

© CC BY Коллектив авторов, 2022
УДК 616.34-006.6-07
DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-5-83-88

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Е. В. Киселева*, Ф. С. Нефедьев, А. А. Захаренко, М. И. Зарайский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 14.04.2022 г.; принята к печати 28.12.2022 г.

Скрининг позволяет выявлять не только опухоли на ранних стадиях, но и предраковые заболевания. В течение последних десятилетий благодаря внедрению и реализации во многих западных странах программ скрининга отмечается постепенное снижение показателей заболеваемости и смертности. Для выявления и профилактики колоректального рака (КРР) было разработано несколько скрининговых тестов, значительно различающихся между собой как технологией проведения, стоимостью, так и объектом исследования. В настоящее время для выявления КРР в основном используется тест на выявление скрытой крови в стуле и фиброколоноскопия. Однако поиск новых неинвазивных и надежных маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью и подходящих для ранней диагностики, остается актуальной задачей. Благодаря способности микроРНК присутствовать за пределами образований в различных биологических жидкостях организма и определяться при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявление микроРНК показало значительные перспективы в диагностике и прогнозировании КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, колоноскопия, анализ кала на скрытую кровь, молекулярная диагностика

Для цитирования: Киселева Е. В., Нефедьев Ф. С., Захаренко А. А., Зарайский М. И. Современные подходы к ранней диагностике колоректального рака. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2022;181(5):83–88. DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-5-83-88.

* **Автор для связи:** Елена Владимировна Киселева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: cc221@yandex.ru.

MODERN APPROACHES TO EARLY DIAGNOSIS OF CRC

Elena V. Kiseleva*, Fedor S. Nefedev, Aleksandr A. Zaharenko, Mikhail I. Zarski

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 14.04.2022; accepted 28.12.2022

Screening allows detecting not only tumors in the early stages, but also precancerous diseases. Over the past decades, due to the introduction and implementation of screening programs in many Western countries, there has been a gradual decrease in morbidity and mortality. Several screening tests have been developed to detect and prevent colorectal cancer (CRC). These tests differ in technology, cost and object of study. At present, the stool occult blood test and fibrocolonoscopy are mainly used to detect CRC. However, the search for new non-invasive and reliable markers with high sensitivity and specificity and suitable for the early diagnosis of CRC remains an urgent task. Due to the ability of microRNAs to be present outside the formations in various biological fluids of the body and to be determined using the polymerase chain reaction (PCR), the detection of microRNAs has shown significant promise in the diagnosis and prognosis of CRC.

Keywords: colorectal cancer, screening, colonoscopy, fecal occult blood test, molecular diagnostics

For citation: Kiseleva E. V., Nefedev F. S., Zaharenko A. A., Zarski M. I. Modern approaches to early diagnosis of CRC. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(5):83–88. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-5-83-88.

* **Corresponding author:** Elena V. Kiseleva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: cc221@yandex.ru.

Введение. В мире заболеваемость колоректальным раком (КРР) приближается к 1,4 млн человек в год. А смертность от данной патологии составляет около 700 тыс. человек в год. КРР занимает 3-е место среди всех онкологических заболеваний как у мужчин, так и у женщин [1]. Это связано с тем,

что в большинстве случаев КРР диагностируется на поздних стадиях заболевания (III–IV), когда 5-летняя выживаемость составляет от 12,5 % до 70,4 %, а прогноз по сравнению с ранними стадиями (выживаемость 90 %) является неблагоприятным [2].

Большинство опухолей толстой кишки развиваются в результате многоступенчатого процесса, включающего ряд гистологических, морфологических и генетических изменений, которые накапливаются с течением времени [3].

Часто КРР растет медленно и имеет длительный бессимптомный период, пока не достигнет значительных размеров. Таким образом, выявление патологии на ранней стадии имеет большое значение для дальнейшего прогноза заболевания.

Цель исследования – обобщение накопленных к настоящему времени данных в отношении современных подходов к ранней диагностике КРР, включая хорошо известные и зарекомендовавшие себя в рутинной клинической практике методы скрининга – такие, как тест на скрытую кровь в стуле (FOBT и FIT) и фиброколоноскопия (ФКС), их преимущества и недостатки, а также новые подходы к молекулярно-генетической диагностике, основанные на патогенезе опухоли толстой кишки.

Рутинный скрининг КРР. С целью раннего выявления КРР и улучшения исходов этого заболевания в 2000 г. Консультативный комитет по профилактике рака среди государств-членов Европейского Союза рекомендовал проводить скрининг на КРР у лиц старше 50 лет, не имеющих никаких симптомов заболевания [4].

Существует несколько различных скрининговых тестов для обнаружения КРР, каждый из которых имеет преимущества и ограничения.

Скрининговые тесты на КРР можно разделить на 2 группы:

- 1) тесты биологических образцов;
- 2) тесты, направленные на визуализацию толстой кишки.

Тесты биологических образцов. В настоящее время во всем мире применяются биохимические и иммунохимические тесты, которые основаны на выявлении скрытой крови в стуле и обрели свою популярность благодаря своей неинвазивности [5].

Тест Guaiac fecal occult-blood test (GFOBT) определяет скрытую кровь в стуле на основе активности пероксидазы гемоглобиновых групп гема, но, к сожалению, эта реакция не специфична для крови человека. В дополнение к человеческой крови, этот тест на основе гваяка может также отслеживать кровь животных, полученную из пищи. Кроме того, он может отслеживать пероксидазы, полученные из некоторых сырых овощей. Это может привести к ложноположительным результатам и ненужным рекомендациям для колоноскопии. Также выявлено, что тесты на основе гваяка не являются высокочувствительными, что может привести к ложноотрицательным результатам [6]. Rabeneck L et al. (2018) рассмотрели повторное ежегодное или двухгодичное тестирование gFOBT, показав чувствительность gFOBT к КРР от 51 % до 100 % и специфичность от 90 % до 97 %, с положительным прогностическим значением от 2,4 % до 17,0 % [7].

Низкая чувствительность метода, а также наличие ограничений привели к разработке качественных и количественных тестов, основанных на иммуноферментном анализе.

Тест Fecal immunochemical test (FIT), в отличие от FOBT, реагирует на присутствие только человеческой пероксидазы и поэтому не требует соблюдения диеты. Чувствительность данного метода для выявления КРР по многочисленным исследованиям составляет от 47 % до 69 %, а специфичность от 88 % до 97 % [8, 9].

Широкое применение этих 2-х тестов в европейских странах для выявления КРР обусловлено своей неинвазивной природой и низкой себестоимостью [10].

В России в национальном масштабе скрининг КРР не проводится. Согласно актуальным рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации о диспансеризации для диагностики КРР в объем обследований, входящих в пер-

вый этап, внесено исследование кала на скрытую кровь в стуле 1 раз в 2 года у граждан в возрасте от 40 до 62 лет. Начиная с 65 и до 75 лет исследование проводят каждый год. Далее пациентам с положительным тестом на скрытую кровь в стуле по назначению врача-специалиста и с целью уточнения диагноза на 2 этапе диспансеризации должны проводиться ректороманоскопия, колоноскопия [11, 12].

Визуализация толстой кишки. Колоноскопия является современным эталонным методом для скрининга КРР и рекомендуется каждые 10 лет пациентам со средним риском в возрасте 50 лет и старше [13].

Способность колоноскопии выявлять как раковые, так и предраковые поражения с помощью прямой визуализации была продемонстрирована в нескольких крупных когортных исследованиях [14–17]. Чувствительность и специфичность колоноскопии для выявления CRC составляет >95 %.

Неинвазивность процедуры, необходимость подготовки кишечника, использование седативных средств или анестезии, свободное от работы или других видов деятельности время, а также риск перфорации кишечника и кровотечения ограничивают использование ФКС в качестве скрининга [18–20].

В последнее время особую популярность приобрел такой неинвазивный метод исследования толстой кишки, как виртуальная колоноскопия. Чувствительность КТ-колонографии для выявления КРР и запущенных аденом в повседневной клинической практике несколько неопределенна, клинические исследования показывают, что частота выявления КРР составляет >90 %, 90 % для выявления полипов ≥ 10 мм и 78 % для выявления полипов ≥ 6 мм [21].

Ограничения КТ-колонографии включают подготовку кишечника, аналогичную той, которая используется при колоноскопии, и использование ионизирующего излучения, что создает дополнительные проблемы безопасности и затрат, требуя доступа к конкретным медицинским учреждениям. Этот метод скрининга сильно зависит от технических знаний рентгенолога, интерпретирующего результаты. При обнаружении повреждений при компьютерной колонографии требуется последующая колоноскопия [22].

Молекулярно-генетические маркеры КРР. В связи с ограничением визуализирующих методов диагностики КРР, а также тестов, направленных на выявление гема, для более эффективной диагностики требовалась разработка других подходов. Одним из ведущих направлений стал поиск молекулярно-генетических маркеров, повышенных в крови или иной биологической жидкости при КРР.

Раковые антигены как биомаркеры КРР. Первыми биомаркерами, играющими важную роль в выявлении и лечении пациентов с КРР, были РЭА, СА-19.9 и СА-125.

РЭА был обнаружен почти 50 лет назад, в 1965 г., и до сих пор остается единственным опухолевым маркером с признанной эффективностью в мониторинге терапии пациентов с КРР [23]. Этот маркер сначала считался специфичным для КРР, но повышение его уровня в крови позже было обнаружено и в других новообразованиях, а также при воспалительных заболеваниях. Специфичность РЭА для пациентов с КРР варьирует от 30 % до 80 %, тогда как чувствительность составляет около 40 %.

Вторым по значимости считается СА19.9. Повышение данного маркера у больных КРР считается плохим прогностическим признаком, а в комбинации с РЭА увеличивает диагностическую чувствительность метода.

G. Mavligit et al. (2000) обнаружили высокие уровни СА-125 у пациентов с метастатическим КРР. Это позволило полагать, что определение СА-125 у пациентов с КРР может быть полезно в оценке распространенности опухолевого процесса [24].

Молекулярно-генетические тесты «нового поколения». Основная задача современной онкологии – поиск новых биомаркеров, позволяющих минимально проводить инвазивную диагностику опухолей, прогнозировать течение заболевания и отслеживать эффективность терапии.

Одним многообещающим неинвазивным методом диагностики КРР, удовлетворяющим этим условиям, является обнаружение аномальной ДНК и скрытой крови в образцах кала [18, 25]. Существует только один коммерчески доступный тест mt-sDNA (ColoGuard®; Корпорация точных наук, Мэдисон, штат Висконсин, США). Тест предназначен для обнаружения 10 маркеров на основе ДНК и 1 биомаркера человеческого гемоглобина в кале. Результаты анализов объединяются в диагностический алгоритм, который дает единый составной отрицательный или положительный результат. Чувствительность теста mt-sDNA была продемонстрирована в слепом перекрестном скрининговом исследовании и составила 92,3 %, а специфичность – 86,6 %. Тест не требует какой-либо подготовки. Однако существенным недостатком этого теста, который, обладая такими чувствительностью и специфичностью, мог бы стать «золотым стандартом», является его высокая стоимость – около 700\$ [26, 27]. Дальнейший поиск биомаркеров среди различных вариантов нуклеиновых кислот привел к изучению роли в диагностике КРР микроРНК.

МикроРНК в патогенезе и диагностике КРР. МикроРНК (miRNA), которые вносят значительный вклад в инициацию и развитие различных онкоцитарных молекулярных событий, включая развитие опухоли, прогрессирование и метастазирование, также не остались без внимания ученых. Они могут использоваться в качестве потенциального биомаркера для диагностики, прогрессирования и прогноза опухолей различной локализации и КРР в частности [28].

МикроРНК – это небольшие (18–24 нуклеотида), одноцепочечные, эволюционно консервативные, некодирующие РНК, представляющие класс эндогенно экспрессируемых малых РНК. Биогенез микроРНК включает в себя сложный процесс и состоит из нескольких этапов [28–30].

Предшественники микроРНК (pri-miRNAs) транскрибируются в ядре. Как только микроРНК транскрибируется, она подвергается дальнейшему процессингу, чтобы стать зрелой микроРНК [31]. Далее зрелая микроРНК ассоциируется с белком Аргонавт и формирует с ним структуру RISC (RNA-induced silencing complex), комплементарную специфическим мишеням на целевых мРНК. В зависимости от степени (полной или неполной) комплементарности последовательностей между микроРНК и мишенью на мРНК их взаимодействие приводит к деградации мРНК-мишени, если она полностью комплементарна, или к блокировке трансляции, если комплементарность частичная. В любом случае мРНК становится нефункциональной и в дальнейшем либо разрушается ферментом Аргонавт, либо RISC-комплекс препятствует посадке и продвижению рибосомы по мРНК. Важно отметить, что одна и та же микроРНК может контролировать до 3000 молекул мРНК, имеющих в своей последовательности соответствующие сайты связывания. Более того, поскольку для посадки RISC-комплекса не требуется полной комплементарности, эти сайты могут иметь слегка различающиеся последовательности. Таким образом, микроРНК обладает универсальным механизмом подавления экспрессии. Более трети генов человека являются мишенями микроРНК [32].

Доказано, что микроРНК, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, имеют стабильный уровень в сыроворотке крови, устойчивы к разрушению РНКазой и другими ферментами [33].

Имеются данные, указывающие на то, что микроРНК играют двойную роль [34]. Онкогенная микроРНК (онкомиры) ингибирует экспрессию эндогенных генов-супрессоров опухолей, которые ускоряют канцерогенез (микроРНК-21, микроРНК-92а, микроРНК-96, микроРНК-135а/б, микроРНК-155б, микроРНК-224, микроРНК-214, микроРНК-31 и т. д.). Супрессивные (подавляющие опухоль) микроРНК играют важную роль в замедлении прогрессирования опухоли за счет онкогенов, снижающих регуляцию, связанных с пролиферацией, апоптозом, инвазией и миграцией (микроРНК-194, микроРНК-143/145, микроРНК-34а, микроРНК-126, микроРНК-7, микроРНК-101, микроРНК-144 и т. д.) [35].

Для количественного анализа микроРНК используют технологию микрочипов (microarrays) [36], секвенирование, включая полногеномное секвенирование РНК (RNA-seq) [37] и метод обратной транскрипции (ОТ) с последующей полимеразной цепной реакцией – ПЦР(RT-qPCR) [38], который в силу надежности и относительно низкой стоимости является наиболее часто используемым.

В 2006 г. появились первые работы, указывающие на потенциальную возможность использования молекул микроРНК в качестве биомаркеров [39, 40] благодаря тому, что они содержатся во всех тканях и биологических жидкостях организма в достаточном количестве. Работы, указывающие на перспективность использования циркулирующих микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров онкологических заболеваний, появились в 2008 г. [41–43].

В своем исследовании J. Wang et al. (2014) провели тестирование 10 микроРНК с различной экспрессией у пациентов с КРР. Они обнаружили шесть микроРНК с повышенной экспрессией (miR-21 и let-7g) и пониженной экспрессией (miR-31, miR-92a, miR-181b, miR-203). Чувствительность и специфичность данной панели микроРНК для выявления КРР составила 93 % и 91 % соответственно [44]. Далее, S. Wang et al. предложили панель, состоящую из 3 микроРНК (miR-409-3p, miR-7 и miR-93), которая позволяла дифференцировать пациентов с КРР от условно здоровых индивидуумов с чувствительностью 82 % и специфичностью 89 % [45]. Тогда как C. You et al. (2019), исследуя изолированное влияние miR-21 и miR-138 на пролиферацию раковых клеток толстой кишки и их связь с прогнозом заболевания, показали, что уровень экспрессии miR-21 в тканях колоректальной опухоли был значительно выше, чем в соседних здоровых тканях, а экспрессия miR-138 была ниже. Авторы доказали, что miR-21 может способствовать пролиферации клеток, а miR-138 ее ингибировало [46]. Разработанные на сегодняшний день панели микроРНК для разных типов опухолей обладают высокой диагностической чувствительностью и специфичностью. Учитывая стабильность микроРНК в биологических жидкостях, их устойчивость в условиях проведения молекулярно-биологических тестов и то, что их количество может быть измерено недорогими методами исследования, разработка панелей биомаркеров для диагностики злокачественных новообразований на их основе является перспективной задачей.

Вполне вероятно, что в отношении КРР таковым маркером может стать микроРНК-21, определяемая в любых биологических жидкостях в том числе и в слюне, которая может стать перспективной жидкостью для ранней неинвазивной диагностики.

Выводы. 1. На современном этапе развития онкологии ранняя диагностика КРР заключается в применении различных методов, многие из которых имеют существенные ограничения, что не позволяет полноценно решить задачу эффективной и своевременной диагностики опухоли толстой кишки.

2. Разработка новых мало- или неинвазивных высокочувствительных и высокоспецифичных методов, безусловно,

является крайне актуальной задачей. Таковыми могут стать молекулярно-генетические методы выявления микроРНК в биологических жидкостях.

3. Многообещающим биомаркером является микроРНК-21 – молекула, непосредственно вовлеченная в онкогенез КРР. Валидность микроРНК-21 в качестве неинвазивного метода раннего выявления КРР требует изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide. P. Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136, № 5. P. E359–86.
- Siegel R., Desantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014. Vol. 64, № 2. P. 104–17.
- Lochhead P., Chan A. T., Giovannucci E. et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions // *Am J Gastroenterol.* 2014. Vol. 109, № 8. P. 1205–1214.
- Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention // *Eur J Cancer*. 2000. Vol. 36. P. 1473–1478.
- Auge J. M., Sasot M., Escudero J. M. et al. The immunologic faecal occult blood test for the detection of significant colorectal neoplasia // *Tumor Biology*. 2011. Vol. 32, Suppl 1. P. 17.
- Lin J. S., Piper M. A., Perdue L. A. et al. Screening for colorectal cancer. P. Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. 2016. Vol. 315. P. 2576–2594.
- Rabeneck L., Zwaal C., Goodman J. H., Mai V., Zamkane M. Cancer Care Ontario guaiac fecal occult blood test, (FOBT) laboratory standards: Evidentiary base and recommendations // *Clin Biochem*. 2008. Vol. 41. P. 1289–1305.
- Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 25, № 5. P. 422–427.
- Van Dam L., Kuipers E. J., van Leerdam M. E. Performance improvements of stoolbased screening tests // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24, № 4. P. 479–492.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review // *CADTH Technol Overv.* 2010. Vol. 1, № 3. P. e0117.
- Кашин С. В., Нехайкова Н. В., Завьялов Д. В., Видяева Н. С., Белова А. Н. Скрининг колоректального рака. Р. общая ситуация в мире и рекомендованные стандарты качества колоноскопии // *Докладная гастроэнтерология*. 2017. Т. 6, № 4. С. 32–52. Doi: 10.17116/dokgastro20176432-52.
- Приказ Минздрава России от 27 апреля 2021 г. №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043> (дата обращения: 03.03.2023).
- The Guide to Clinical Preventive Services 2014: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014.
- Regula J., Rupinski M., Kraszewska E. et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355, № 18. P. 1863–1872.
- Imperiale T. F., Wagner D. R., Lin C. Y., Larkin G. N., Rogge J. D., Ransohoff D. F. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343, № 3. P. 169–174.
- Lieberman D. A., Weiss D. G., Bond J. H. et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380 // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343, № 3. P. 162–168.
- Schoenfeld P., Cash B., Flood A. et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352, № 20. P. 2061–2068.
- Levin B., Lieberman D. A., McFarland B. et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134, № 5. P. 1570–1595.
- Cooper G. S., Kou T. D., Rex D. K. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis // *JAMA Intern Med*. 2013. Vol. 173, № 7. P. 551–556.
- Inadomi J. M., Vijan S., Janz N. K. et al. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies // *Arch Intern Med*. 2012. Vol. 172, № 7. P. 575–582.
- Johnson C. D., Chen M. H., Toledano A. Y. et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359, № 12. P. 1207–1217.
- De Haan M. C., Pickhardt P. J., Stoker J. CT colonography: accuracy, acceptance, safety and position in organised population screening // *Gut*. 2015. Vol. 64, № 2. P. 342–350.
- Gold P., Freedman S. O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques // *J Exp Med*. 1965. Vol. 121. P. 439–462.
- Mavligit G. M., Estrov Z. CA 125; a clinically useful tumor marker in the management of colorectal carcinoma metastatic to the liver in patients with normal carcinoembryonic antigen // *Am J Clin Oncol*. 2000. Vol. 23, № 2. P. 213–5. Doi: 10.1097/00004021-200004000-00021. PMID: 10776987.
- Binefa G., Rodríguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, № 22. P. 6786–6808.
- Imperiale T. F., Ransohoff D. F., Itzkowitz S. H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, № 14. P. 1287–1297.
- Redwood D. G., Asay E. D., Blake I. D. et al. Stool DNA testing for screening detection of colorectal Neoplasia in Alaska native people // *Mayo Clin Proc*. 2016. Vol. 91, № 1. P. 61–70.
- Vafaee F., Diakos C., Kirschner M. B. et al. A data-driven, knowledge-based approach to biomarker discovery: Application to circulating microRNA markers of colorectal cancer prognosis // *NPJ. Syst. Biol. Appl.* 2018. Vol. 4. P. 20. Doi: 10.1038/s41540-018-0056-1.
- Ha M., Kim V. N. Regulation of microRNA biogenesis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2014. Vol. 15. P. 509–524. Doi: 10.1038/nrm3838.
- Connelly C. M., Deiters A. Control of oncogenic miRNA function by light-activated miRNA antagonists // *Methods Mol. Biol*. 2014. Vol. 1165. P. 99–114.
- Рябчиков Д. А., Абдуллаева Э. И., Дудина И. А. и др. Роль микроРНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы // *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиологии Минздрава России*. 2018. Т. 18, № 2. С. 1–20.
- Gao J. J., Swain S. M. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review // *Oncologist*. 2018. Vol. 23, № 5. P. 556–565. Doi: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- Чулкова С. В., Рябчиков Д. А., Дудина И. А. и др. Перспективы использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы // *Рос. биотерапевтический журн*. 2019. Т. 18, № 4. С. 51–56. Doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56.
- Schetter A. J., Okayama H., Harris C. C. The role of microRNAs in colorectal cancer // *Cancer J*. 2012. Vol. 18. P. 244–252. Doi: 10.1097/PPO.0b013e318258b78f.

35. Ding L., Lan Z., Xiong X. et al. The Dual Role of MicroRNAs in Colorectal Cancer Progression // *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19, № 9. P. 2791. Doi: 10.3390/ijms19092791. PMID: 30227605. PMCID: PMC6164944.
 36. Ranade A. R., Weiss G. J. Methods for microRNA microarray profiling // *Methods Mol Biol.* 2011. Vol. 700. P. 145–52. Doi: 10.1007/978-1-61737-954-3_10. PMID: 21204032.
 37. Liu J., Jennings S. F., Tong W., Hong H. Next generation sequencing for profiling expression of miRNAs: technical progress and applications in drug development // *J Biomed Sci Eng.* 2011. Vol. 4, № 10. P. 666–676. Doi: 10.4236/jbise.2011.410083. PMID: 22457835. PMCID: PMC3312786.8.
 38. Benes V., Castoldi M. Expression profiling of microRNA using real-time quantitative PCR, how to use it and what is available // *Methods.* 2010. Vol. 50, № 4. P. 244–9. Doi: 10.1016/j.jymeth.2010.01.026. PMID: 20109550.
 39. Martin C. M., Astbury K., O'Leary J. J. M profiling of cervical neoplasia // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2006. Vol. 6, № 2. P. 217–229.
 40. Mattie M. D., Benz C. C., Bowers J. et al. Omized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies // *Mol. Cancer.* 2006. Vol. 5. P. 24.
 41. Lawrie C. H., Gal S., Dunlop H. M. et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141, № 5. P. 672–675.
 42. Mitchell P. S., Parkin R. K., Kroh E. M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, № 30. P. 10513–10518.
 43. Skog J., Wurdinger T., van Rijn S. et al. G blastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers // *Nat. Cell. Biol.* 2008. Vol. 10, № 12. P. 1470–1476.
 44. Wang J., Huang S. K., Zhao M. et al. Identification of a circulating microRNA signature for colorectal cancer detection // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 4. P. e87451.
 45. Wang S., Xiang J., Li Z. et al. A plasma microRNA panel for early detection of colorectal cancer // *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 136, № 1. P. 152–161.
 46. You C., Jin L., Xu Q., Shen B., Jiao X., Huang X. Expression of miR-21 and miR-138 in colon cancer and its effect on cell proliferation and prognosis // *Oncol Lett.* 2019. Vol. 17, № 2. P. 2271–2277. Doi: 10.3892/ol.2018.9864. PMID: 30675293. PMCID: PMC6341732.
- ## REFERENCES
1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* 2015;136(5):E359–86.
 2. Siegel R., Desantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014;64(2):104–17.
 3. Lochhead P., Chan A. T., Giovannucci E. et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions // *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1205–1214.
 4. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention // *Eur J Cancer.* 2000;36:1473–1478.
 5. Auge J. M., Sasot M., Escudero J. M. et al. The immunologic faecal occult blood test for the detection of significant colorectal neoplasia // *Tumor Biology.* 2011;32(Suppl 1):17.
 6. Lin J. S., Piper M. A., Perdue L. A. et al. Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA.* 2016;315:2576–2594.
 7. Rabeneck L., Zwaal C., Goodman J. H., Mai V., Zamkane M. Cancer Care Ontario guaiac fecal occult blood test (FOBT) laboratory standards: Evidentiary base and recommendations // *Clin Biochem.* 2008;41:1289–1305.
 8. Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009;25(5):422–427.
 9. Van Dam L., Kuipers E. J., van Leerdam M. E. Performance improvements of stoolbased screening tests // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24(4):479–492.
 10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review // *CADTH Technol Overv.* 2010;1(3):e0117.
 11. Kashin S. V., Nekhaykova N. V., Zav'yalov D. V., Vidyayeva N. S., Belova A. N. The colorectal cancer screening: the current global situation and the main standards for the quality of screening colonoscopy recommended by the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) // *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2017;6(4):32–52. (In Russ.). Doi: 10.17116/dokgastro20176432-52.
 12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n dated April 27, 2021 «On approval of the Procedure for conducting a preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population». (In Russ.). Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043> (accessed: 03.03.2023).
 13. The Guide to Clinical Preventive Services 2014: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014.
 14. Regula J., Rupinski M., Kraszewska E. et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia // *N Engl J Med.* 2006;355(18):1863–1872.
 15. Imperiale T. F., Wagner D. R., Lin C. Y., Larkin G. N., Rogge J. D., Ransohoff D. F. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings // *N Engl J Med.* 2000;343(3):169–174.
 16. Lieberman D. A., Weiss D. G., Bond J. H. et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380 // *N Engl J Med.* 2000;343(3):162–168.
 17. Schoenfeld P., Cash B., Flood A. et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia // *N Engl J Med.* 2005;352(20):2061–2068.
 18. Levin B., Lieberman D. A., McFarland B. et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // *Gastroenterology.* 2008;134(5):1570–1595.
 19. Cooper G. S., Kou T. D., Rex D. K. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis // *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):551–556.
 20. Inadomi J. M., Vijan S., Janz N. K. et al. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies // *Arch Intern Med.* 2012;172(7):575–582.
 21. Johnson C. D., Chen M. H., Toledano A. Y. et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers // *N Engl J Med.* 2008;359(12):1207–1217.
 22. De Haan M. C., Pickhardt P. J., Stoker J. CT colonography: accuracy, acceptance, safety and position in organised population screening // *Gut.* 2015;64(2):342–350.
 23. Gold P., Freedman S. O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques // *J Exp Med.* 1965;121:439–462.
 24. Mavligit G. M., Estrov Z. CA 125: a clinically useful tumor marker in the management of colorectal carcinoma metastatic to the liver in patients with normal carcinoembryonic antigen // *Am J Clin Oncol.* 2000;23(2):213–5. Doi: 10.1097/00000421-200004000-00021. PMID: 10776987.
 25. Binefa G., Rodríguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine // *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6786–6808.
 26. Imperiale T. F., Ransohoff D. F., Itzkowitz S. H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening // *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287–1297.
 27. Redwood D. G., Asay E. D., Blake I. D. et al. Stool DNA testing for screening detection of colorectal Neoplasia in Alaska native people // *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):61–70.
 28. Vafaei F., Diakos C., Kirschner M. B. et al. A data-driven, knowledge-based approach to biomarker discovery: Application to circulating microRNA markers of colorectal cancer prognosis // *NPJ. Syst. Biol. Appl.* 2018;4:20. Doi: 10.1038/s41540-018-0056-1.
 29. Ha M., Kim V. N. Regulation of microRNA biogenesis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014;15:509–524. Doi: 10.1038/nrm3838.
 30. Connelly C. M., Deiters A. Control of oncogenic miRNA function by light-activated miRNA antagonists // *Methods Mol. Biol.* 2014;1165: 99–114.
 31. Ryabchikov D. A., Abdullaeva E. I., Dudina I. A. et al. The role of miRNAs in carcinogenesis and prognosis of malignant neoplasms of the breast // *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia.* 2018;18(2):1–20. (In Russ.).

32. Gao J. J., Swain S. M. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review // *Oncologist*. 2018;23(5):556–565. Doi: 10.1634/theoncologist.2017–0535.
33. Chulkova S. V., Ryabchikov D. A., Dudina I. A. et al. Prospects for the use of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers of melanoma // *Russian biotherapeutic journal*. 2019;18(4):51–56. (In Russ.). Doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56.
34. Schetter A. J., Okayama H., Harris C. C. The role of microRNAs in colorectal cancer // *Cancer J*. 2012;18:244–252. Doi: 10.1097/PPO.0b013e318258b78f.
35. Ding L., Lan Z., Xiong X. et al. The Dual Role of MicroRNAs in Colorectal Cancer Progression // *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2791. Doi: 10.3390/ijms19092791. PMID: 30227605; PMCID: PMC6164944.
36. Ranade A. R., Weiss G. J. Methods for microRNA microarray profiling // *Methods Mol Biol*. 2011;700:145–52. Doi: 10.1007/978-1-61737-954-3_10. PMID: 21204032.
37. Liu J., Jennings S. F., Tong W., Hong H. Next generation sequencing for profiling expression of miRNAs: technical progress and applications in drug development // *J Biomed Sci Eng*. 2011;4(10):666–676. Doi: 10.4236/jbise.2011.410083. PMID: 22457835. PMCID: PMC3312786.8.
38. Benes V., Castoldi M. Expression profiling of microRNA using real-time quantitative PCR, how to use it and what is available // *Methods*. 2010;50(4):244–9. Doi: 10.1016/j.ymeth.2010.01.026. PMID: 20109550.
39. Martin C. M., Astbury K., O'Leary J. J. M profiling of cervical neoplasia // *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2006;6(2):217–229.
40. Mattie M. D., Benz C. C., Bowers J. et al. Omized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies // *Mol. Cancer*. 2006;5:24.
41. Lawrie C. H., Gal S., Dunlop H. M. et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Br. J. Haematol*. 2008;141(5):672–675.
42. Mitchell P. S., Parkin R. K., Kroh E. M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(30):10513–10518.
43. Skog J., Wurdinger T., van Rijn S. et al. G blastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers // *Nat. Cell. Biol*. 2008;10(12):1470–1476.
44. Wang J., Huang S. K., Zhao M. et al. Identification of a circulating microRNA signature for colorectal cancer detection // *PLoS One*. 2014;9(4):e87451.
45. Wang S., Xiang J., Li Z. et al. A plasma microRNA panel for early detection of colorectal cancer // *Int. J.Cancer*. 2015;136(1):152–161.
46. You C., Jin L., Xu Q., Shen B., Jiao X., Huang X. Expression of miR-21 and miR-138 in colon cancer and its effect on cell proliferation and prognosis // *Oncol Lett*. 2019;17(2):2271–2277. Doi: 10.3892/ol.2018.9864. PMID: 30675293. PMCID: PMC6341732.

Информация об авторах:

Киселева Елена Владимировна, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2830-1687; **Нефедьев Фёдор Сергеевич**, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6706-5499; **Захаренко Александр Анатольевич**, доцент, зав. кафедрой онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Зарайский Михаил Игоревич**, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7605-4369.

Information about authors:

Kiseleva Elena V., Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2830-1687; **Nefedev Fedor S.**, Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6706-5499; **Zaharenko Aleksandr A.**, Associate Professor, Head of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Zaraiski Mikhail I.**, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7605-4369.