



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ИНДЕКСНЫХ СЕГМЕНТОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Короткевич А.Г.^{1,2}, Титов С.Е.^{3,5,6}, Жилина Н.М.¹, Деменков П.С.^{3,4}, Бондарев О.И.¹, Веряскина Ю.А.^{4,5}, Маринич Я.Я.⁷

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», (пр. Строителей, д. 5, г. Новокузнецк, 654005, Россия)

² Новокузнецкая городская клиническая больница им. А.А. Луцка, (пр. Советской Армии, д. 49, г. Новокузнецк, 654038, Россия)

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, (ул. Пирогова, 1, Новосибирск, 630090, Россия)

⁴ Институт цитологии и генетики СО РАН, (пр. Ак. Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090, Россия)

⁵ ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН, (пр. Ак. Лаврентьева, 8/2, Новосибирск, 630090, Россия)

⁶ АО «Вектор-Бест», (Научно-производственная зона, к. 36, р.п. Кольцово, Новосибирская область, 630559, Россия)

⁷ Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова, (пр. Бардина, 28, г. Новокузнецк, 654057, Россия)

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии; заведующий отделением эндоскопии

Титов Сергей Евгеньевич, к.б.н., старший научный сотрудник, отдел структуры и функции хромосом

Жилина Наталья Михайловна, доктор техн. наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики

Деменков Павел Сергеевич, кандидат техн. наук, доцент, кафедра дискретной математики и информатики; научный сотрудник геномного центра

Бондарев Олег Иванович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины

Веряскина Юлия Андреевна, к.б.н., научный сотрудник, лаборатория геномной инженерии

Маринич Яна Ярославовна, к.м.н., врач эндоскопист

Для переписки:

Короткевич

Алексей Григорьевич

e-mail:

alkorot@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было сравнение частоты колоректального рака (КРР) между сегментами толстой кишки и молекулярно-генетических характеристик слизистой оболочки индексных сегментов толстой кишки.

Материалы и методы: Сплошное ретроспективное исследование результатов 7185 колоноскопий. Проспективное исследование (2022–2023 гг.) слизистой оболочки толстой кишки выполнено у 152 пациентов с КРР.

Результаты: оценка частоты КРР по сегментам толстой кишки от всех выявленных КРР показала преобладающее место сигмовидной и прямой кишки, что соответствует известным сведениям. Однако, анализ частоты КРР среди всех новообразований в конкретном сегменте толстой кишки выявил преобладающее место слепой кишки, сигмовидной и прямой кишки. Оценка различий этих показателей выявила не ожидаемые несоответствия для слепой, восходящей и нисходящей кишок. Морфометрия слизистой оболочки выявила нарастание отличия параметров измерения от восходящей к сигмовидной кишке. Молекулярно-генетические характеристики индексных сегментов по части изученных показателей имели значимые различия как между сегментами толстой кишки, так и ее половинами. Однако, среди сегментов толстой кишки присутствовала разнородность показателей, не соответствующая совокупной оценке половин толстой кишки.

Заключение: при КРР существует морфологическая и генетическая разнородность слизистой оболочки между разными сегментами толстой кишки, не соответствующая различиям по частоте КРР между правой и левой половинами толстой кишки. Выявленные отличия крайних отделов толстой кишки против сегментов ободочной кишки требуют дополнительной оценки.

Ключевые слова: колоректальный рак, толстая кишка, слизистая оболочка, молекулярно-генетические характеристики, морфометрия слизистой оболочки

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Короткевич А.Г., Титов С.Е., Жилина Н.М., Деменков П.С., Бондарев О.И., Веряскина Ю.А., Маринич Я.Я. Сравнительная оценка слизистой оболочки индексных сегментов толстой кишки при колоректальном раке. Клиническая эндоскопия. 2026;68(1):31-40. doi: 10.31146/2415-7813-endo-68-1-31-40.



RWXXDO

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE MUCOSA OF INDEX SEGMENTS OF THE COLON IN COLORECTAL CANCER

A.G. Korotkevich^{1,2}, S.E. Titov^{3,5,6}, N.M. Zhilina¹, P.S. Demenkov^{3,4}, O.I. Bondarev¹, Yu.A. Veryaskina^{4,5}, Ya.Ya. Marinich⁷

¹ Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors - branch of "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", (5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia)

² Novokuznetsk City Clinical Hospital named after A.A. Lutsik, (49, Soviet Army Ave., Novokuznetsk, 654038, Russia)

³ Novosibirsk National Research State University, (1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russia)

⁴ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, (10 Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia)

⁵ Institute of Molecular and Cell Biology SB RAS, (8/2 Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia)

⁶ AO "Vector-Best", Research and Production area, (building 36, Koltsovo, 630559, Russia)

⁷ Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1 named after G.P. Kurbatov, (28, Bardina Ave., Novokuznetsk, 654057, Russia)

Alexey G. Korotkevich, Doctor of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgery, Urology, Endoscopy and Pediatric Surgery; Head of the Endoscopy Department of the A.A. Lutsik; *ORCID: 0000-0002-6286-8193, Researcher ID: HMD-2719-2023, SPIN: 6347-7986*

Sergey E. Titov, Candidate of Biology, PhD, Senior Researcher, Department of Chromosome Structure and Function; *ORCID: 0000-0001-9401-5737, Researcher ID: O-5808-2015, SPIN: 4924-8365*

Natalya M. Zhilina, Doctor of Sci. (Tech.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Cybernetics and Informatics; *ORCID: 0000-0001-7871-3885, Researcher ID: MBV-3779-2025, SPIN: 5468-3823*

Pavel S. Demenkov, Candidate of Technical Sciences, PhD, Associate Professor, Department of Discrete Mathematics and Computer Science; Researcher, Department; *ORCID: 0000-0001-9433-8341, Researcher ID: AAC-8708-2020*

Oleg I. Bondarev, Doctor of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine; *ORCID: 0000-0002-5821-3100*

Yulia A. Veryaskina, Candidate of Biology, PhD, Researcher, Laboratory of Genetic Engineering; Department of Chromosome Structure and Function; *ORCID: 0000-0002-3799-9407, Researcher ID: N-7020-2015, SPIN: 7989-6099*

Yana Y. Marinich, MD, PhD, endoscopist; *ORCID: 0000-0003-4522-4174*

Corresponding author:

Alexey G. Korotkevich

e-mail:

alkorot@mail.ru

SUMMARY

The aim of the study was to compare the incidence of colorectal cancer between colon segments and the molecular genetic characteristics of the mucosa of index colon segments.

Materials and methods: A comprehensive retrospective study of 7,185 colonoscopies was conducted. A prospective study (2022–2023) of the colonic mucosa was performed in 152 patients with CRC.

Results: An assessment of the CRC frequency by colon segment from all detected CRC cases revealed a predominance of the sigmoid and rectum, consistent with existing data. However, an analysis of the CRC frequency among all neoplasms in a specific colon segment revealed a predominance of the cecum, sigmoid, and rectum. An assessment of the differences in these indicators revealed unexpected discrepancies for the cecum, ascending colon, and descending colon. Mucosal morphometry revealed increasing differences in measurement parameters from the ascending colon to the sigmoid colon. Molecular genetic characteristics of the index segments for some of the studied parameters showed significant differences both between colon segments and between colon halves. However, among colon segments, there was heterogeneity in parameters that was inconsistent with the combined assessment of the colon halves.

Conclusion: In colorectal cancer, there is morphological and genetic heterogeneity in the mucosa between different segments of the colon, which is not consistent with the differences in CRC incidence between the right and left halves of the colon. The identified differences between the outer colon and the colonic segments require further evaluation.

Keywords: colorectal cancer, colon, mucosa, molecular genetic characteristics, mucosal morphometry

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Korotkevich A.G., Titov S.E., Zhilina N.M., Demenkov P.S., Bondarev O.I., Veryaskina Yu.A., Marinich Ya.Ya. Comparative assessment of the mucosa of index segments of the colon in colorectal cancer. *Filin's Clinical endoscopy*. 2026;68(1):31-40. (in Russ.) doi: 10.31146/2415-7813-endo-68-1-31-40.

Колоректальный рак (КРР) стабильно входит в топ онкопатологии [1, 2, 3]. К 2040 году бремя коло ректального рака увеличится до 3,2 миллиона новых случаев в год (рост на 63%) и 1,6 миллиона смертей в год (рост на 73%) [4]. Скрининговые программы с использованием неинвазивных тестов (тесты кала на скрытую кровь, FOBТ) и инвазивных тестов (анализы крови, колоноскопия) позволили существенно улучшить относительно раннюю диагностику и исходы лечения КРР [1, 2, 5, 6]. Однако, это не позволило вывести КРР из топа онкозаболеваний. Регулярные и многочисленные исследования разных граней проблемы – возрастных и гендерных особенностей, локализации КРР, путей и частоты метастазирования, исходов таргетного и хирургического лечения, молекулярно-генетических особенностей разных КРР – свидетельствуют о нерешенности проблемы и необходимости поиска новых путей в генезе и профилактике КРР или

переосмысления известных сведений. Локализация КРР, как правило, соотносится с проксимальной (правосторонней, до левого изгиба) и дистальной (левосторонней) частями толстой кишки (ТК) [3, 7]. Такое различие обусловлено эмбриологией, разными исходами лечения, частотой и путями метастазирования, разной частотой гистологических типов КРР и т.п. [3, 7, 8, 9]. Однако, стандартной правосторонней и левосторонней модели классификации КРР для понимания роли анатомической локализации опухоли в прогнозах и исходах лечения может быть недостаточно [10]. Нас интересовало, существуют ли различия в частоте и молекулярно-генетических характеристиках слизистой оболочки (СО) индексных сегментов КРР между разными сегментами ТК.

Целью исследования было сравнение частоты КРР между сегментами ТК и молекулярно-генетических характеристик СО индексных сегментов ТК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно-проспективное исследование. Сплошное ретроспективное исследование результатов 7185 колоноскопий в отделении эндоскопии НГКБ № 29 им. А.А. Луцка в 2019–2020 гг. и 2022–2024 гг. Проспективное исследование (2022–2023 гг.) СО ТК выполнено у 152 пациентов с КРР. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГКБ № 29 от 19.04.2022 и НГИУВа от 24.02.2024 (протокол № 2). Материал был получен в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.), от каждого пациента было получено информированное добровольное согласие, все данные были деперсонализированы.

Использовали эндоскопы высокого разрешения с функцией виртуальной хромоскопии. Микроскопическую оценку изменений СО (36 пациентов) проводили слепым методом. Морфометрию СО (8 пациентов) проводили с помощью программы BioVision, версия 4-й серии (Австрия).

Для молекулярно-генетического анализа биоптаты из каждого отдела толстой кишки помещали на предметное стекло, делали мазок, высушивали. В мазках

определяли относительные уровни экспрессии мРНК и белок-кодирующих генов, всего в рамках данной работы были исследованы 283 клеточных образца: слизистая индексного сегмента – 114, нормальная слизистая – 169. Выделение РНК, детекцию РНК и мРНК, детекцию соматических мутаций проводили идентично использованным ранее методикам [11, 12, 13]. Уровень относительной экспрессии рассчитывали с помощью метода $2^{-\Delta\Delta Cq}$.

Статистический анализ проведен с использованием пакета IBM SPSS Statistics-22 и STATISTICA 13 (TIBCO Software, США). По результатам исследования создана база данных, выполнен ее первичный анализ. Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку проводили при помощи критерия Манна-Уитни, по качественному признаку при помощи критерия хи-квадрат (χ^2). Коррекция уровня значимости для устранения эффекта множественных сравнений производилась с помощью поправки Бонферрони. Графический анализ выполнен в программах MS Excel-2021, STATISTICA 13. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости различий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для понимания доли и места КРР в структуре новообразований определили посегментное участие ТК (рис. 1).

Количественно преобладали сигмовидная кишка и множественные локализации новообразований. Частота всех неоплазий (всего 2207) и КРР (всего 294) между правой и левой половиной ТК имела существенные различия ($\chi^2=7,66$, $p=0,006$) (рис. 2).

Частота КРР по сегментам в целом имела существенные различия ($\chi^2=6,0$, $p=0,014$) (рис. 3).

Преобладали дистальные локализации КРР, а частота КРР в нисходящей кишке не отличалась от правой половины ТК. Имелись существенные различия

в локализации КРР от пола пациентов ($\chi^2=26,2$, $p < 0,001$) (рис. 4).

Возрастная структура по сегментам ТК представлена на рис. 5.

Очевидно возрастание доли лиц старших возрастных групп в неоплазиях дистальных сегментов ТК.

При использовании коэффициента отношения количества КРР в сегменте к общему количеству выявленных неоплазий в сегменте ТК очевидным оказалось выделение слепой кишки, сигмовидной и прямой кишки как сегментов с наибольшим риском возникновения КРР (рис. 6).



Рис. 1. Общее количество выявленных неоплазий по сегментам ТК

Fig. 1. Total Number of Detected Neoplasms by Colon Segment

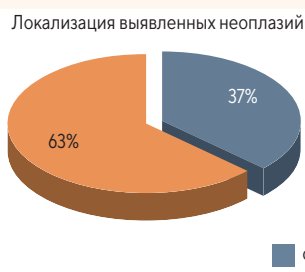


Рис. 2. Локализация неоплазий в ТК

Fig. 2. Neoplasia Locations in the Colon



Рис. 3. Частота КРР по сегментам ТК (%)

Fig. 3. CRC Frequency by Colon Segment (%)

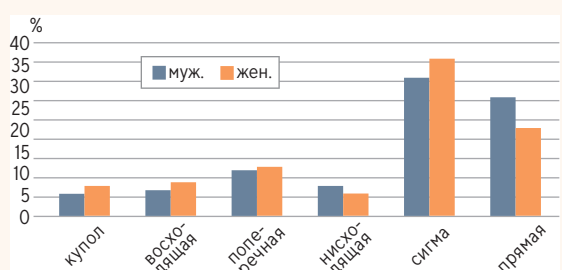


Рис. 4. Частота КРР по сегментам ТК в зависимости от пола (%)

Fig. 4. CRC Frequency by Colon Segment by Gender (%)

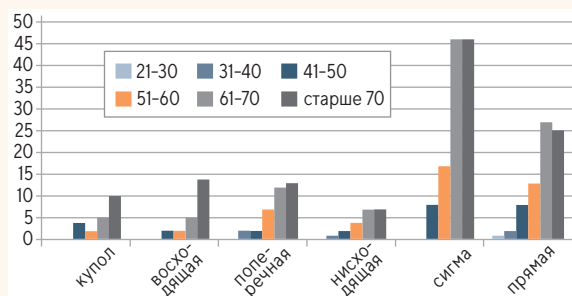


Рис. 5. Частота КРР по сегментам ТК в зависимости от возраста (абс.)

Fig. 5. CRC Frequency by Colon Segment by Age (abs.)

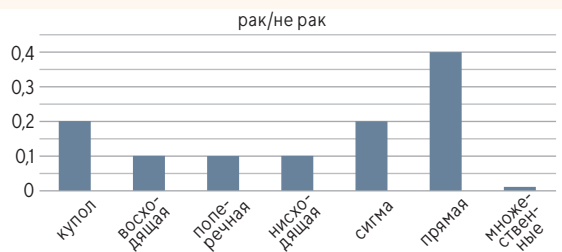


Рис. 6. Частота КРР по сегментам ТК ко всем выявленным неоплазиям сегмента

Fig. 6. CRC Frequency by Colon Segment relative to All Detected Neoplasias in a Segment

Однако, при сравнении доли КРР среди всех выявленных неоплазий в каждом сегменте ТК оказалось, что только четыре сегмента отличались между собой по частоте КРР (табл. 1).

Ожидаемые и подтвержденные в общей оценке (рис. 3) различия в частоте КРР между сигмовидной кишкой и сегментами ободочной кишки не подтвердились.

Морфология слизистой оболочки при КРР по сегментам ТК имела существенные различия как между сегментами ТК, так и между самими пациентами ($p < 0,001$) (рис. 7, табл. 2).

Очевидно увеличение размеров структур СО при КРР от восходящей кишки к сигмовидной.

Табл. 1. Статистическая значимость различий по доле КРР между сегментами ТК (p). Примеч. Красным шрифтом выделены значимые различия.

Tab. 1. Statistical significance of differences in the proportion of CRC between TC segments (p)

Сравниваемые сегменты ТК	p
Слепая / восходящая	0,010
Восходящая / поперечная	0,142
Поперечная / нисходящая	0,619
Нисходящая / сигма	0,082
Слепая / прямая	0,032
Слепая / сигма	0,634
Сигма / поперечная	0,154
Сигма / прямая	<0,001
Слепая / нисходящая	0,089
Восходящая / нисходящая	0,400
Слепая / поперечная	0,162
Сигма / восходящая	0,003

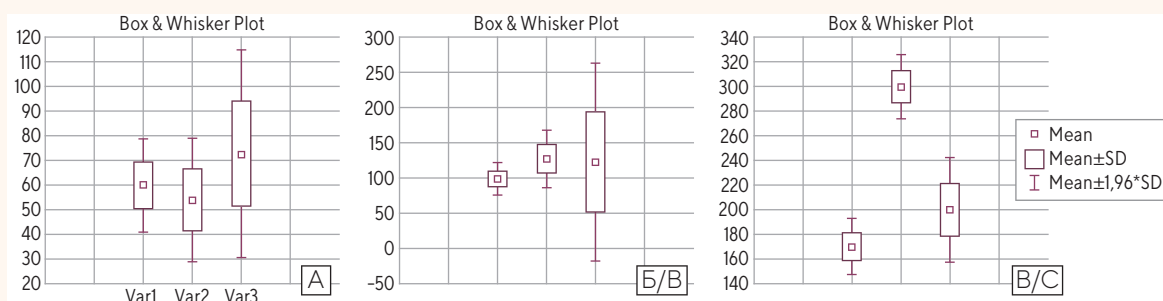


Рис. 7. Результаты морфометрии индексных сегментов ТК
А – толщина покровного эпителия,
Б – толщина базальной пластинки,
В – толщина слизистой оболочки, Var1- восходящая кишка, Var2 – нисходящая кишка, Var3 – сигмовидная кишка

Fig. 7. Morphometric Analysis Results of Colon Index Segments
A – Thickness of the Integumentary Epithelium,
B – Thickness of the Basal Lamina,
C – Thickness of the Mucosa, Var1 – Ascending Colon, Var2 – Descending Colon, Var3 – Sigmoid Colon

Табл. 2. Морфометрическая характеристика СО индексных сегментов

Tab. 2. Morphometric characteristics of the index segments

Толщина базальной мембраны	Объем выборки (N)	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
восходящая	12	98,8	79,6	114,9	11,64	3,36
нисходящая	32	127,3	94,2	164,5	20,73	3,66
сигмовидная	36	122,9	32,8	230,8	71,70	11,95
р				$\chi^2=22,2, p<0,001$		
толщина покровного эпителия						
восходящая	32	59,8	42,8	91,6	9,67	1,71
нисходящая	39	53,9	34,9	85,4	12,76	2,04
сигмовидная	55	72,7	36,5	114,9	21,45	2,89
р				$\chi^2=32,9, p<0,001$		
толщина СО						
восходящая	10	170,3	154,6	192,6	11,65	3,69
нисходящая	10	300,0	268,5	320,2	13,38	4,23
сигмовидная	32	200,1	157,6	239,9	21,67	3,83
р				$\chi^2=16,8, p<0,001$		

Трудности в оценке материала были связаны не только с небольшим числом пациентов, но с различиями эндоскопической оценки СО индексного сегмента и гистологическим заключением при использовании слепого метода (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота КРР в самой ТК имеет различия [14]. Однако, анатомические различия, связанные с локализацией КРР, до сих пор не получили широкого изучения [15]. Считается, что чаще КРР поражает левые отделы ТК [16]. Вместе с тем, имеются сведения о росте частоты правосторонних КРР [6, 17]. Прогноз течения КРР сильно зависит от анатомического расположения опухоли, которое, в свою очередь, влияет на ее молекулярные и иммунологические характеристики. Наше внимание при анализе полученных данных все же направлено на выявление закономерностей, которые можно использовать для скрининговых проектов. Наши данные соответствуют литературным сведениям о различиях

Оценка молекулярно-генетических изменений СО сегментов ТК выявила несоответствие различий таких характеристик между посегментарной оценкой ТК и сравнением между половин ТК (табл. 3, рис. 9–11).

в частоте выявления право- и левосторонних КРР. Удаление аденоматозных полипов снижает риск развития рака толстой кишки [1, 6, 18]. Значительная часть этого снижения, вероятно, обусловлена удалением крупных (более 1 см) полипов, в то время как преимущества удаления полипов меньшего размера, которые встречаются гораздо чаще, неизвестны [1]. Это ставит вопрос о выборе средств скрининговой диагностики и поиске возможных предраковых предикторов. Конечно, основные предикторы и пути возникновения КРР для правой и левой половины ТК определены. Для правосторонних поражений преобладает зубчатый путь, при котором предшественниками опухоли

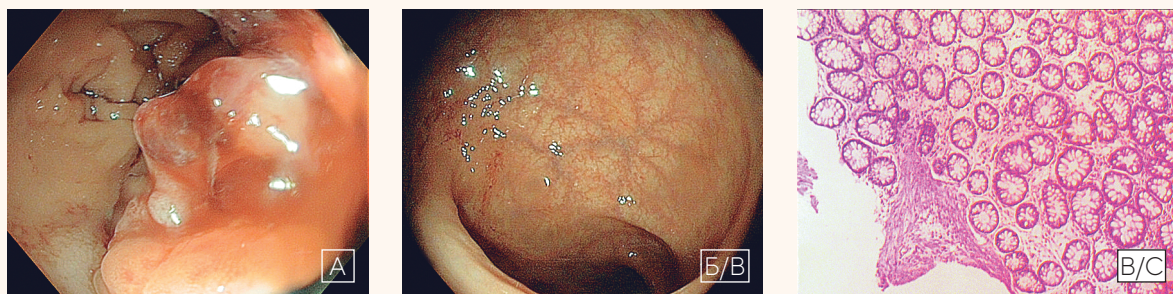


Рис. 8. Разночтения эндоскопического и гистологического заключений
А – рак сигмовидной кишки,
Б – слизистая оболочка индексного сегмента с признаками хронического воспаления дистальнее опухоли,
В – микроскопическая картина (окраска гематоксилин-эозин, ув. ×40), в срезах только железистые структуры нет крипт и базальной мембраны, картина железистого полипа

Fig. 8. Discrepancies between Endoscopic and Histological Conclusions
A – Cancer sigmoid colon,
B – mucosa of the index segment with signs of chronic inflammation distal to the tumor,
C – microscopic image (hematoxylin and eosin staining, ×40 magnification); sections show only glandular structures, no crypts or basement membrane, image of a glandular polyp

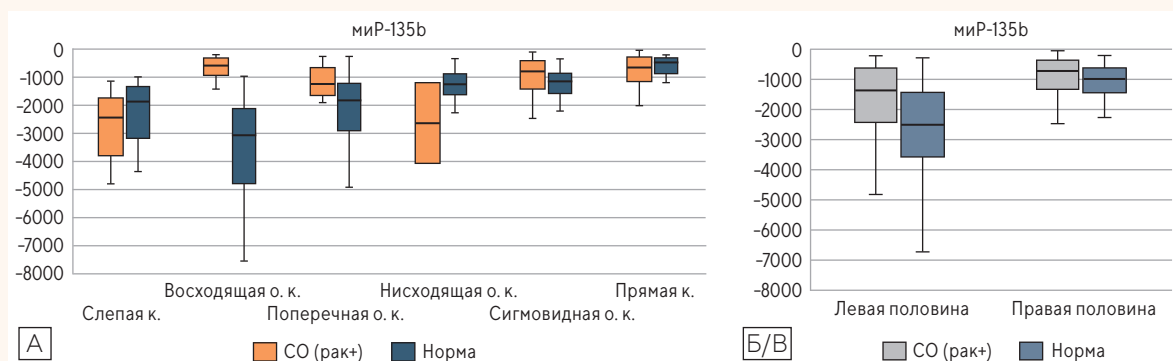


Рис. 9. Посегментарные различия уровня экспрессии miRN-135b
А – по сегментам ТК,
Б – между половинами ТК

Fig. 9. Segmental differences in miRN-135b expression
A – by TC segments,
B – between TC halves

Табл. 3. Общая оценка всех изучаемых параметров по сегментам ТК
Примеч. Красным шрифтом выделены значимые различия ($p < 4.63E-4$).

Tab. 3. General assessment of all studied parameters by segments of the TC

	СО(рак+)/норма					
	Слепая кишка	Восходящая кишка	Поперечная кишка	Нисходящая кишка	Сигмовидная кишка	Прямая кишка
miR-135b	2.66E-01	3.39E-07	4.19E-02	3.86E-01	2.17E-02	2.97E-01
miR-141	3.17E-01	3.10E-02	3.75E-01	7.34E-01	5.41E-01	1.79E-02
miR-143	1.18E-01	5.15E-01	3.39E-01	6.24E-01	7.80E-01	1.83E-01
miR-200a	5.83E-01	2.82E-05	4.14E-01	1.41E-01	9.01E-01	9.80E-01
miR-20a	1.90E-01	2.30E-05	1.59E-01	9.70E-01	2.83E-01	3.13E-01
miR-21	2.54E-01	8.91E-02	9.57E-03	3.80E-02	4.82E-03	4.16E-05
miR-31	3.68E-07	2.99E-01	4.34E-01	4.74E-01	7.35E-01	9.26E-01
miR-34a	5.26E-01	5.15E-01	2.49E-02	3.46E-01	5.06E-05	1.09E-01
miR-92a	9.89E-01	3.80E-05	2.89E-01	4.28E-01	4.37E-01	6.17E-01
MUC2	5.02E-02	7.31E-06	6.33E-03	1.05E-01	2.69E-02	2.29E-05
CDX2	6.62E-01	2.40E-01	1.49E-01	6.24E-01	9.57E-01	9.26E-01
NOX1	2.04E-03	9.08E-05	7.90E-02	6.78E-01	2.17E-02	5.03E-01
LGR5	3.75E-01	2.18E-02	7.90E-02	3.15E-02	9.49E-04	5.96E-02
SMAD	5.26E-01	8.39E-03	1.69E-01	6.24E-01	1.63E-01	7.79E-01
MS4	1.53E-03	8.26E-05	3.22E-01	9.70E-01	7.44E-01	5.93E-01
TIMP1	6.62E-01	1.13E-01	8.21E-01	1.41E-01	3.64E-01	3.91E-01
Ki-67	3.45E-01	7.33E-03	5.80E-02	9.70E-01	4.06E-02	5.58E-01
TERT	1.07E-04	6.08E-01	9.86E-01	7.34E-01	1.99E-04	1.49E-01

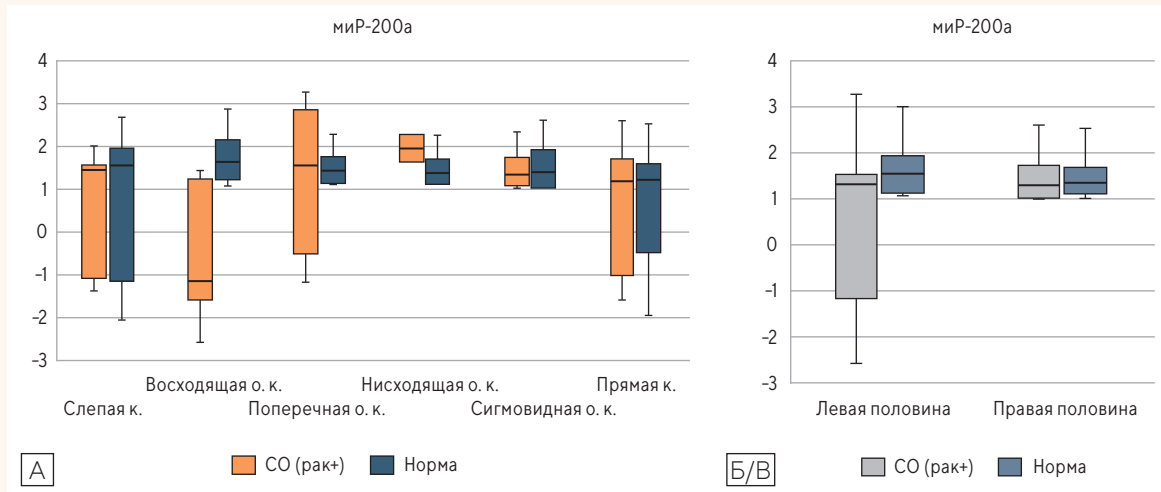


Рис. 10. Посегментарные различия уровня экспрессии miRN-200a
А - по сегментам ТК,
Б - между половинами ТК

Fig. 10. Segmental differences in miRN-200a expression
A - by TC segments,
B - between TC halves

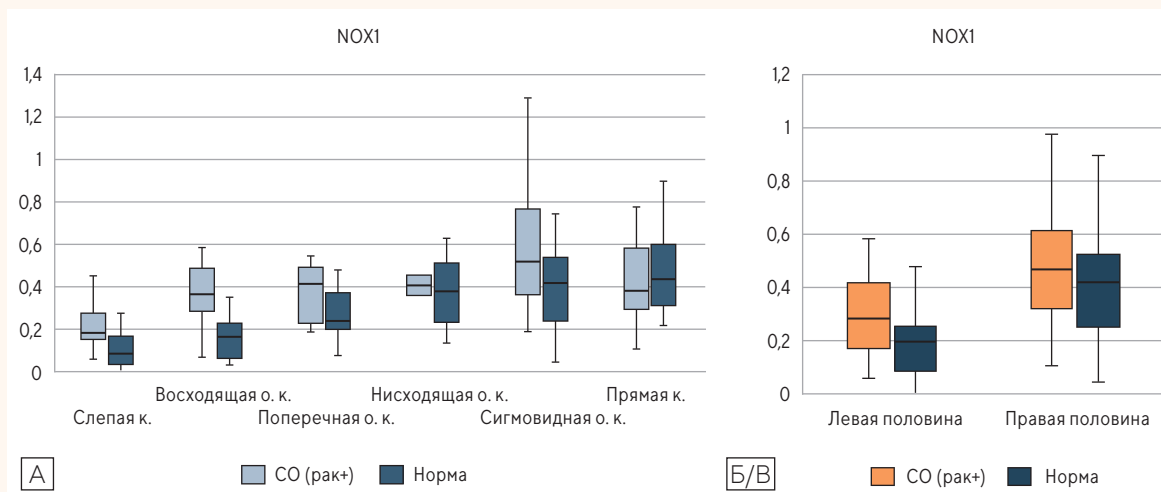


Рис. 11. Посегментарные различия уровня экспрессии гена NOX1.
А - по сегментам ТК,
Б - между половинами ТК

Fig. 11. Segmental differences in NOX1 gene expression.
A - by TC segments,
B - between TC halves

выступают сидячие зубчатые аденомы/полипы (SSA/P) [1, 3, 8]. Для дистальных отделов ТК возникновение КРП чаще по классической аденоматозной последовательности, начинающейся с тубулярных или тубуло villозных аденом [1, 3, 6, 17, 19]. Однако, даже после удаления аденома (особенно если она имеет высокий риск на основании размера и гистологического выявления дисплазии) может указывать на будущий риск КРП [1]. Гетерогенность КРП как на молекулярном, так и на клиническом уровне также подчеркивает необходимость более детального анализа локализации поражений [6]. Правосторонний рак чаще бывает низкодифференцированным и имеет признаки муцинозных или перстневидных клеток, в то время как слева КРП чаще бывает хорошо дифференцированным

и имеет признаки аденокарциномы [4]. Кроме того, существуют различия в частоте КРП по сегментам ТК в зависимости от пола [10]. Таким образом, в литературе имеется немало сообщений о топографической разнородности КРП. Возможно, детализация характеристик КРП по сегментам могла бы дать один из ключей к особенностям скрининга КРП. Однако, оценка частоты КРП по сегментам ТК в наших исследованиях выявила идентичность частоты КРП по отношению ко всем выявленным неоплазиям в сегменте ТК за исключением слепой, сигмовидной и прямой кишки (рис. 6). У пациентов с правосторонним раком чаще наблюдается запущенная стадия опухоли, больший размер опухоли и более высокая частота отдаленных метастазов, чем у пациентов с левосторонним

раком [4]. Некоторые авторы связывают это с упущениями эндоскопической диагностики аденом [18]. Однако мало что известно о влиянии точной локализации опухоли на стадию и характеристики при рассмотрении её подтипа в правой или левой ободочной кишке [10]. Несмотря на это, в литературе указывается, что правосторонний рак и левосторонний рак являются разными заболеваниями, требующими разного лечения [4, 9, 20]. Поэтому стандартной правосторонней и левосторонней модели классификации КРР может быть недостаточно [10]. В то же время, по нашим данным, частота КРР превалирует в дистальных отделах ТК и соотносится с частотой КРР в структуре всех выявленных эпителиальных новообразований в индексном сегменте ТК. В большинстве случаев рак толстой кишки носит спорадический характер (70%) [6, 17]. Примерно 70% этих злокачественных новообразований являются опухолями толстой кишки, в то время как опухоли прямой кишки составляют остальную часть [17]. Это подтверждается и нашими данными. Однако, эти сведения касаются уже возникших опухолей. Вместе с тем, для возникновения КРР требуется длительный период времени – около 20 лет [21]. Это достаточный срок для организации и проведения как профилактических, так и скрининговых мероприятий. Однако, эта точка зрения натывается на возникновение интервальных КРР, которые трудно объяснить только пропущенными аденомами [22]. Переход от нормального эпителия ТК к дисплазии включает генетические изменения, которые накапливаются со временем, в конечном итоге приводя к карциноме. Хотя накопление соматических генетических изменений (например, мутаций в генах APC, KRAS, TP53, а также эпигенетических нарушений, таких как гиперметилирование промоторов) лежит в основе прогрессии от нормального эпителия толстой кишки к дисплазии и, в конечном итоге, к инвазивной карциноме, сам по себе факт наличия таких изменений не гарантирует развитие злокачественного процесса. Однако, такие изменения могут служить основой для стратификации скрининговых групп и формирования индивидуальных рисков КРР. КРР может развиваться тремя основными генетическими путями: хромосомной нестабильностью (CIN), системы репарации несоответствий ДНК (MMR) и фенотипом метилирующего рецептора CpG-островка (CIMP). Эти пути не являются взаимоисключающими, но в значительной степени перекрываются [6, 17, 23]. По нашим данным, имеются посегментарные различия в СО ТК уровня экспрессии мРНК и белок-кодирующих генов. Однако, даже при таких различиях совокупная оценка правой и левой половины ТК не всегда это подтверждает. Маскировка таких различий при обобщенном анализе СО ТК может быть причиной возникновения интервальных раков и, возможно, не всегда эффективного таргетного лечения. Более того, в наших наблюдениях морфометрия СО при КРР разных

сегментов ТК выявила существенные различия в параметрах микроскопической оценки. Для понимания роли таких различий, по-видимому, требуется более детальное и более объемное исследование. Трудности для эндоскопического выявления зубчатых аденом справа и более эффективный скрининг КРР левой половины ТК [18]. Однако даже при полном эндоскопическом удалении всех выявленных аденом сохраняется риск как появления новых аденом (в том числе в индексном или смежных сегментах толстой кишки), так и развития КРР, что обусловлено распространёнными молекулярными и эпигенетическими нарушениями в слизистой оболочке – феноменом «полевого канцерогенеза» [6, 22, 24, 25, 26]. Наша оценка доли КРР ко всем выявленным неоплазиям показала их одинаковость по сегментам ТК, за исключением слепой кишки и прямой кишки (рис. 4). Наибольшее количество выявленных раков в сигмовидной кишке при оценке соотношения КРР ко всем неоплазиям показало промежуточное положение сигмовидной кишки между остальными сегментами ТК и слепой и прямой кишками (рис. 3, 4). По-видимому, выявление аденом в сегменте ТК является определенным сигналом – своеобразным «красным флагом» – об изменении свойств всей СО сегмента. Эту версию поддерживают некоторые авторы [1, 2]. При наблюдении за пациентами с аденомами в течение 20 лет риск развития рака в месте аденомы составил 25%, что намного выше ожидаемого показателя в нормальной популяции и может быть связано с изменением СО на генетическом уровне [6]. Очевидно, используемое ныне деление КРР на право- и левосторонние недостаточно. Уже не раз было предложено рассматривать КРР как несколько подгрупп, определяемых по локализации опухоли, а не как единое целое [3, 7]. Вместе с тем, изменения экспрессии мРНК лежит в основе канцерогенеза и могут быть маркером ранней диагностики и обоснования для колоноскопии в скрининге КРР [27]. Наши данные указывают на существенные сегментарные различия при КРР в СО ТК по уровню как мРНК, так и белок-кодирующих генов. Эти изменения СО имели место далеко от опухоли, но в индексном сегменте. По-видимому, взрывной или прогрессивный рост КРР имеет в основе не локальные изменения крипты, но всей СО индексного сегмента. Такой взгляд порождает вопрос количества и топологии биоптатов СО для скрининговой оценки. Результаты анализа относительного соотношения иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, и уровней мРНК ключевых рецепторов иммунных контрольных точек показали, что сигнатура тесно связана с иммунным микроокружением КРР иммунными клетками и уровнем мРНК рецепторов иммунных контрольных точек [28]. Процессы аутофагии в окружающей КРР СО соответствуют сегментарным изменениям СО и вполне могут быть определены как предраковые изменения.

Логичным было бы объяснить появление новых опухолей изменениями СО или существованием раковых полей – феноменом «полевого канцерогенеза» [24, 25, 26]. Как возникают опухоли или причина предраковых поражений – фундаментальный вопрос в биологии рака. Современные представления указывают, что колоректальный рак развивается из эпителиальных стволовых клеток слизистой оболочки толстой кишки, в которых под влиянием сочетания соматических генетических и эпигенетических изменений, хронического воспаления, дисбиоза микробиоты, диетических и экологических факторов происходит нарушение регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза. В начале формирования аденомы мутации драйверов рака дают преимущество клонального роста, позволяя мутантным клеткам вытеснять и устранять окружающие здоровые клетки [19]. Попытаться найти визуальные и лабораторные предикторы этих событий и было нашей задачей. Если основным путем появления КРП является спорадический, а доброкачественные новообразования служат маркерами такого риска, возможно ли найти приемы ранней диагностики или приемы прогнозирования риска КРП? Учитывая ранее описанные нами посегментарные различия СО ТК, вполне вероятно, что изменения касаются всего сегмента кишки, но рост рака возникает либо циркулярно, либо на каком-то определенном участке [11, 12, 13].

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Colorectal Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. 2025 Apr 11. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389222.
2. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Colorectal Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. 2025 Apr 10. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389266.
3. Baran B., MertOzupek N., YerliTetik N. et al. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2018;11(4):264–273. doi: 10.14740/gr1062w.
4. Asghari-Jafarabadi M., Wilkins S., Plazzer J.P. et al. Prognostic factors and survival disparities in right-sided versus left-sided colon cancer. *SciRep.* 2024;14(1):12306. doi: 10.1038/s41598-024-63143-3.
5. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2023–2025. Atlanta: American Cancer Society; 2023. [https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2023.pdf]
6. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 2025 Mar 21. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389505.
7. Yang J., Du X.L., Li S.T. et al. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. *PLoS One.* 2016;11(12): e0167540. doi: 10.1371/journal.pone.0167540.
8. Wang S., Xu X., Guan J. et al. Better survival of right-sided than left-sided stage II colon cancer: a propensity scores matching analysis based on SEER database. *Turk J Gastroenterol.* 2020;31(11):805–813. doi: 10.5152/tjg.2020.19531.
9. Gholamalizadeh H., Zafari N., Velayati M. et al. Prognostic value of primary tumor location in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *ClinExpMed.* 2023;23(8):4369–4383. doi: 10.1007/s10238-023-01120-2.
10. Benedix F., Schmidt U., Mroczkowski P. et al; Study Group “Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumor)”. Colon carcinoma – classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?—Analysis of 29,568 patients. *Eur J SurgOncol.* 2011;37(2):134–9. doi: 10.1016/j.ejso.2010.12.004.
11. Korotkevich A.G., Titov S.E., Zhilina N.M. et al. Comparative segmental assessment of molecular features of the colon mucosa in villous adenomas. *Surgical practice.* 2024; (4):16–32. (in Russ.) doi: 10.5922/2223-2427-2024-9-4-2.
Короткевич А.Г., Титов С.Е., Жилина Н.М. и др. Сравнительная посегментарная оценка молекулярных особенностей слизистой оболочки толстой кишки при ворсинчатых аденомах. *Хирургическая практика.* 2024;(4):16–32. doi: 10.5922/2223-2427-2024-9-4-2.
12. Korotkevich A.G., Zhilina N.M., Demenkov P.S. et al. Comparative segmental assessment of the colon mucosa in nonvillous adenomas. *RMJ.* 2024;10:9–17. (in Russ.) doi: 10.32364/2225-2282-2024-10-2.
Короткевич А.Г., Жилина Н.М., Демеников П.С. и др. Сравнительная посегментарная оценка слизистой оболочки толстой кишки при неворсинчатых аденомах. *РМЖ.* 2024;10:9–17. doi: 10.32364/2225-2282-2024-10-2.

13. Korotkevich A.G., Zhilina N.M., Demenkov P.S., Veryaskina Yu.A., Titov S.E. Comparative molecular evaluation of unaltered mucosa of colon segments as a possible basis for adenomas. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4):20-29. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-20-29.
Короткевич А.Г., Жилина Н.М., Деменков П.С., Веряскина Ю.А., Титов С.Е. Сравнительная молекулярная оценка неизмененной слизистой оболочки сегментов толстой кишки как возможной основы аденом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(4):20-29. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-20-29.
14. Abasse Kassim S., Tang W., Abbas M. et al. Clinicopathologic and epidemiological characteristics of prognostic factors in post-surgical survival of colorectal cancer patients in Jiangsu Province, China. *Cancer Epidemiol*. 2019;62:101565. doi: 10.1016/j.canep.2019.07.004.
15. Demb J., Earles A., Martinez M.E. et al. Risk factors for colorectal cancer significantly vary by anatomic site. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1): e000313. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000313.
16. Azar I., Al Masalmeh N., Esfandiarifard S. et al. The impact of primary tumor sidedness on survival in early-onset colorectal cancer by stage: A National Veterans Affairs retrospective analysis. *Cancer Med*. 2021;10(9):2987-2995. doi: 10.1002/cam4.3757.
17. Menon G., Cagir B. Colon Cancer. 2025 Feb 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262132.
18. Chandan S. Endoscopic approaches to reduce the incidence of interval colon cancer. *Gastrointest Endosc*. 2026; 103 (1): 26-38. doi: 10.1016/j.gie.2025.05.021.
19. Jiang C., Zhou Q., Yi K. et al. Colorectal cancer initiation: Understanding early-stage disease for intervention. *Cancer Lett*. 2024;589:216831. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216831.
20. Nagai Y., Kiyomatsu T., Gohda Y. et al. The primary tumor location in colorectal cancer: A focused review on its impact on surgical management. *Glob Health Med*. 2021;3(6):386-393. doi: 10.35772/ghm.2020.01096.
21. Min L., Bu F., Meng J. et al. Circulating small extracellular vesicle RNA profiling for the detection of T1a stage colorectal cancer and precancerous advanced adenoma. *Elife*. 2024;12: RP88675. doi: 10.7554/eLife.88675.
22. Hsu W.F., Ladabaum U., Su C.W. et al. Interval colorectal cancers in a fecal immunochemical test-based screening program. *JAMA Netw Open*. 2025;8: e2523441. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.23441.
23. Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A. et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South-Russian Journal of Oncology*. 2021; 2(2): 50-56. (in Russ.) doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6.
Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021; 2(2): 50-56. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6.
24. Backman V., Roy H.K. Advances in biophotonics detection of field carcinogenesis for colon cancer risk stratification. *J Cancer*. 2013;4(3):251-61. doi: 10.7150/jca.5838.
25. Stypula-Cyrus Y., Damania D., Kunte D.P. et al. HDAC up-regulation in early colon field carcinogenesis is involved in cell tumorigenicity through regulation of chromatin structure. *PLoS One*. 2013;8(5): e64600. doi: 10.1371/journal.pone.0064600.
26. Rebello D., Rebello E., Custodio M. et al. Field carcinogenesis for risk stratification of colorectal cancer. *Adv Cancer Res*. 2021;151:305-344. doi: 10.1016/bs.acr.2021.03.004.
27. Liu G., Li B. Role of miRNA in transformation from normal tissue to colorectal adenoma and cancer. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(2):278-285. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_135_18.
28. Chen S., Wang Y., Wang B. et al. A signature based on 11 autophagy genes for prognosis prediction of colorectal cancer. *PLoS One*. 2021;16(10): e0258741. doi: 10.1371/journal.pone.0258741.
29. Guo S., Wang Y., Zhao H. et al. Emerging frontiers in microRNA technology: Innovations driving precision medicine. *Biomaterials*. 2026; 326: 123716. doi: 10.1016/j.biomaterials.2025.123716.