

Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода: биомаркеры пролиферации, апоптоза, аутофагии и ангиогенеза (обзор литературы)

Петенёва Е.С.¹, Салмина А.Б.², Бердников С.И.¹, Салмин В.В.², Абрамов В.Г.¹,
Медведева Н.Н.², Семичев Е.В.¹

¹ Федеральный Сибирский научно-клинический центр (ФСНКЦ)
Россия, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26

² Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ известных маркеров пролиферации, апоптоза, аутофагии и ангиогенеза в патогенезе пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода для улучшения качества диагностики и лечения.

Материалы и методы. Анализ доступной литературы российских и зарубежных авторов.

Заключение. Структурированы данные по известным маркерам, которые в дальнейшем планируется внедрить в клиническую практику при диагностике и лечении пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода на разных стадиях развития заболеваний.

Ключевые слова: пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, пролиферация, апоптоз, аутофагия, ангиогенез, маркеры.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Петенёва Е.С., Салмина А.Б., Бердников С.И., Салмин В.В., Абрамов В.Г., Медведева Н.Н., Семичев Е.В. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода: биомаркеры пролиферации, апоптоза, аутофагии и ангиогенеза (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 226–234. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-226-234>.

Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: biomarkers of proliferation, apoptosis, autophagy and angiogenesis

Petenyova E.S.¹, Salmina A.B.², Berdnikov S.I.¹, Salmin V.V.², Abramov V.G.¹,
Medvedeva N.N.², Semichev E.V.¹

¹ Federal Siberian Research Clinical Center
26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

✉ Петенёва Елена Сергеевна, e-mail: lenchik-dok@mail.ru.

ABSTRACT

Aim: analysis of all known markers of proliferation, apoptosis, autophagy and angiogenesis in the pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma with the purpose of improvement of diagnostics and treatment quality.

Materials and methods. Analysis of the available scientific sources by Russian and foreign authors.

Results. Data on all the known markers has been structured and is supposed to be integrated into clinical practice in the diagnosis and treatment of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma at various stages of disease development

Key words: Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, proliferation, apoptosis, autophagy, angiogenesis, markers.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors received no specific funding for this work.

For citation: Petenyova E.S., Salmina A.B., Berdnikov S.I., Salmin V.V., Abramov V.G., Medvedeva N.N., Semichev E.V. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: biomarkers of proliferation, apoptosis, autophagy and angiogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 226–234. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-226-234>.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевод Барретта (ПБ) – это патологическое состояние, при котором под воздействием рефлюксата (содержимое желудка: соляная кислота, пищеварительные ферменты, желчные кислоты) происходит замещение неороговевающего плоского эпителия дистального отдела пищевода специализированным цилиндрическим эпителием с бокаловидными клетками, с формированием участков метаплазии и дисплазии эпителия. По данным разных авторов, частота ПБ в популяции составляет 2,4–4% и представляет собой предраковое заболевание, поэтому крайне важна проблема диагностики, ранней выявляемости и мониторинга этих больных в связи с высоким риском малигнизации. В свою очередь, рак пищевода в структуре всех злокачественных заболеваний составляет 3% и занимает 6-е место, среди опухолей желудочно-кишечного тракта – 3-е место (после рака желудка и прямой кишки) [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПИЩЕВОДА БАРРЕТА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПИЩЕВОДА

Неопластическая прогрессия ПБ выражается появлением участков метаплазии и далее нарастанием степени дисплазии эпителия (дисплазия низкой степени – дисплазия высокой степени) [2–4]. При продолжающемся воздействии рефлюксата на слизистую пищевода при отсутствии лечения развивается аденокарцинома пищевода (АКП), которая редко

выявляется на начальных стадиях заболевания из-за позднего появления клинических симптомов. Среди них – болевой синдром (который в клинической практике часто воспринимается как проявление других патологических состояний и заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем), дисфагия, респираторные маски в виде приступообразного сухого кашля, усиливающегося после еды и в положении лежа. В связи с этим возможность проведения оперативного лечения на момент установления диагноза обычно не превышает 50% [4]. Частота развития АКП на фоне ПБ неуклонно нарастает, составляя до 5% пациентов с ПБ в год, при этом пятилетняя выживаемость пациентов с АКП крайне низка и, по различным данным, составляет не более 15% [1, 2, 4]. Прогнозирование малигнизации, четкое определение маркеров даст возможность отслеживать течение ПБ, переход в АКП, и, соответственно, способствовать раннему выявлению и своевременному лечению данной патологии.

Поиск соответствующих маркеров для диагностики ПБ неотделим от патогенеза заболевания. Патогенез ПБ изучен недостаточно. Метаплазия считается следствием длительно существующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), при которой происходит постоянный контакт агрессивных факторов рефлюксата с многослойным плоским эпителием пищевода. Факторы риска: мужской пол, возраст старше 50 лет, клинические симптомы ГЭРБ (основные); европеоидный тип, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение (абдоминальный

тип), курение, семейный анамнез и генетическая предрасположенность (дополнительные).

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что ПБ является стадией развития АКП. Причины, запускающие развитие метаплазии и дисплазии, а также молекулярные механизмы патогенеза этих состояний до сих пор остаются недостаточно изученными. Существует несколько теорий образования ПБ, и продолжают дискуссии относительно механизмов патогенеза данной патологии. Известно, что при наличии кислотного рефлюкса происходит замещение плоского неороговевающего эпителия в поврежденной слизистой оболочке пищевода метапластическим цилиндрическим эпителием [2] (рис. 1–4).

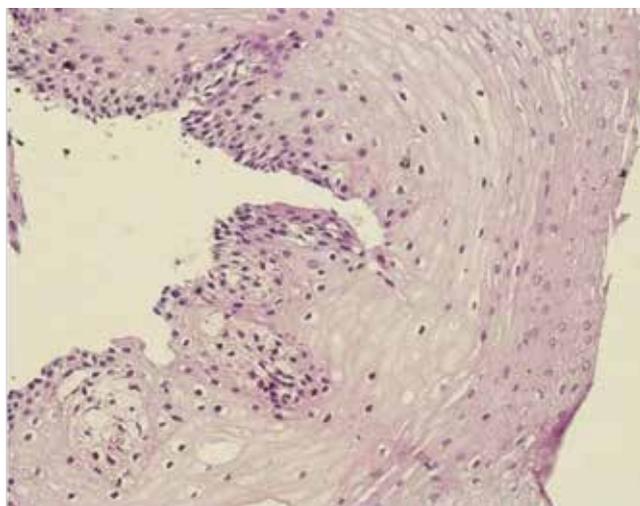


Рис. 1. Пищевод здорового человека: окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

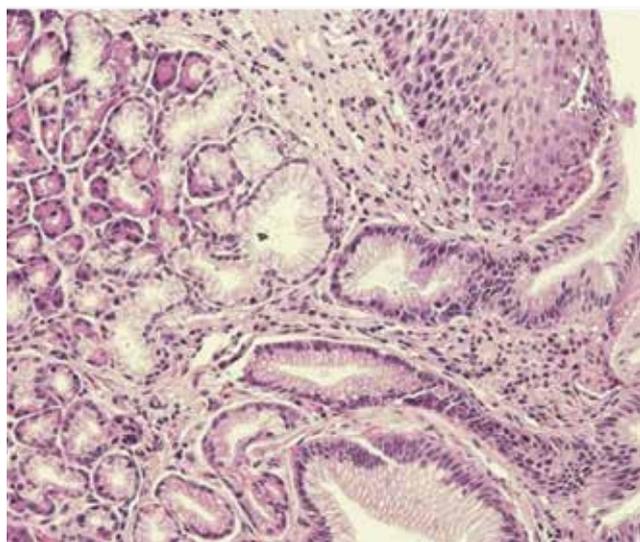


Рис. 2. Область перехода пищевода в желудок у здорового человека: окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

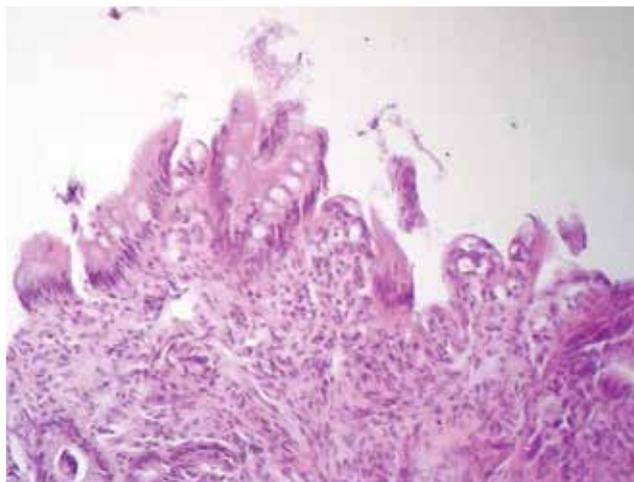


Рис. 3. Слизистая дистального отдела пищевода пациента с диагнозом пищевода Барретта: метаплазированный тип слизистой оболочки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

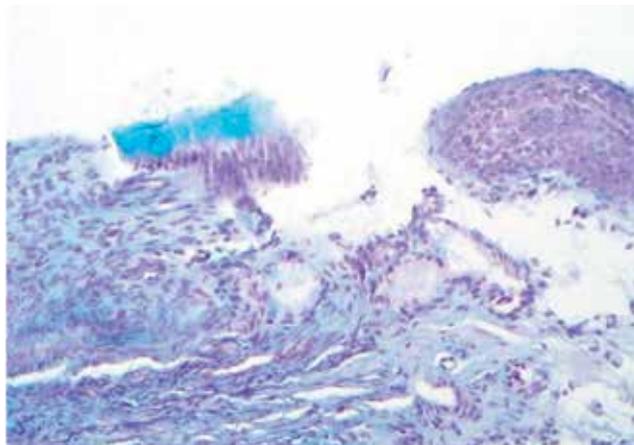


Рис. 4. Слизистая дистального отдела пищевода пациента с диагнозом пищевода Барретта: метаплазированный тип слизистой оболочки, окраска по Крейбергу на муцин, $\times 200$

Однако суточное внутрипищеводное мониторирование pH и билирубина выявило, что у до 90% пациентов с ПБ преобладает смешанный кислотно-билиарный рефлюкс, который вызывает более сильное повреждение мембран и межклеточных контактов из-за синергизма воздействия соляной кислоты, ферментов желудочного сока и конъюгатов желчных кислот [4]. Конъюгированные липофильные желчные кислоты увеличивают проницаемость апикальных клеточных мембран, тем самым способствуя диффузии протонов водорода внутрь ткани, что в итоге оказывает основное повреждающее действие. Повреждение клеток поверхностного слоя эпителия стимулирует регенерацию и компенсаторное утолщение эпителиального слоя под воздействием эпидермального фактора роста, что приводит к увеличению протяженности зоны пролиферации,

формированию и удлинению сосочков собственной пластины слизистой оболочки пищевода [5–7]. В это время стволовые клетки базального слоя на высоте сосочков подвержены воздействию кислоты, ферментов и желчных кислот. В связи с этим базальная эпителиальная клетка-предшественница, являясь полипотентной, может дифференцироваться не в плоский, а в более устойчивый к влиянию компонентов рефлюксата цилиндрический эпителий («защитный механизм» от воздействия агрессивных факторов рефлюксата).

Существуют и другие теории механизма образования метаплазии Барретта. Одна из первых гипотез развития ПБ, заключающаяся в восходящей миграции эпителиальных клеток желудка из пищеодно-желудочного перехода в качестве репаративного механизма для замещения поврежденной кислотой и другими компонентами рефлюксата слизистой оболочки пищевода, к настоящему времени уступила точке зрения о том, что ПБ развивается *de novo* из клеток, присущих пищеводу, а не мигрирующих из желудка [4].

По современным представлениям, к факторам формирования злокачественного новообразования относят способность канцерогенных агентов вызывать повреждение генома клетки. Для злокачественной прогрессии любой локализации характерно увеличение пролиферации и уменьшение апоптоза [8]. Пищевод в этом плане не является исключением. Неопластическая прогрессия происходит у больных с приобретенной генетической нестабильностью, при которой появляются патологические клоны клеток, в которых определяется анеуплоидия, что позволяет рассматривать анеуплоидию при ПБ в качестве маркера высокого риска злокачественной прогрессии [9].

Прогрессия ПБ также затрагивает барьерную функцию эпителия пищевода. Нарушение регуляции комплекса молекул Е-кадгерина и β -катенина, отвечающих за клеточную адгезию, и снижение их экспрессии на клеточной мембране происходят на поздних стадиях развития дисплазии. В пищеводе Барретта наблюдается снижение экспрессии Е-кадгерина и β -катенина при нарастании дисплазии [10]. При этом чем больше снижена экспрессия этих белков, тем хуже прогноз при АКП. При повышении экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) уменьшается клеточная адгезия, увеличиваются ангиогенез и пролиферация, снижается апоптоз [11].

Другой потенциальной точкой изучения прогрессии ПБ в АКП является экспрессия такого маркера, как маспин. Исследования в этой области показали, что поражения каждой патологической степени могут быть разделены на подтипы, которые демон-

стрируют различные схемы субклеточного распределения маспина, включая только ядерное (Nuc), комбинированное ядерное и цитоплазматическое (Nuc + Cyt), только цитоплазматическое (Cyt) и в целом незначительное (Neg). Таким образом, подтип Cyt паттерна экспрессии маспина может служить молекулярным маркером ранней АКП [12].

Согласно литературным данным, проводятся исследования дифференциально экспрессируемых генов (DEG) в качестве потенциальных маркеров перехода пищевода Барретта в аденокарциному пищевода. Учитывая результаты некоторых исследований, можно предположить, что панель дифференциально экспрессируемых генов может встречаться в случаях высокой чувствительности к воздействию «факторов риска» при формировании АКП, а также при прогрессировании данного патологического состояния.

Известны данные об исследовании маркеров p504s и CD133, которые могут выступать маркерами пролиферации и в перспективе будут использованы для дифференциальной диагностики доброкачественной метаплазии и АКП [2].

Фосфорилированный гистон H3 является потенциальным маркером, с помощью которого станет возможно дифференцировать дисплазию низкой и высокой степени и АКП. Согласно литературным данным, аденокарцинома имела более высокие показатели митозов (по уровню фосфорилированного гистона H3), чем дисплазия высокой степени [13].

Определенное значение в патогенезе ПБ имеет аутофагия. Аутофагия – это высококонсервативный механизм, который активируется во время клеточного стресса. Предположительно, аутофагия может быть вызвана кислотным рефлюксом, который вызывает повреждение и воспаление и, следовательно, способствует развитию ПБ и АКП. В настоящее время роль аутофагии при ПБ и АКП плохо изучена. Согласно данным различных исследователей, аутофагия функционирует для улучшения выживаемости клеток после повреждения рефлюксатом. Таким образом, аутофагия может играть решающую роль в патогенезе и прогрессировании ПБ, что требует дальнейшего изучения [14, 15].

Другим важным и активно изучаемым направлением является механизм эпигенетического дрейфа – постепенное изменение профиля метилирования ДНК с возрастом организма [16]. Предположительно, это является следствием нарушения регуляции работы молекулярного аппарата, поддерживающего нормальный профиль метилирования, которое заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца [16–18].

Метилирование в промоторной зоне гена, как правило, приводит к супрессии транскрипции соответствующего гена. Метилированный цитозин, в свою очередь, может затем окисляться особыми ферментами, что приводит к его деметилированию обратно в цитозин. Зная, что АКП является, как правило, следствием ПБ, где нормальный плоскоклеточный эпителий заменяется кишечным в ответ на хронический гастроэзофагеальный кислотно-билиарный рефлюкс и оба этих состояния характеризуются потерей гетерозиготности, анеуплоидии, специфическими генетическими мутациями и клональным разнообразием, геномный и эпигеномный анализы могут улучшить точность стратификации риска [17]. Тесты для выявления молекулярных изменений, связанных с прогрессированием опухоли, могут быть использованы для улучшения патологической оценки ПБ и АКП, отбора пациентов с высоким риском развития данных патологий для более интенсивного наблюдения.

Также следует учитывать, что формирование ПБ и в дальнейшем АКП связано с определенными демографическими и поведенческими факторами, включая пол, ожирение, повышенный индекс массы тела и курение [17–19].

Таким образом, патогенез ПБ в настоящее время до конца не ясен, он, вероятно, является мультифакторным. Из-за сильной взаимосвязи между АКП и ПБ, ПБ и ГЭРБ факторы, вовлеченные в развитие ГЭРБ, в последние годы были в центре внимания при попытке объяснить наблюдающийся рост распространенности АКП. В патогенезе ПБ и его прогрессии в АКП важную роль играют процессы увеличения пролиферации и угнетения апоптоза, повреждение факторов барьерной функции эпителия.

ПРОЛИФЕРАЦИЯ, АНГИОГЕНЕЗ, АПОПТОЗ, АУТОФАГИЯ ПРИ ПИЩЕВОДЕ БАРРЕТА И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПИЩЕВОДА

Согласно проанализированным нами данным, наиболее часто используемыми для диагностики и оценки прогноза при ПБ и АКП являются следующие маркеры: экспрессия белка Ki 67, мутация гена p53, анеуплоидия (при ПБ), повышение экспрессии ЦОГ-2 (низкая специфичность, активно изучается как маркер, участвующий в патогенезе ПБ), VEGFR (маркер ангиогенеза). В таблице представлены краткие характеристики некоторых молекулярных маркеров.

Таблица

Маркеры при заболеваниях пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода	
Пищевод Барретта	Аденокарцинома пищевода
	<i>Пролиферация</i>
MUC-1 – «кишечный» муцин. Диагностическая чувствительность – 95%, в том числе в 55% отмечен в бокаловидных клетках. При выраженной дисплазии экспрессия усиливается [20]	Ki-67 – классический маркер клеточной пролиферации. Его экспрессия позволяет выделить клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла на всем его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы), отсутствует только в G0-периоде. При Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% – высокоагрессивной [21–23]
TFF1, TFF2 – факторы трилистника, отмечены в секрете бокаловидных клеток, клеток Панета, обеспечивают регуляцию пролиферации, дифференцировки и апоптоза [24]	Рецепторы холецистокинина-2 (CCK2R) сверхэкспрессируются при различных злокачественных заболеваниях; потенциальные маркеры для изучения прогрессии пищевода Барретта в АКП [24]
TGFα , воздействуя на метаплазированные клетки ПБ, стимулируют секрецию VEGF [31]	SATB1 влияет на экспрессию сотен генов, участвующих в патогенезе рака человека; может быть вовлеченным в канцерогенез; перспективен в качестве прогностического биомаркера и новой терапевтической мишени на основе его уровня экспрессии в солидных опухолях [25–27]
Рецептор erbB-2/Her2 амплифицируется приблизительно в 10–50% АКП с сопутствующей повышенной экспрессией мРНК или белка. Предположительно, это повреждение является поздней стадией в канцерогенезе ПБ [31]	Mcm2 участвует во всех этапах клеточного цикла; представленность – у не прогрессирующих форм 3,4%, при аденокарциноме до 28,4% [28]
ЦОГ-2 является ключевым ферментом в пути синтеза простагландинов, способствует канцерогенезу при ПБ. Повышенная экспрессия обнаруживается при прогрессировании от ПБ до АКП и связана с пролиферацией и снижением выживаемости [30, 31]	P53 . При наличии мутаций происходит его накопление, в том числе в ядре клеток. Представленность маркера меняется: 5% (отсутствие дисплазии); 10–20% (дисплазия низкого уровня), свыше 60% (дисплазия высокого уровня) и свыше 70% (наличие аденокарциномы) [29, 30]
	Ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) – это ядерный негистоновый белок, необходимый для синтеза ДНК. Является вспомогательным белком для ДНК-полимеразы α , которая повышается во время фазы G1/S клеточного цикла. Экспрессия PCNA может использоваться в качестве маркера, так как клетки пролиферируют в течение более длительного времени в фазе G1/S клеточного цикла. Играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот как компонент механизма репликации и репарации ДНК [10, 47]

Продолжение табл.

Пищевод Баррета	Аденокарцинома пищевода
	P27 ингибирует комплекс E/Cdk2, что препятствует началу стадии S клеточного цикла. Основные виды повреждения – гиперметилование, снижение гетерозиготности [28]
	EGFR является онкогеном, который кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы. Его неправильная регуляция связана с несколькими видами рака человека [31]
	TGFβ занимает центральное место в эпителиальном гомеостазе, регулируя пролиферацию и дифференцировку. В нормальных клетках одной из функций TGFβ является индуцируемая остановка клеточного цикла, и многие эпителиальные опухоли устойчивы к этому ответу. TGFβ участвует в эпителиально-мезенхимальном переходе в опухолевых клетках, особенно на инвазивных краях, это изменение фенотипа способствует инвазии и метастазированию. Экспрессия TGFβ повышена в АКП по сравнению с нормальным пищеводом и ПБ [31]
	МикроРНК (miRNAs, microRNA) – класс эндогенной и одноцепочечной РНК, является подсемейством небольшой некодирующей регуляторной РНК размером 18–22 нуклеотида, участвует в различных физиологических и патологических процессах, играет важную роль в онкогенезе посредством прямой или косвенной регуляции экспрессии различных онкогенов или опухолевых супрессоров [32]
	CYFRA 21-1 – один из структурных элементов клеток эпителия, формирующий их каркас (цитоскелет) и многочисленные белки-цитокератины (их разновидностей около 25); используется для диагностики некоторых раковых опухолей [33]
	Фибронектин 1 (FN1) является членом семейства гликопротеинов, расположенных на хромосоме 2q35. Сообщалось, что FN1 активируется во многих опухолях, и его экспрессия отрицательно связана с прогнозом и выживаемостью раковых пациентов [34]
	Лептин. Показано, что экспрессия лептина и его рецептора присутствует в культурах клеток некоторых видов рака пищевода, а добавление рекомбинантного лептина к данным клеточным линиям приводит к значимому дозозависимому повышению пролиферации клеток и подавлению апоптоза [35]
	Белок p21. Точная роль p21 в канцерогенезе до конца пока не установлена. Но при некоторых типах опухолей потеря p21 является признаком плохих шансов на выживание. Однако иногда его повышенная концентрация положительно коррелирует с агрессивностью опухоли и ее способностью к метастазированию. Это особенно относится к тем случаям, когда p21 накапливается в цитоплазме, а не в ядре клетки [22, 31]
	CDX2 – ген, который кодирует специфический транскрипционный фактор, его белок экспрессируется на ранних стадиях развития тонкого кишечника и может иметь значение в регулировании пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток тонкого кишечника. Он экспрессируется в ядрах эпителиальных клеток кишечника от двенадцатиперстной кишки до прямой кишки; в первичных и метастатических опухолях толстого кишечника, а также выявляется при кишечной метаплазии желудка и кишечном типе рака желудка; в нормальных эпителиальных клетках желудка он не встречается [28, 36]
	<i>Ангиогенез</i>
	VEGF (VEGFR) обеспечивает неореваскуляризацию метаплазированных тканей – одно из ранних событий, поддерживающих опухолевую прогрессию ПБ [37]
	VEGFR -1, -2. VEGFR-1 регулирует ангиогенез с помощью механизмов, которые включают захват лигандов, гомо- и гетеродимеризацию рецепторов. Его функция в ангиогенезе может включать в себя его связывающую лиганд внеклеточную область, действующую в качестве ловушки VEGF для модуляции функции VEGFR-2 (который, в свою очередь, является рецептором сосудистого эндотелиального роста). Исследование этих маркеров играет важную роль в создании соединений, нацеленных на подавление сосудистого роста в опухолях [37]
	<i>Апоптоз</i>
	P16. Основные виды повреждения: гиперметилование, снижение гетерозиготности, мутации, метилирование промотора. Снижение гетерозиготности отмечается у 75% пациентов с аденокарциномой [31]

Окончание табл.

Пищевод Баррета	Аденокарцинома пищевода
	Ядерный фактор каппа В (NF-κB) активируется при различных типах рака, является медиатором канцерогенеза, заставляя злокачественные опухолевые клетки избегать апоптоза с контрольной точки клеточного цикла. Показано, miRNAs и NF- κ B играют важную роль в развитии и прогрессировании опухоли [34]
Комплекс mTORC1 регулирует сигнальный путь, приводящий к активации аутофагии путем фосфорилирования и ингибирования киназной активности Unc-51-подобной киназы 1 (ULK1). После лишения питательных веществ репрессия mTORC1 ослабляется, и активный ULK1 образует комплекс с mAtg13, FIP200 (или RB1CC1) и Atg101, что приводит к активации аутофагии [38]	Аутофагия UVRAG – ген, связанный с устойчивостью к ультрафиолетовому излучению, является опухолевым супрессором, участвующим в аутофагии. UVRAG первоначально идентифицирован как BECN1-связывающий белок макроаутофагии и аутофагии, управляет клеточными процессами для поддержания гомеостаза и генетической стабильности, включая транспорт ER-Golgi, эндосомальную деградацию, репарацию ДНК и целостность centrosom. Следовательно, опухолевые клетки могут стремиться инактивировать UVRAG в некоторых контекстах, чтобы устранить важное препятствие для развития рака [15, 39, 45, 46]
ATG – ген, связанный с аутофагией. Белок ATG8 участвует в формировании аутофагосом, распознавании груза и рекрутировании в аутофагосомы. В клетках человека экспрессируются не менее семи гомологов ATG8 (ATG8 млекопитающих, mATG8). Они обычно делятся на два подсемейства белков GABARAP (белка, ассоциированного с рецептором гамма-аминомасляной кислоты типа A), включая GABARAP/L1/L2, а также LC3, который содержит LC3A (a, b)/B/C [14, 41–43]	
ULK1 рекрутируется в комплекс Beclin-1-ATG14L-VPS34 через взаимодействие с ATG14L. Беклин-1 активируется фосфорилированием ULK1, активность PI3 киназы VPS34 стимулирует продукцию PtdIns P, необходимую для образования и (или) созревания аутофагосом [37, 38, 40]	
Липидкиназа VPS34 является важным медиатором многих аспектов внутриклеточного транспорта посредством образования фосфоинозитид-3-фосфата на мембранах [40, 44]	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализа литературы показал, что исследования в области этиологии, патогенеза ПБ и АКП, а также верификации данных патологических состояний, прогноза и выбора методов лечения остаются незавершенными. Прослеживается ситуация несвоевременной выявляемости и, соответственно, позднего начала лечения ПБ, в связи с чем повышается риск развития АКП. Отмечен довольно высокий риск развития АКП на фоне ПБ, что открывает перед нами новые возможности в диагностике и лечении данных патологических состояний. С нашей точки зрения, наиболее актуальными остаются вопросы детального изучения маркеров пролиферации, апоптоза, аутофагии и ангиогенеза, выбор наиболее значимых из них с целью ранней диагностики патологии пищевода и использование маркеров в качестве возможной иммунобиологической терапии пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Следовательно, изучение данной проблемы не теряет своей актуальности и требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахлюева О.Г. Клинико-диагностические критерии пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. *Бюлле-*

тень медицинских интернет-конференций. 2013; 3 (3): 517–519.

- Ahmad J., Arthur K., Maxwell P., Kennedy A., Johnston B.T., Murray L., McManus D.T. A cross sectional study of p504s, CD133, and Twist expression in the esophageal metaplasia dysplasia adenocarcinoma sequence. *Dis. Esophagus.* 2015; 28 (3): 276–282. DOI: 10.1111/dote.12181.
- Пирогов С.С., Карселадзе А.И. Молекулярно-генетические исследования в диагностике и оценке неопластической прогрессии пищевода Барретта (обзор). *Сибирский онкологический журнал.* 2008; 1: 85–94.
- Тер-Ованесов М.Д. Пищевод Барретта: этиология, патогенез, современные подходы к лечению (обзор). *Медицинский альманах.* 2011; 5: 41–48.
- Zali M.R., Zadeh-Esmaeel M.M., Rezaei-Tavirani M., Tabatabaei S.E., Ahmadi A.N. Barrett's esophagus transits to a cancer condition via potential biomarkers. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018; 11 (Suppl. 1): S80–S84.
- Коломацкая П.Б. Пищевод Барретта. Эпидемиология, экология, патогенез, морфологическая характеристика, возможности эндоскопической диагностики. Литературный обзор. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.* 2011; 11 (4): 212–229.
- Wu J., Ding J., Yang J., Guo X., Zheng Y. MicroRNA roles in the nuclear factor kappa B signaling pathway in cancer. *Front. Immunol.* 2018; 9: 546. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00546.
- Reid B.J., Li X., Galipeau P.C., Vaughan T.L. Barrett's

- oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat. Rev. Cancer*. 2010; 10 (2): 87–101. DOI: 10.1038/nrc2773.
9. Götzel K., Chemnitzer O., Maurer L., Dietrich A., Eichfeld U., Lyros O., Moulla Y., Niebisch S., Mehdorn M., Jansen-Winkel B., Vieth M., Hoffmeister A., Gockel I., Thieme R. In-depth characterization of the Wnt-signaling/ β -catenin pathway in an in vitro model of Barrett's sequence. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19 (1): 38. DOI: 10.1186/s12876-019-0957-5.
 10. Hashimoto N. Expression of COX2 and p53 in rat esophageal cancer induced by reflux of duodenal contents. *ISRN Gastroenterol*. 2012; 2012: 914824. DOI: 10.5402/2012/914824.
 11. Dzinic S.H., Mahdi Z., Bernardo M.M., Vranic S., Beydoun H., Nahra N., Alijagic A., Harajli D., Pang A., Saliganan D.M., Rahman A.M., Skenderi F., Hasanbegovic B., Dyson G., Beydoun R., Sheng S. Maspin differential expression patterns as a potential marker for targeted screening of esophageal adenocarcinoma/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215089. DOI: 10.1371/journal.pone.0215089.
 12. Zhou Z., Lu H., Zhu S., Goma A., Chen Z., Yan J., Washington K., El-Rifai W., Dang C., Peng D. Activation of EGFR-DNA-PKcs pathway by IGFBP2 protects esophageal adenocarcinoma cells from acidic bile salts-induced DNA damage. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2019; 38 (1): 13. DOI: 10.1186/s13046-018-1021-y.
 13. Goodarzi M., Correa A.M., Ajani J.A., Swisher S.G., Hofstetter W.L., Guha S., Deavers M.T., Rashid A., Maru D.M. Anti-phosphorylated histone H3 expression in Barrett's esophagus, low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, and adenocarcinoma. *Mod. Pathol*. 2009; 22 (12): 1612–1621. DOI: 10.1038/modpathol.2009.133.
 14. Gan W., Zhang C., Siu K.Y., Satoh A., Tanner J.A., Yu S. ULK1 phosphorylates Sec23A and mediates autophagy-induced inhibition of ER-to-Golgi traffic. *BMC Cell Biol*. 2017; 18 (1): 22. DOI: 10.1186/s12860-017-0138-8.
 15. Keown J.R., Black M.M., Ferron A., Yap M., Barnett M.J., Pearce F.G., Stoye J.P., Goldstone D.C. A helical LC3-interacting region mediates the interaction between the retroviral restriction factor Trim5 α and mammalian autophagy-related ATG8 proteins. *J. Biol. Chem*. 2018; 293 (47): 18378–18386. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004202.
 16. Li S., Jang G.B., Quach C., Liang C. Darkening with UVRAG. *Autophagy*. 2019; 15 (2): 366–367. DOI: 10.1080/15548627.2018.1522911.
 17. Agarwal A., Polineni R., Hussein Z., Vigoda I., Bhagat T.D., Bhattacharyya S., Maitra A., Verma A. Role of epigenetic alterations in the pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2012; 5 (5): 382–396.
 18. Kaz A.M., Grady W.M., Stachler M.D., Bass A.J. Genetic and epigenetic alterations in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2015; 44 (2): 473–489. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.02.015.
 19. Luebeck E.G., Curtius K., Hazelton W.D., Maden S., Yu M., Thota P.N., Patil D.T., Chak A., Willis J.E., Grady W.M. Identification of a key role of widespread epigenetic drift in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Clin. Epigenetics*. 2017; 9 (1): 113. DOI: 10.1186/s13148-017-0409-4.
 20. Nieto T., Tomlinson C.L., Dretzke J., Bayliss S., Price M.J., Dilworth M., Beggs A.D., Tucker O. A systematic review of epigenetic biomarkers in progression from non-dysplastic Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *BMJ Open*. 2018; 8 (6): e020427. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020427.
 21. Butt M.A., Pye H., Haidry R.J., Oukrif D., Khan S.U., Puccio I., Gandy M., Reinert H.W., Bloom E., Rashid M., Yahioğlu G., Deonarain M.P., Hamoudi R., Rodriguez-Justo M., Novelli M.R., Lovat L.B. Upregulation of mucin glycoprotein MUC1 in the progression to esophageal adenocarcinoma and therapeutic potential with a targeted photoactive antibody-drug conjugate. *Oncotarget*. 2017; 8 (15): 25080–25096. DOI: 10.18632/oncotarget.15340.
 22. Sobocki M., Mrouj K., Camasses A., Parisi N., Nicolas E., Llères D., Gerbe F., Prieto S., Krasinska L., David A., Eguren M., Birling M.C., Urbach S., Hem S., Déjardin J., Malumbres M., Jay P., Dulic V., Lafontaine D.L.J., Feil R., Fisher D. The cell proliferation antigen Ki-67 organizes heterochromatin. *Elife*. 2016; 5: e13722. DOI: 10.7554/eLife.13722.
 23. Sun X., Bizhanova A., Matheson T.D., Yu J., Zhu L.J., Kaufman P.D. Ki-67 contributes to normal cell cycle progression and inactive X heterochromatin in p21 checkpoint-proficient human cells. *Mol. Cell. Biol*. 2017; 37 (17): e00569-16. DOI: 10.1128/MCB.00569-16.
 24. Roy J., Putt K.S., Coppola D., Leon M.E., Khalil F.K., Centeno B.A., Clark N., Stark V.E., Morse D.L., Low P.S. Assessment of cholecystokinin 2 receptor (CCK2R) in neoplastic tissue. *Oncotarget*. 2016; 7 (12): 14605–14615. DOI: 10.18632/oncotarget.7522.
 25. Jin E.H., Lee S.I., Kim J., Seo E.Y., Lee S.Y., Hur G.M., Shin S., Hong J.H. Association between promoter polymorphisms of TFF1, TFF2, and TFF3 and the risk of gastric and diffuse gastric cancers in a Korean population. *J. Korean Med. Sci*. 2015; 30 (8): 1035–1041. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.8.1035.
 26. Grzanka D., Kowalczyk A.E., Izdebska M., Klimaszewska-Wisniewska A., Gagat M. The interactions between SATB1 and F-actin are important for mechanisms of active cell death. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2015; 53 (2): 152–161. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0018.
 27. Sunkara K.P., Gupta G., Hansbro P.M., Dua K., Bebawy M. Functional relevance of SATB1 in immune regulation and tumorigenesis. *Biomed. Pharmacother*. 2018; 104: 87–93. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.045.
 28. Wang S., Zeng J., Xiao R., Xu G., Liu G., Xiong D., Ye Y., Chen B., Wang H., Luo Q., Huang Z. Poor prognosis and SATB1 overexpression in solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 1471–1478. DOI: 10.2147/CMAR.S165497.
 29. Grady W.M., Yu M. Molecular evolution of metaplasia to adenocarcinoma in the esophagus. *Dig. Dis. Sci*. 2018; 63 (8): 2059–2069. DOI: 10.1007/s10620-018-5090-8.
 30. Duits L.C., Lao-Sirieix P., Wolf W.A., O'Donovan M., Galeano-Dalmau N., Meijer S.L., Offerhaus G.J.A., Redman J., Crawte J., Zeki S., Pouw R.E., Chak A., Shaheen N.J., Bergman J.J.G.H.M., Fitzgerald R.C. A biomarker panel predicts progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Dis. Esophagus*. 2018; 32 (1): 102. DOI: 10.1093/dote/doy102.

31. Hashimoto N. Expression of COX2 and p53 in rat esophageal cancer induced by reflux of duodenal contents. *ISRN Gastroenterol.* 2012; 2012: 914824. DOI: 10.5402/2012/914824.
32. Clemons N.J., Phillips W.A., Lord R.V. Signaling pathways in the molecular pathogenesis of adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer Biol. Ther.* 2013; 14 (9): 782–795. DOI: 10.4161/cbt.25362.
33. Wu J., Ding J., Yang J., Guo X., Zheng Y. MicroRNA roles in the nuclear factor kappa B signaling pathway in cancer. *Front. Immunol.* 2018; 9: 546. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00546.
34. Gauthé M., Richard-Molard M., Rigault E., Buecher B., Mariani P., Bellet D., Cacheux W., Lièvre A. Prognostic value of serum CYFRA 21-1 in patients with anal canal squamous cell carcinoma treated with radio (chemo) therapy. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 417. DOI: 10.1186/s12885-018-4335-4.
35. Wang J., Deng L., Huang J., Cai R., Zhu X., Liu F., Wang Q., Zhang J., Zheng Y. High expression of Fibronectin 1 suppresses apoptosis through the NF- κ B pathway and is associated with migration in nasopharyngeal carcinoma. *Am. J. Transl. Res.* 2017; 9 (10): 4502–4511.
36. Howard J.M., Pidgeon G.P., Reynolds J.V. Лептин и злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта. *Ожирение и метаболизм.* 2011; 8 (2): 69–70.
37. Johnson D.R., Abdelbaqui M., Tahmasbi M., Mayer Z., Lee H.W., Malafa M.P., Coppola D. CDX2 protein expression compared to alcian blue staining in the evaluation of esophageal intestinal metaplasia. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (9): 2770–2776. DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2770.
38. Rahimi N. VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy. *Front. Biosci.* 2006; 11: 818–829. DOI: 10.2741/1839.
39. Nieto T., Tomlinson C.L., Dretzke J., Bayliss S., Price M.J., Dilworth M., Beggs A.D., Tucker O. A systematic review of epigenetic biomarkers in progression from non-dysplastic Barrett's oesophagus to oesophageal adenocarcinoma. *BMJ Open.* 2018; 8 (6): e020427. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020427.
40. Yang Y., He S., Wang Q., Li F., Kwak M.J., Chen S., O'Connell D., Zhang T., Pirooz S.D., Jeon Y.H., Chimgé N.O., Frenkel B., Choi Y., Aldrovandi G.M., Oh B.H., Yuan Z., Liang C. Autophagic UVRAG promotes UV-induced photolesion repair by activation of the CRL4DDB2 E3 ligase. *Mol. Cell.* 2016; 62 (4): 507–519. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.04.014.
41. Gan W., Zhang C., Siu K.Y., Satoh A., Tanner J.A., Yu S. ULK1 phosphorylates Sec23A and mediates autophagy-induced inhibition of ER-to-Golgi traffic. *BMC Cell Biol.* 2017; 18 (1): 22. DOI: 10.1186/s12860-017-0138-8.
42. Jeon P., Park J.H., Jun Y.W., Lee Y.K., Jang D.J., Lee J.A. Development of GABARAP family protein-sensitive LIR-based probes for neuronal autophagy. *Mol. Brain.* 2019; 12 (1): 33. DOI: 10.1186/s13041-019-0458-z.
43. Kauffman K.J., Yu S., Jin J., Mugo B., Nguyen N., O'Brien A., Nag S., Lystad A.H., Melia T.J. Delipidation of mammalian Atg8-family proteins by each of the four ATG4 proteases. *Autophagy.* 2018; 14 (6): 992–1010. DOI: 10.1080/15548627.2018.1437341.
44. Simons I.M., Mohrlüder J., Feederle R., Kremmer E., Zobel T., Dobner J., Bleffert N., Hoffmann S., Willbold D. The highly GABARAP specific rat monoclonal antibody 8H5 visualizes GABARAP in immunofluorescence imaging at endogenous levels. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 526. DOI: 10.1038/s41598-018-36717-1.
45. Pyo K.E., Kim C.R., Lee M., Kim J.S., Kim K.I., Baek S.H. ULK1 O-GlcNAcylation is crucial for activating VPS34 via ATG14L during autophagy initiation. *Cell Rep.* 2018; 25 (10): 2878–2890. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.042.
46. He S., Liang C. Frameshift mutation of UVRAG: Switching a tumor suppressor to an oncogene in colorectal cancer. *Autophagy.* 2015; 11 (10): 1939–1940. DOI: 10.1080/15548627.2015.1086523.
47. Kimos M.C., Wang S., Borkowski A., Yang G.Y., Yang C.S., Perry K., Oлару A., Deacu E., Sterian A., Cottrell J., Papadimitriou J., Sisodia L., Selaru F.M., Mori Y., Xu Y., Yin J., Abraham J.M., Meltzer S.J. Esophagin and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) are biomarkers of human esophageal neoplastic progression. *Int. J. Cancer.* 2004; 111 (3): 415–417. DOI: 10.1002/ijc.20267.

Сведения об авторах

Петенёва Елена Сергеевна, врач-терапевт, пульмонолог, ФСНКЦ, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-1103-7848.

Салмина Алла Борисовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-4012-6348.

Бердников Сергей Иванович, врач-эндоскопист, ФСНКЦ, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-9196-589X.

Салмин Владимир Валерьевич, д-р физ.-мат. наук, зав. кафедрой медицинской и биологической физики, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-4441-9025.

Абрамов Владислав Геннадьевич, врач-невролог, зав. отделом организации клинических исследований, разработки и внедрения инновационных неврологических технологий, ФСНКЦ, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-4902-589X.

Медведева Надежда Николаевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии и гистологии человека, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-7757-6628.

Семичев Евгений Васильевич, д-р мед. наук, рук. научного отдела, врач-эндоскопист, ФСНКЦ, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-2386-5798.

(✉) **Петенёва Елена Сергеевна**, e-mail: lenchik-dok@mail.ru.

Поступила в редакцию 25.10.2019

Подписана в печать 30.04.2020