792	3,241810	0,0012
<i>GATA3</i>	2,586712	0,956463	2,704457	0,0068
<i>LGALS1</i>	-2,786845	0,791670	-3,520209	0,0004
Константа Constant	26,83255	10,75002	2,496047	0,0126
		R^2	0,877868	

Примечание. Целевая переменная — возраст более 60 лет; объясняющие переменные — показатели экспрессии мРНК.

Note. Target variable — age over 60 years; explanatory variables — mRNA expression.

в сочетании с гиперэкспрессией гена *HLA-G5* характерна для старшей возрастной группы. Гипоэкспрессия же человеческого лейкоцитарного антигена G (*HLA-G5*) с одновременной гиперэкспрессией гранулизына (*GNLY*) характерна для возрастной группы моложе 60 лет. Молекулярный каскад, представленный снижением теломеразной активности вследствие гипоэкспрессии *TERT* с одновременной гиперэкспрессией регулятора клеточного цикла и гена-онкосупрессора *P14ARF*, также характерен для изменений слизистой оболочки толстой кишки у людей старше 60 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В мировой и отечественной литературе тема возрастных особенностей экспрессии генов в различных тканях и влияние этого фактора на канцерогенез мало обсуждаются. Необходимо более детальное изучение эпигенетических изменений, влекущих за собой риски развития онкологических заболеваний. В ходе анализа экспрессии 63 генов-участников нами были определены группы генов, экспрессия которых, вероятно, наиболее значима для развития КРР.

Мы обратили внимание на то, что изменения экспрессии генов — участников наших прогностических моделей имеют важное значение при КРР. Так, в литературе имеются сведения, что высокие уровни коэкспрессии *IGF2* и *TGFβ* предсказывают прогрессирование КРР с большей точностью, чем повышенная экспрессия отдельных генов. Ген

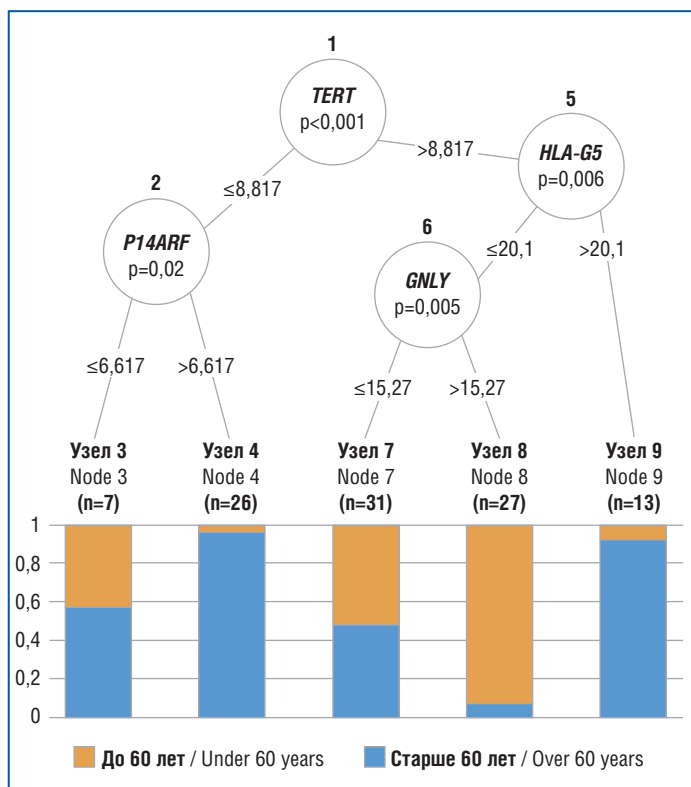


Рис. 2. Дерево бинарной классификации возрастных групп моложе и старше 60 лет

Fig. 2. Binary classification tree for age groups under and over 60 years

IGF2 также предлагается в качестве потенциальной мишени лечения [13]. А. J. Cagnoni et al. [14] показали, что повышенная экспрессия галептина (*LGALS1*) указывает на неблагоприятный прогноз при КРП.

Помимо гетерогенности молекулярных и биологических вариантов КРП обнаружено, что опухолевые клетки могут также обходить репликативное старение и приобретать способность поддерживать неограниченную пролиферацию. Теломеразная обратная транскриптаза (*TERT*) — каталитическая субъединица теломеразы. Взаимодействие теломер/теломеразы служит важным механизмом, участвующим как в стабильности генома, так и в клеточном репликативном потенциале, и его дисфункция играет ключевую роль в онкогенезе. Сокращение теломер из-за клеточной пролиферации может быть ускорено специфическими изменениями в генах, вовлеченных в канцерогенез КРП, таких как *APC* и *MSH2*. Активация *TERT* позволяет опухолевым клеткам неограниченно расти за счет сохранения длины теломер, что способствует образованию/прогрессированию опухоли [15, 16]. В нашем исследовании было показано, что увеличение экспрессии *TERT* характерно для лиц старше 60 лет.

Ген *TNFA* кодирует провоспалительный цитокин семейства факторов некроза опухолей (TNF). Цитокин участвует в клеточных процессах, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, а также метаболизм липидов и коагуляцию. Молекулы гистосовместимости HLA-G класса I подавляют функции естественных клеток-киллеров. Рядом авторов установлено, что гиперэкспрессия *HLA-G* в злокачественных клетках позволяет избежать иммунологическую детекцию [17, 18]. В представленном исследовании обнаружено, что экспрессия *HLA-G* увеличивается в старшей возрастной группе.

Обращает на себя внимание гиперэкспрессия *GNLY* в группе здоровых людей моложе 60 лет. Кодированный им гранулин, член семейства сапозиноподобных белков, находится в цитотоксических гранулах Т-клеток, которые высвобождаются при стимуляции антигеном. Данный белок присутствует в цитотоксических гранулах Т-лимфоцитов и натуральных клеток-киллеров, обладая противомикробной активностью, что может объяснить более частые нарушения микробиоты в старшей возрастной группе. Участие в этом молекулярном каскаде гена-онкосупрессора *P14ARF* позволяет предположить повышенную митогенную стимуляцию в этой группе и инициацию апоптоза p53-зависимого клеточного цикла [19].

Значимость генов, определенная с помощью линейной регрессионной модели прогнозирования паспортного возраста, которая включает в себя показатели их экспрессии, имеет умеренные показатели надежности: R^2 модели 0,45, тест DW 1,54. Ошибки оценки возраста в модели возникают пропорционально с его увеличением, что связано с кумуляцией эпигенетических изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено, что с увеличением возраста в слизистой оболочке толстой кишки у здоровых людей происходят изменения уровней экспрессии ряда генов. Несмотря на то, что это естественные возрастные (эпигенетические) изменения, они в то же время увеличивают риск развития КРП. Точность ассоциации фактического возраста и экспрессии генов — участников канцерогенеза зависит от эмбрионально-анатомического отдела, из которого получен образец.

Показатели экспрессии мРНК 12 генов (*TERT*, *HER2*, *GNLY*, *P14ARF*, *PAPPA*, *IL1b*, *TNFA*, *VEGFA121*, *VEGFA189*, *HLA-G5*, *GATA3*, *LGALS*) в образцах неизменной слизистой оболочки прямой кишки имеют специфический профиль, характерный для возрастной группы старше 60 лет. Таким образом, исследование этого профиля можно рассматривать как инструмент оценки риска развития КРП. Полученные результаты косвенно подтверждают причинно-следственную связь между нарушениями экспрессии генов — участников логистической модели, обнаруженной нами в старшей возрастной группе, и увеличением риска развития КРП, связанным с возрастом.

Литература / References

- Noroozi R., Ghafouri-Fard S., Pisarek A. et al. DNA methylation-based age clocks: From age prediction to age reversion. *Ageing Res Rev.* 2021;68:101314. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101314.
- Lau C.E., Robinson O. DNA methylation age as a biomarker for cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(11):2652–2663. DOI: 10.1002/ijc.33451.
- Werner H., Laron Z. Role of the GH-IGF1 system in progression of cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:111003. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111003.
- Jorgovanovic D., Song M., Wang L., Zhang Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res.* 2020;8:49. DOI: 10.1186/s40364-020-00228-x.
- Gough N.R., Xiang X., Mishra L. TGF- β Signaling in Liver, Pancreas, and Gastrointestinal Diseases and Cancer. *Gastroenterology.* 2021;161(2):434–452.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.064.
- Martín P., Gómez M., Lamana A. et al. CD69 association with Jak3/Stat5 proteins regulates Th17 cell differentiation. *Mol Cell Biol.* 2010;30(20):4877–4889. DOI: 10.1128/MCB.00456-10.
- French C.L., Ye F., Revetta F. et al. Linking patient outcome to high throughput protein expression data identifies novel regulators of colorectal adenocarcinoma aggressiveness. *F1000Res.* 2015;4:99. DOI: 10.12688/f1000research.6388.1.

8. Guo J., Liao M., Wang J. TLR4 signaling in the development of colitis-associated cancer and its possible interplay with microRNA-155. *Cell Commun Signal.* 2021;19(1):90. DOI: 10.1186/s12964-021-00771-6.
9. Burri N., Shaw P., Bouzourene H. et al. Methylation silencing and mutations of the p14ARF and p16INK4a genes in colon cancer. *Lab Invest.* 2001;81(2):217–229. DOI: 10.1038/labinvest.3780230.
10. Brenner H., Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer.* 2018;119(7):785–792. DOI: 10.1038/s41416-018-0264-x.
11. Wang T., Maden S.K., Luebeck G.E. et al. Dysfunctional epigenetic aging of the normal colon and colorectal cancer risk. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):5. DOI: 10.1186/s13148-019-0801-3.
12. Боженко В.К., Станоевич У.С., Троценко И.Д. и др. Сравнение экспрессии мРНК матриксных металлопротеиназ в морфологически нормальной, неопластической и метастатической тканях толстого кишечника и в биоптатах здоровых доноров. *Биомедицинская химия.* 2018;64(1):46–52. DOI: 10.18097/PBMC20186401046. [Bozhenko V.K., Stanojevic U.S., Trotsenko I.D. et al. Comparison of matrix proteinase mRNA expression in morphologically normal, neoplastic, and metastatic colon tissue and colon biopsies from healthy donors. *Biomed Khim.* 2018;64(1):46–52 (in Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20186401046.
13. Unger C., Kramer N., Unterleuthner D. et al. Stromal-derived IGF2 promotes colon cancer progression via paracrine and autocrine mechanisms. *Oncogene.* 2017;36(38):5341–5355. DOI: 10.1038/ncr.2017.116.
14. Cagnoni A.J., Giribaldi M.L., Blidner A.G. et al. Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(21):e2102950118. DOI: 10.1073/pnas.2102950118.
15. Bertorelle R., Briarava M., Rampazzo E. et al. Telomerase is an independent prognostic marker of overall survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(2):278–284. DOI: 10.1038/bjc.2012.602.
16. Kawanishi-Tabata R., Lopez F., Fratantonio S. et al. Telomerase activity in stage II colorectal carcinoma. *Cancer.* 2002;95(9):1834–1839. DOI: 10.1002/cncr.10911.
17. Tsuji K., Mizumoto K., Sudo H. et al. p53-independent apoptosis is induced by the p19ARF tumor suppressor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295(3):621–629. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)00723-4.
18. Loustau M., Anna F., Dréan R. et al. HLA-G Neo-Expression on Tumors. *Front Immunol.* 2020;11:1685. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01685.
19. Emirzeoglu L., Olmez O., Mustafayev F.N.A. et al. Prognostic value of expression levels of miR-148a, miR-152 and HLA-G in colon cancer. *Oncol Lett.* 2022;24(1):226. DOI: 10.3892/ol.2022.13347.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гончаров Сергей Владимирович — к.м.н., заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0001-7914-1882.

Боженко Владимир Константинович — д.м.н., профессор, заведующий отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0001-8351-8152.

Захаренко Маргарита Владимировна — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и онкоцитологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0003-2480-4145.

Чаптыков Андрей Александрович — врач-хирург отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-2120-6783.

Кулинич Татьяна Михайловна — к.м.н., заведующая лабораторией иммунологии и онкоцитологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0003-2331-5753.

Солодкий Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Контактная информация: Гончаров Сергей Владимирович, e-mail: 9015@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.07.2023.

Поступила после рецензирования 28.07.2023.

Принята в печать 22.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey V. Goncharov — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Surgical Treatment and Anticancer Drug Therapy for Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7914-1882.

Vladimir K. Bozhenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Division of Tumor Molecular Biology and Experimental Therapy, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8351-8152.

Margarita V. Zakharenko — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Laboratory of Immunology and Oncocytology, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2480-4145.

Andrey A. Chaptykov — surgeon of the Department of Surgical Treatment and Anticancer Drug Therapy for Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2120-6783.

Tat'yana M. Kulnich — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Immunology and Oncocytology, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2331-5753.

Vladimir A. Solodkiy — Academician of the RAS, Professor, Director of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Contact information: Sergey V. Goncharov, e-mail: 9015@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 05.07.2023.

Revised 28.07.2023.

Accepted 22.08.2023.