

М.А. Шишкин
Т.А. Христенко

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье, Украина

Надійшла: 07.07.2020
Прийнята: 23.08.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.124-131>

УДК: 616.345-006.5-091.18-07

АНАЛИЗ УРОВНЕЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА, А ТАКЖЕ ЭКСПРЕССИИ MUC-1 И Cdx-2 В ПОЛИПАХ ДИ- СТАЛЬНОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Shyshkin M.A. ✉, Khrystenko T.A.  Analysis of proliferation and apoptosis, MUC-1 and Cdx-2 expression in distal colonic polyps.

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The universal molecular characteristics of malignancy are activation of cell proliferation and inactivation of apoptotic cell death. Besides genes-regulators of the processes other molecules are involved, including mucins and Cdx-2. **Aim.** To conduct comparative and correlation analysis of indexes of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, caspase-3, as well as MUC-1 and Cdx-2 in distal colonic polyps. **Methods.** Pathohistological and immunohistochemical studies of biopsies of adenomas and hyperplastic polyps from 40 patients were carried out. **Results.** Distal colonic polyps are characterized by medium proliferation level: the median of Ki-67 expression for hyperplastic polyps is 42,20 (35,27; 52,38) %, while the median for adenomas is 65,39 (52,28; 76,23) % ($p < 0,05$). The polyps are characterized by low p53 expression levels: the median of the marker expression for hyperplastic polyps is 1,53 (1,17; 3,16) %, for adenomas – 9,15 (8,26; 12,39) % ($p < 0,05$). The studied polyps are characterized by low apoptosis levels: the median of caspase-3 expression for hyperplastic polyps is 33,78 (30,28; 42,34) CUOD, for adenomas – 22,19 (16,84; 40,51) CUOD ($p < 0,05$). Distal colonic polyps are characterized by medium MUC-1 and Cdx-2 expression levels: the medians of the markers expression for hyperplastic polyps are 62,13 (34,20; 71,85) CUOD and 71,81 (62,36; 77,77) CUOD, for adenomas – 80,25 (52,14; 95,21) CUOD and 95,14 (81,19; 112,17) CUOD, respectively ($p < 0,05$). The correlation analysis revealed several correlations: reverse medium strength correlation between p53 and caspase-3 expression levels ($r = -0,57$, $p < 0,05$), direct medium strength correlation between caspase-3 and MUC-1 expression levels ($r = 0,52$, $p < 0,05$) take place in hyperplastic polyps, whereas reverse strong correlation between caspase-3 and MUC-1 expression levels 1 ($r = -0,88$, $p < 0,05$) takes place in adenomas. **Conclusions.** Distal colonic adenomas differ by higher proliferation and p53 expression levels, comparing to hyperplastic polyps, and by lower apoptosis level that is associated with higher MUC-1 expression level as well. Hyperplastic polyps differ by higher apoptosis level that is associated with lower MUC-1 expression level. Cdx-2 expression increases on benign adenoma stage and does not correlate with proliferation and apoptosis indexes.

Key words: intestinal neoplasms, polyps, cell proliferation, apoptosis, mucins, cdx2 transcription factor.

Citation:

Shyshkin MA, Khrystenko TA. [Analysis of proliferation and apoptosis, MUC-1 and Cdx-2 expression in distal colonic polyps]. Morphologia. 2020;14(3):124-31. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.124-131>

 Khrystenko T.A. 0000-0003-3364-3339

✉ Shishkin.stomat@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Введение

В настоящее время известно три возможных пути развития колоректального рака (КРР): последовательность «аденома – карцинома» служит механизмом развития 50-70% случаев заболевания, зубчатый путь – 30-35% случаев, синдром Линча – 3-5% случаев КРР [1]. Среди предопуховых процессов ключевую роль играют полипы толстой кишки [2]. Согласно действующей классификации ВОЗ (2019) полипы толстой кишки делят на зубчатые полипы (гиперпласти-

ческие) полипы и аденоматозные (тубулярные, ворсинчатые, тубуло-ворсинчатые) полипы [3].

Помимо морфологических особенностей, данное деление учитывает молекулярно-генетическую и прогностическую неоднородность доброкачественных полипов [3]. Зубчатые полипы ранее не рассматривались в качестве прекурсоров колоректального рака, однако, на протяжении последних 10 лет была сформулирована концепция «зубчатого» пути малигнизации полипов толстой кишки, молекулярно-

генетическую основу которого составляют высокий уровень микросателлитной нестабильности (*MSI-low / MSI-high*), а также мутации в генах *BRAF* и *KRAS*. Малигнизация колоректальных аденом реализуется в ранее изученной последовательности «аденома – карцинома», молекулярно-генетическую основу которой составляют *CIMP*-фенотип (*CpG island methylator phenotype*), микросателлитная стабильность (*MSS*), либо низкий уровень микросателлитной нестабильности (*MSI-low*), а также отсутствие мутаций в генах *BRAF* и *KRAS* [1].

Одними из универсальных молекулярных характеристик малигнизации являются активация клеточной пролиферации, опосредованная протоонкогенами, сочетающаяся с инактивацией апоптотической гибели клеток, опосредованной тумор-супрессорными генами [4]. При этом, по данным литературы, в регуляции пролиферативно-апоптотической активности эпителиоцитов слизистой толстой кишки, помимо генов, отвечающих непосредственно за контроль данных процессов, участвует большое число других молекул, среди которых – муцины (*MUCs*), высокомолекулярные гликопротеины, синтезируемые эпителиоцитами, и формирующие слизистый барьер [5].

Семейство *MUCs* включает 21 молекулу, каждая из которых обладает свойствами тканеспецифичности, что обуславливает их диагностическую ценность, а также уникальными функциональными свойствами [5]. Так, пан-эпителиальный мембранный муцин первого типа (*MUC-1*) является трансмембранным гликопротеином и состоит из двух доменов: экстрацеллюлярный домен выполняет протективную и рецепторную функции, обеспечивая формирование слизистого барьера и связывание ряда сигнальных молекул, в то время как интрацеллюлярный домен обеспечивает передачу сигналов извне к ядру клетки. Известно, что структурные изменения, которые претерпевают молекулы *MUC-1* в ходе опухолевого роста, могут приводить к перманентной активации *MAPK*-, *PI3K/Akt*- и *Wnt*-сигнальных путей. При этом вопрос о роли *MUC-1* в прогрессии колоректальных полипов остается не изученным [6].

Еще одной молекулой, которая вызывает особый интерес в отношении дисрегуляции пролиферации и апоптоза в ходе кишечного канцерогенеза, является фактор транскрипции *Cdx-2*. Этот фактор транскрипции регулирует гены, отвечающие за дифференцировку энтероцитов и реализацию их фенотипических свойств [7]. Помимо этого, известно, что *Cdx-2* обладает тумор-супрессорными свойствами: связываясь с β -катенином в ядре, разрушает β -катенин-TCF-протеиновые комплексы, что приводит к инактивации *Wnt*/ β -катенинового сигнального пути. *Cdx-2* также способен стабилизировать *p27Kip1*,

блокируя убиквитинирование данного протеина, ингибируя тем самым *cyclin-E* и «останавливая» раковые клетки в G_0 фазе [8]. При этом в ряде работ было показано, что колоректальный рак характеризуется гиперэкспрессией *Cdx-2*, а также прямой ассоциацией возрастания экспрессии данного маркера с ухудшением прогностических показателей [9-10], что входит в резонанс с приведенными выше литературными данными. Вопрос о роли *Cdx-2* в прогрессии колоректальных полипов также остается не изученным [9].

Цель работы

Провести сравнительный и корреляционный анализ показателей иммуногистохимической экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза (*Ki-67*, *p53*, *каспаза-3*), а также *MUC-1* и *Cdx-2* в полипах дистальной толстой кишки.

Материал и методы

Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биопсийного материала 40 пациентов. Для исследования отобраны биоптаты полипов, а также неизменной слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки (нисходящая ободочная, сигмовидная, прямая кишка).

При проведении патогистологического исследования оценивали микроструктуру биоптатов в парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также при помощи ШИК-реакции. На основании действующей классификации ВОЗ [3] сформировано 2 группы сравнения: 1 группа – гиперпластические (зубчатые) полипы (биопсии 15 пациентов), 2 группа – аденоматозные (тубулярные, villезные, тубуловиллезные) полипы (биопсии 15 пациентов). Группу контроля сформировали 10 образцов гистологически неизменной слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки.

В депарафинированных срезах после температурной демаскировки и подавления активности эндогенной пероксидазы по стандартной методике проводили ИГХ-исследование с использованием моноклональных антител *Mo a-Hu Ki-67 Antigen* (Clone MIB-1, DAKO, Denmark), *Mo a-Hu p53 Protein* (Clone DO-7, DAKO, Denmark), *Mo a-Hu Caspase Ab-3* (Clone 3CSP03, Thermo Scientific, USA), *Cdx-2* (Clone DAK-CKX2, DAKO, USA), поликлональных антител *MUC1* (Thermo Lab, USA), а также системы визуализации *EnVision FLEX* с диаминобензидином. Результаты ИГХ-исследования оценивали в микроскопе *Axioplan-2* (Carl Zeiss, Germany) при увеличении $\times 200$. В каждом случае оценивали 5 полей зрения. Уровни ядерной экспрессии *Ki-67* и *p53* оценивали с помощью инструмента «счетчик» программы *Photoshop CC* (2014): при наличии менее 25% иммуноокрашенных ядер в поле зрения уровень экспрессии оценивался как низкий, 25-75% – средний, более 75% – высокий. Уровни мембранно-цитоплазматической экс-

прессии MUC1, ядерно-цитоплазматической экспрессии каспазы-3 и Cdx-2 оценивали методом фотоцифровой морфометрии, результаты выражали в условных единицах оптической плотности (УЕОП): 0-20 УЕОП – негативная реакция, 21-50 УЕОП – низкий уровень экспрессии, 51-100 УЕОП – умеренный уровень экспрессии, более 100 УЕОП – высокий уровень экспрессии.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета «STATISTICA® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., лицензия № JРZ804I382130ARCН10-J). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_1 ; Q_3); сравнение между двумя группами наблюдений проводили при помощи критерия Манна-Уитни; корреляционный анализ проведен

с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95% ($p < 0,05$).

Результаты

В результате ИГХ исследования были получены следующие данные. Полипы дистальной толстой кишки характеризуются средним уровнем пролиферации, оцененной по ядерной экспрессии Ki-67. Медиана экспрессии маркера для гиперпластических полипов (ГП) составляет 42,20 (35,27; 52,38) %, в то время как медиана экспрессии маркера для аденом (А) составляет 65,39 (52,28; 76,23) %. Аденомы дистальной толстой кишки характеризуются статистически значимо более высоким уровнем пролиферации, в сравнении с ГП ($p < 0,05$, рис. 1).

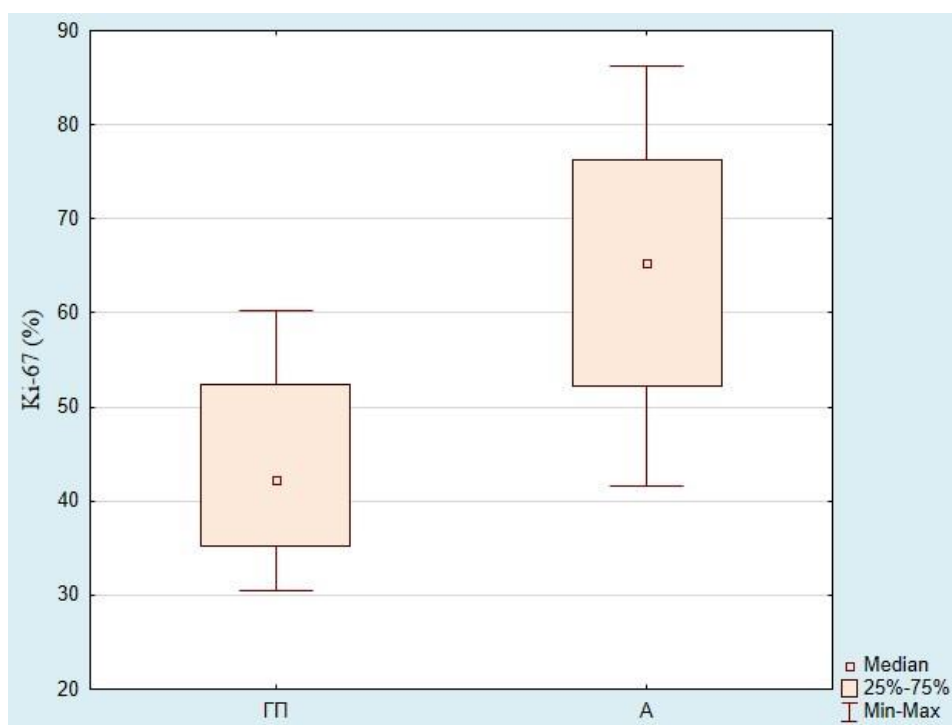


Рис. 1. Показатели экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 в гиперпластических полипах (ГП) и аденомах (А) дистальной толстой кишки.

Полипы дистальных отделов толстой кишки характеризуются низкими уровнями ядерной экспрессии онкопротеина p53: медиана экспрессии маркера для ГП составляет 1,53 (1,17; 3,16) %, медиана экспрессии для А – 9,15 (8,26; 12,39) %. Также имеет место статистически значимая разница между уровнями экспрессии p53 в ГП и А ($p < 0,05$, рис. 2).

Изученные полипы характеризуются низким уровнем апоптоза, оцененным по ядерно-цитоплазматической экспрессии маркера апоптотической деградациии каспазы-3. При этом ГП характеризует медиана экспрессии каспазы-3 равная 33,78 (30,28; 42,34) УЕОП, что соответствует низкому уровню экспрессии маркера, в то время как А характеризует медиана экспрессии

каспазы-3 равная 22,19 (16,84; 40,51) УЕОП, что соответствует крайне низкому уровню экспрессии маркера, в 40% изученных случаев выявленная негативная ИГХ-реакция с антителами к каспазе-3 (уровень экспрессии ниже 20 УЕОП). Разница между уровнями экспрессии каспазы-3 в ГП и А статистически значима ($p < 0,05$, рис. 3).

Полипы дистальной толстой кишки характеризуются средним уровнем мембранно-цитоплазматической экспрессии пан-эпителиального мембранного муцина MUC-1. Медиана экспрессии маркера для ГП составляет 62,13 (34,20; 71,85) УЕОП, медиана экспрессии маркера для А составляет 80,25 (52,14; 95,21) УЕОП. Таким образом, А отличает статистически значимо более высокий уровень экспрессии

MUC-1, в сравнении с ГП ($p < 0,05$, рис. 4).

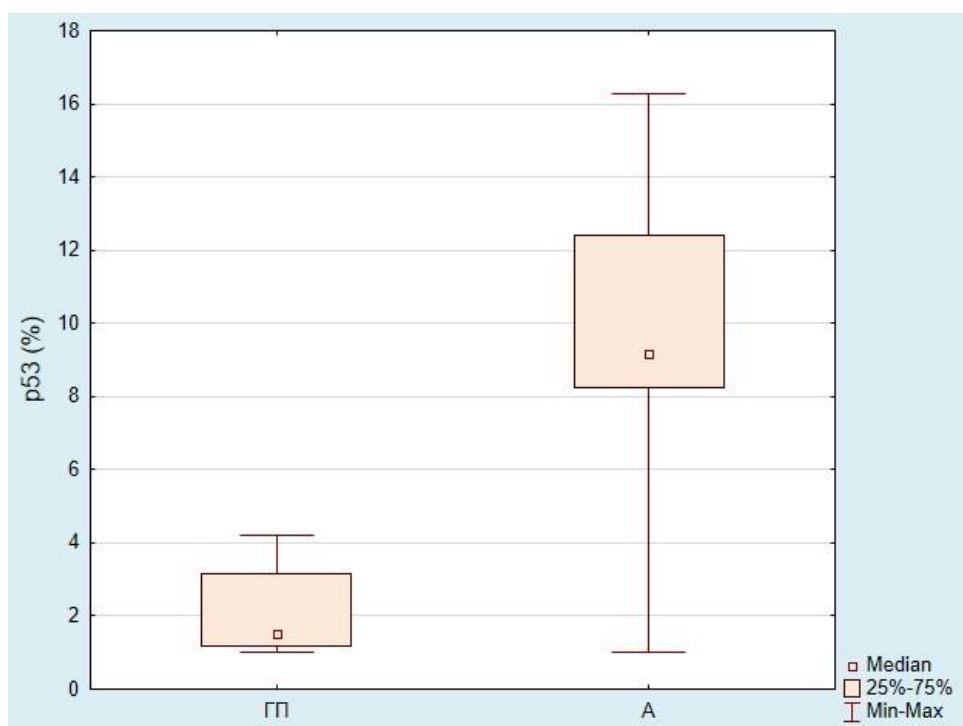


Рис. 2. Показатели экспрессии маркера онкопротеина p53 в гиперпластических полипах (ГП) и аденомах (А) дистальной толстой кишки.

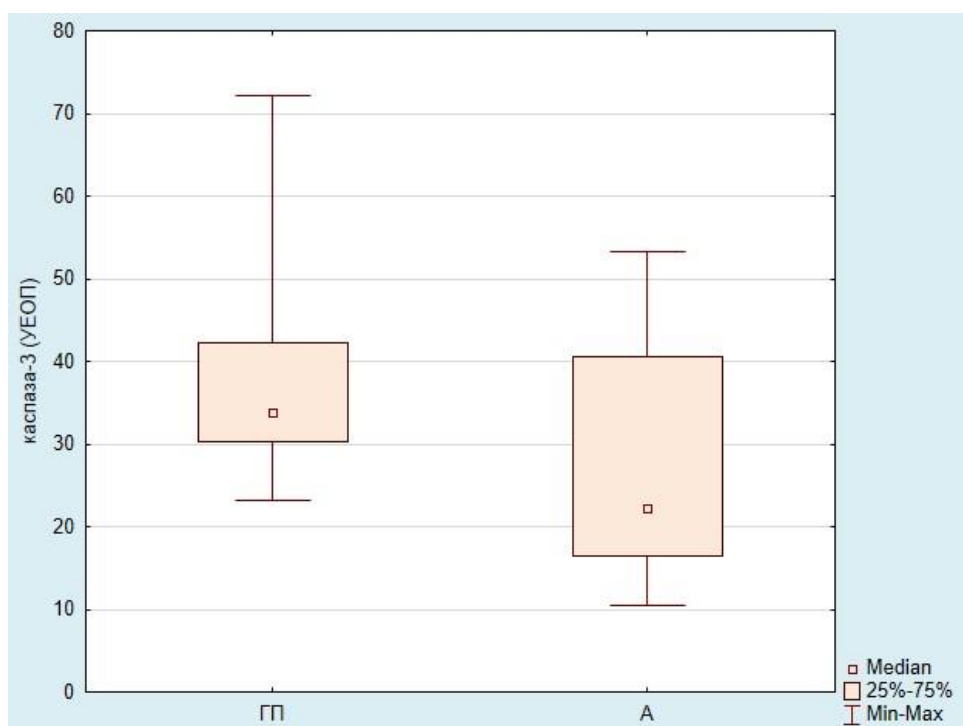


Рис. 3. Показатели экспрессии маркера апоптотической деградации каспазы-3 в гиперпластических полипах (ГП) и аденомах (А) дистальной толстой кишки.

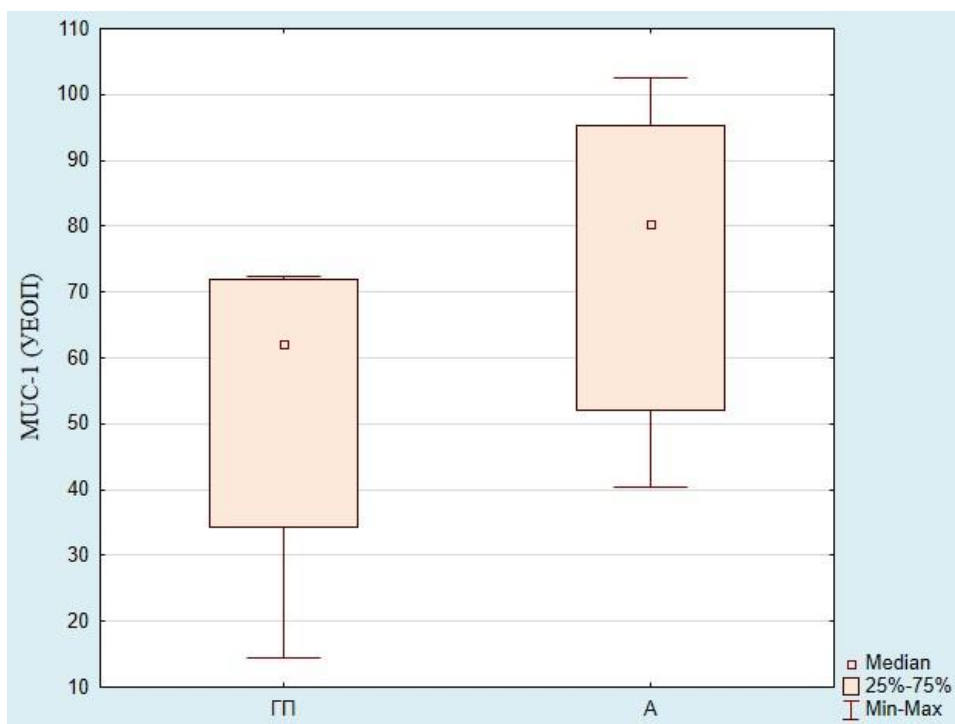


Рис. 4. Показатели экспрессии маркера пан-эпителиального мембранного муцина MUC-1 в гиперпластических полипах (ГП) и аденомах (А) дистальной толстой кишки.

Полипы дистальной толстой кишки также характеризуются средним уровнем ядерно-цитоплазматической экспрессии кишечного фактора транскрипции Cdx-2. Медиана экспрессии Cdx-2 для ГП составляет 71,81 (62,36; 77,77)

УЕОП, медиана экспрессии Cdx-2 для А составляет 95,14 (81,19; 112,17) УЕОП. Таким образом, А отличается статистически значимо более высокий уровень экспрессии Cdx-2, при сравнении их с ГП ($p < 0,05$, рис. 5).

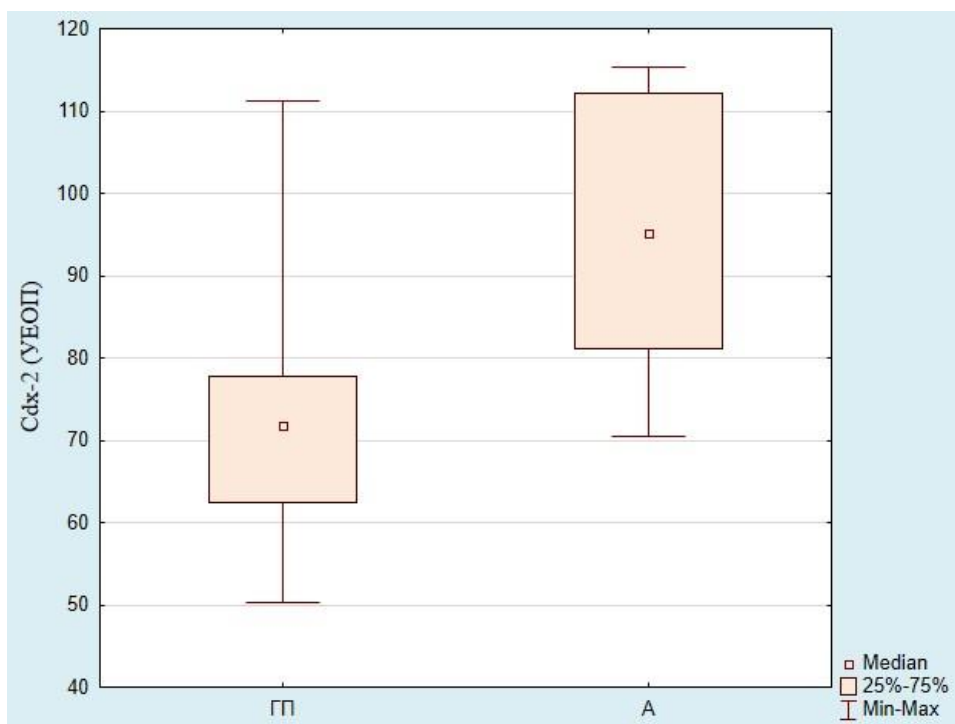


Рис. 5. Показатели экспрессии маркера кишечного фактора транскрипции Cdx-2 в гиперпластических полипах (ГП) и аденомах (А) дистальной толстой кишки.

Проведенный корреляционный анализ выявил ряд взаимосвязей между уровнями экспрессии изученных маркеров в полипах дистальной толстой кишки. Установлено, что в ГП имеет место обратная средней силы корреляция между низкими уровнями экспрессии p53 и каспазы-3 ($r = -0,57, p < 0,05$) и прямая средней силы корреляция между низким уровнем экспрессии каспазы-3 и средним уровнем экспрессии MUC-1 ($r = 0,52, p < 0,05$). Аденомы дистальной толстой кишки отличает наличие обратной сильной корреляции между низким уровнем экспрессии каспазы-3 и средним уровнем экспрессии MUC-1 ($r = -0,88, p < 0,05$).

Обсуждение

Согласно полученным данным, аденомы дистальной толстой кишки отличаются более высоким уровнем пролиферации, оцененной по Ki-67, и большим числом ядер, содержащих онкопротеин p53, в сравнении с гиперпластическими полипами. При этом уровень апоптоза в А ниже такового в ГП. Кроме того, А отличаются более высокими уровнями экспрессии пан-эпителиального мембранного муцина MUC-1 и кишечного фактора транскрипции Cdx-2.

По данным литературы возрастание уровня пролиферации в А толстой кишки в 70% случаев опосредована мутациями гена APC, которые приводят к перманентной активации Wnt/ β -катенинового сигнального пути. Среди таргетных генов последнего – гены-регуляторы клеточной пролиферации [11]. По данным литературы ГП не отличаются повышенным уровнем клеточной пролиферации, но отличаются расширением зоны пролиферации, что визуализируется при изучении микропрепаратов и служит отличительной особенностью этих полипов [1], а также согласуется с результатами проведенного исследования.

Выявленная в ГП обратная корреляция между низкими уровнями экспрессии p53 и каспазы-3 согласуется с общими представлениями о функционировании молекул, выявляемых при помощи данных маркеров. Так, онкопротеин p53, в отличие от нормального протеина p53, который не выявляется ИГХ-методом ввиду крайне короткого периода существования в стабильной форме, блокирует апоптоз [12]. Что, в свою очередь, приводит к снижению экспрессии каспазы-3, которая отражает апоптотическую деградацию клетки [13]. Кроме того, была выявлена прямая корреляция между низким уровнем экспрессии каспазы-3 и средним уровнем экспрессии MUC-1 в ГП, о чем подробнее будет сказано далее.

В аденомах дистальной толстой кишки была выявлена обратная корреляция между низким уровнем экспрессии каспазы-3 и средним уровнем экспрессии MUC-1. То есть, если в ГП более высокий уровень апоптоза ассоциирован с более

низким уровнем экспрессии MUC-1 (сравнение относительно А), то в А, напротив, более низкий уровень апоптоза ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии MUC-1 (сравнение относительно ГП). По данным литературы, интрацеллюлярный домен MUC-1 обладает способностью связываться с белком hsp90, что находится в структуре митохондриальных мембран. Это запускает фосфорилирование цитоплазматического хвоста MUC-1 и блокирует митохондриальные пути апоптоза [14]. Таким образом, данный механизм работает в А дистальной толстой кишки, что, в сочетании с относительно повышенными уровнями Ki-67 и p53 обуславливает больший злокачественный потенциал этих полипов. Очевидно, что в ГП работает другой механизм ассоциации между MUC-1 и апоптозом, когда большая апоптотическая активность клеток ассоциируется с меньшей продукцией MUC-1.

Так, приведенные выше данные отражают молекулярные основы большего злокачественного потенциала аденом, в сравнении с ГП дистальной толстой кишки. Кроме того, была выявлена достоверно большая экспрессия Cdx-2 в А. В литературе была описана гиперэкспрессия Cdx-2 в колоректальном раке и ассоциация возрастающей экспрессии данного маркера с ухудшением показателей прогноза [9-10], что входит в резонанс с общими представлениями об онко-супрессивной функции данного фактора транскрипции [8]. При этом вопрос об экспрессии данного маркера в полипах дистальной толстой кишки недостаточно освещен в современной литературе. Полученные в проведенном исследовании данные указывают на то, что экспрессия Cdx-2 возрастает в последовательности «аденома – карцинома» уже на стадии доброкачественного полипа (и именно аденоматозного полипа). Кроме того, отсутствие корреляций уровня экспрессии Cdx-2 с маркерами пролиферации и апоптоза указывает на то, что Cdx-2 в условиях кишечного канцерогенеза реализует свои агрессивные свойства не за счет возрастания уровня пролиферации и угнетения апоптоза клеток, а, вероятно, другими путями.

Выводы

1. Аденомы дистальной толстой кишки отличаются более высоким уровнем пролиферации и большим числом ядер, содержащих онкопротеин p53, в сравнении с гиперпластическими полипами, а также более низким уровнем апоптоза, который ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии MUC-1.

2. Гиперпластические полипы дистальной толстой кишки отличаются сравнительно более высоким уровнем апоптоза, который ассоциирован с более низким уровнем экспрессии MUC-1.

3. Экспрессия Cdx-2 возрастает на этапе доброкачественного аденоматозного полипа. Отсутствие корреляций уровня экспрессии Cdx-2

с экспрессией Ki-67, p53, каспазы-3 указывает на то, что на ранних этапах кишечного канцерогенеза Cdx-2 реализует свои агрессивные свойства не за счет возрастания уровня пролиферации и угнетения апоптоза клеток, а другими путями.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется изучение роли раковых ство-

ловых клеток в малигнизации полипов дистальной толстой кишки.

Конфликт интересов

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

Литературные источники References

1. Singh R, Tao Pu LC, Koay D, Burt A. Sessile serrated adenoma/polyps: Where are we at in 2016? *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(34):7754-59.
2. Cekodhima G, Cekodhima A, Beqiri A, Alimehmeti M, & Sulo G. Demographic and histopathological characteristics of colorectal polyps: a descriptive study based on samples obtained from symptomatic patients. *Slovenian Journal of Public Health*. 2016;55(2): 118-123.
3. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon, 2019. P. 158.
4. Jan R, Chaudhry GE. Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2019;9(2):205–218. <https://doi.org/10.15171/apb.2019.024>
5. Betge J, Schneider NI, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP, Langner C. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2016;469(3):255-265.
6. Li C, Zuo D, Liu T, Yin L, Li C. Prognostic and Clinicopathological Significance of MUC Family Members in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019; 16. <https://doi.org/10.1155/2019/2391670>
7. Chawehgsaksophak K. Cdx2 Animal Models Reveal Developmental Origins of Cancers. *Genes*. 2019;10(11):928. <https://doi.org/10.3390/genes10110928>
8. Hryniuk A, Grainger S, Savory JGA, Johns D. Cdx1 and Cdx2 Function as Tumor Suppressors. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289:33343-33354. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.583823>
9. Graule J, Uth K, Fischer E, Centeno I, Galvan JA, Eichmann M, Rau TT, Langer R, Dawson H, Nitsche U, Traeger P, Zlobec I. CDX2 in colorectal cancer is an independent prognostic factor and regulated by promoter methylation and histone deacetylation in tumors of the serrated pathway. *Clinical Epigenetics*. 2018;10. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0548-2>
10. Wang Y, Li Z, Li W, Liu S, Han B. Methylation of promoter region of CDX2 gene in colorectal cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(5):3229-3233. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5109>
11. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017;169(6):985–989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
12. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell*. 2017;170(6):1062–1078. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028>
13. Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates. *Cell death and differentiation*. 2017;24(8):1380–1389. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.44>

Шишкін М.А., Христенко Т.О. Аналіз рівнів проліферації та апоптозу, а також експресії MUC-1 і Cdx-2 в поліпах дистальної товстої кишки.

Актуальність. Універсальними молекулярними характеристиками малигнізації є активація клітинної проліферації з інактивацією апоптотичної загибелі клітин. Окрім генів-регуляторів цих процесів залучаються і інші молекули, серед яких – муцини і Cdx-2. **Мета.** Провести порівняльний та кореляційний аналіз показників імуногістохімічної експресії Ki-67, p53, каспази-3, а також MUC-1 і Cdx-2 в поліпах дистальної товстої кишки. **Методи.** Виконано патогістологічне та імуногістохімічне дослідження біопсій аденом і гіперпластичних поліпів 40 пацієнтів. **Результати.** Поліпи дистальної товстої кишки характеризуються середнім рівнем проліферації: медіана експресії Ki-67 для гіперпластичних поліпів складає 42,20 (35,27; 52,38) %, в той час як медіана експресії для аденом складає 65,39 (52,28; 76,23) % ($p < 0,05$). Ці поліпи характеризуються низькими рівнями експресії p53: медіана експресії маркеру для гіперпластичних поліпів складає 1,53 (1,17; 3,16) %, для аденом – 9,15 (8,26; 12,39) % ($p < 0,05$). Досліджені поліпи характеризуються низьким рівнем апоптозу: медіана експресії каспази-3 для гіперпластичних поліпів складає 33,78 (30,28; 42,34) УООЩ, в той час як для аденом – 22,19 (16,84; 40,51) УООЩ ($p < 0,05$). Поліпи дистальної товстої кишки характеризуються середніми рівнями експресії MUC-1 і Cdx-2: медіани експресії

маркерів для гіперпластичних поліпів складають 62,13 (34,20; 71,85) УООЩ і 71,81 (62,36; 77,77) УООЩ, для аденом – 80,25 (52,14; 95,21) УООЩ і 95,14 (81,19; 112,17) УООЩ, відповідно ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив ряд взаємозв'язків: в гіперпластичних поліпах має місце зворотна середньої сили кореляція між рівнями експресії p53 і каспази-3 ($r = -0,57$, $p < 0,05$), пряма середньої сили кореляція між рівнями експресії каспази-3 і MUC-1 ($r = 0,52$, $p < 0,05$), в той час як аденоми дистальної товстої кишки відрізняються наявністю зворотної сильної кореляції між рівнями експресії каспази-3 і MUC-1 ($r = -0,88$, $p < 0,05$). **Підсумок.** Аденоми дистальної товстої кишки відрізняються більш високим рівнем проліферації та експресії p53, в порівнянні з гіперпластичними поліпами, а також більш низьким рівнем апоптозу, що асоційований з більш високим рівнем експресії MUC-1. Гіперпластичні поліпи відрізняються порівняльно більш високим рівнем апоптозу, що асоційований з більш низьким рівнем експресії MUC-1. Експресії Cdx-2 зростає на етапі доброякісної аденоми і не корелює з показниками проліферації та апоптозу.

Ключові слова: новоутворення кишечника, поліпи, проліферація, апоптоз, муцини, Cdx-2.

Шишкин М.А., Христенко Т.А. Анализ уровней пролиферации и апоптоза, а также экспрессии MUC-1 и Cdx-2 в полипах дистальной толстой кишки.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Универсальными молекулярными характеристиками малигнизации являются активация клеточной пролиферации с инактивацией апоптотической гибели клеток. Помимо генов-регуляторов данных процессов вовлекаются и другие молекулы, среди которых – муцины и Cdx-2. **Цель.** Провести сравнительный и корреляционный анализ показателей иммуногистохимической экспрессии Ki-67, p53, каспазы-3, а также MUC-1 и Cdx-2 в полипах дистальной толстой кишки. **Методы.** Выполнено патогистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсий аденом и гиперпластических полипов 40 пациентов. **Результаты.** Полипы дистальной толстой кишки характеризуются средним уровнем пролиферации: медиана экспрессии Ki-67 для гиперпластических полипов составляет 42,20 (35,27; 52,38) %, в то время как медиана экспрессии для аденом составляет 65,39 (52,28; 76,23) % ($p < 0,05$). Эти полипы характеризуются низкими уровнями экспрессии p53: медиана экспрессии маркера для гиперпластических полипов составляет 1,53 (1,17; 3,16) %, для аденом – 9,15 (8,26; 12,39) % ($p < 0,05$). Изученные полипы характеризуются низким уровнем апоптоза: медиана экспрессии каспазы-3 для гиперпластических полипов составляет 33,78 (30,28; 42,34) УЕОП, для аденом – 22,19 (16,84; 40,51) УЕОП ($p < 0,05$). Полипы дистальной толстой кишки характеризуются средними уровнями экспрессии MUC-1 и Cdx-2: медианы экспрессии маркеров для гиперпластических полипов составляют 62,13 (34,20; 71,85) УЕОП и 71,81 (62,36; 77,77) УЕОП, для аденом – 80,25 (52,14; 95,21) УЕОП и 95,14 (81,19; 112,17) УЕОП, соответственно ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил ряд взаимосвязей: в гиперпластических полипах имеет место обратная средней силы корреляция между уровнями экспрессии p53 и каспазы-3 ($r = -0,57$, $p < 0,05$), прямая средней силы корреляция между уровнями экспрессии каспазы-3 и MUC-1 ($r = 0,52$, $p < 0,05$), в то время как аденомы дистальной толстой кишки отличает наличие обратной сильной корреляции между уровнями экспрессии каспазы-3 и MUC-1 ($r = -0,88$, $p < 0,05$). **Заключение.** Аденомы дистальной толстой кишки отличаются более высоким уровнем пролиферации и экспрессии p53, в сравнении с гиперпластическими полипами, а также более низким уровнем апоптоза, который ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии MUC-1. Гиперпластические полипы отличаются сравнительно более высоким уровнем апоптоза, который ассоциирован с более низким уровнем экспрессии MUC-1. Экспрессия Cdx-2 возрастает на этапе доброкачественной аденомы и не коррелирует с показателями пролиферации и апоптоза.

Ключевые слова: новообразования кишечника, полипы, пролиферация, апоптоз, муцины, Cdx-2.