

Е.В. Киселева¹, Ф.С. Нефедьев¹, А.А. Захаренко¹, М.И. Зарайский^{1,2}

Модель прогнозирования колоректального рака, основанная на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Разработка новых подходов к скринингу колоректального рака (КРР), в том числе основанных на таких молекулярно-генетических методах как оценка экспрессии микроРНК, является актуальной клинической задачей.

Цель исследования. Предложить алгоритм прогнозирования КРР, основанный на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме.

Материалы и методы. Уровни экспрессии микроРНК-21 в образцах плазмы крови и слюны, полученные у 65 пациентов с выявленным раком толстой кишки (группа КРР) и 66 здоровых добровольцев (группа контроль), были измерены методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) и выражены в условных единицах экспрессии (УЕ). Произведен корреляционный анализ уровней экспрессии микроРНК-21 в плазме (П-миРНК-21) и слюне (С-миРНК-21) с полом, возрастом, локализацией и стадией процесса. Для выявления предикторов КРР применяли однофакторный анализ. На основе комбинации ведущих факторов выполнено формирование рискованных классов с последующим построением дерева решений, а для анализа качества смоделированного дерева-решения и модели прогнозирования КРР использовался ROC-анализ. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05.

Результаты. Уровень экспрессии С-миРНК-21 ($9,67 \pm 18,52$ УЕ) и П-миРНК-21 ($3,71 \pm 7,38$ УЕ) в группе КРР был выше, чем в группе контроля ($p < 0,0001$ и $p = 0,0089$ соответственно). С-миРНК-21 коррелировала с П-миРНК-21 ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Корреляции экспрессии микроРНК-21 с полом, возрастом, локализацией процесса и стадией заболевания получено не было. Предикторами наличия КРР при однофакторном анализе стали: С-миРНК-21 > 2 УЕ [ОР (ДИ): 2,51 (1,76; 3,58)], П-миРНК-21 $> 1,6$ УЕ [ОР (ДИ): 2,41 (1,75; 3,31)], возраст > 61 год [ОР (ДИ): 2,65 (1,67; 4,21)], высокий уровень ракового

эмбрионального антигена (РЭА) [ОР (ДИ): 2,4 (1,93; 2,99)], высокий уровень СА-19.9 [ОР (ДИ): 2,27 (1,85; 2,78)]. Чувствительность и специфичность П-миРНК-21 $> 1,6$ УЕ и С-миРНК-21 > 2 УЕ в качестве маркеров КРР составили 52 и 89 и 61% и 83% соответственно. Предложен алгоритм диагностики КРР в виде модели дерева решений на основе С-миРНК-21, П-миРНК-21 и возраста, обладающей высокими чувствительностью (88,7%) и специфичностью (76,6%) при AuROC 0,86.

Заключение. Оценка экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме может быть подходящим неинвазивным биомаркером для диагностики КРР.

Ключевые слова: молекулярная диагностика, микроРНК-21, плазма крови, слюна, полимеразная цепная реакция в реальном времени (ОТ-ПЦР), колоректальный рак (КРР)

Введение

Несмотря на развитие медицинских технологий и разработанные методы диагностики, колоректальный рак (КРР) остается одной из серьезных проблем в онкологии, занимая ведущие позиции по показателям заболеваемости и смертности. За последние десятилетия число больных с КРР прогрессивно увеличивается. В мире ежегодно регистрируется более 1,2 млн. первичных случаев КРР и 700 тыс. летальных исходов [1].

В России опухоли толстой кишки в структуре общей онкологической заболеваемости до сих пор удерживают третье место после рака легких и желудка у мужчин и второе место после рака молочной железы у женщин [2].

Пятилетняя выживаемость при КРР приблизительно равна 50–60% [3], на ранних стадиях заболевания этот показатель значительно выше (75–90%) [4]. Таким образом, раннее выявление КРР имеет большое значение.

В настоящее время золотым стандартом диагностики КРР является фиброколоноскопия. Но

вследствие своего инвазивного характера, риска осложнений и высокой себестоимости, данное исследование не может широко использоваться в профилактических целях для массовых обследований [5].

Используемые в настоящее время менее инвазивные методы диагностики, такие как анализ кала на скрытую кровь (FOBТ) [6] и скрининг на онкомаркеры (раковоэмбриональный антиген (РЭА)+СА-19.9) обладают низкой чувствительностью (РЭА+СА-19.9: 49,46%, FOBТ: 50–80%) и специфичностью (РЭА+СА-19.9: 78%, FOBТ: 85–97%) [7, 8].

Таким образом, поиск новых, надежных и неинвазивных маркеров, пригодных для ранней диагностики КРР, которые бы позволяли выявить заболевание с высокой чувствительностью и специфичностью, является актуальной задачей.

В последнее время появилось большое количество исследований, посвященных роли малых, не кодирующих белок молекул РНК (микроРНК) в канцерогенезе. Семейство генов микроРНК насчитывает немногим более 1% от всего генома человека, но регулирует экспрессию почти трети всех генов на посттранскрипционном уровне, при этом являясь наиболее консервативным по последовательностям и механизмам экспрессии [9]. В процессах канцерогенеза опухолей толстой кишки описано как усиление, так и подавление или полное прекращение экспрессии различных микроРНК [10].

МикроРНК-21 — одна из таких микроРНК, экспрессия которой при КРР повышена [11]. Кроме того, экспрессия микроРНК-21, активируемая в тканях колоректальной опухоли, увеличивается при ее прогрессировании и связана с плохой выживаемостью и ответом на химиотерапию [12]. Учитывая тот факт, что опухоль-специфичные микроРНК присутствуют за пределами новообразования, в различных биологических жидкостях больного, где они беспрецедентно стабильны и могут определяться в следовых концентрациях с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), наше внимание привлекли слюна и плазма крови, как наиболее простые в получении и не требующие специальной подготовки для забора среды [13].

Цель исследования — предложить алгоритм прогнозирования КРР, основанный на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России № 185 от 30.05. 2016 г.

В исследование были включены 65 пациентов с КРР и 66 здоровых добровольцев, проходившие обследова-

ние и лечение в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Критериями включения в исследование были: а) отсутствие хирургического вмешательства по поводу онкологической патологии, химиотерапии и лучевой терапии в анамнезе; б) отсутствие любых острых воспалительных заболеваний и гематологической патологии; в) отсутствие метаболических нарушений.

Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Всем пациентам производился забор крови на определение онкомаркеров, таких как РЭА, СА-19-9 и СА-125, забор плазмы крови и слюны для определения экспрессии микроРНК-21, а также выполнялась фиброколоноскопия, как метод диагностики КРР.

Исследование относительной экспрессии генов микроРНК в слюне (С-миРНК-21) и плазме крови (П-миРНК-21) проводили по полуколичественному протоколу, описанному нашей группой ранее [14, 15], а полученный результат выражали в условных единицах экспрессии (УЕ).

Для описания числовых шкал использовались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm S$). Сравнения двух групп по числовым переменным проводились с помощью непараметрического метода Манна—Уитни. Статистическая значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определялась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона. Анализ взаимосвязей проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для выявления предикторов КРР применяли однофакторный анализ. С целью моделирования бинарных целевых показателей использовались деревья классификации, а для анализа качества полученной прогностической модели использовался ROC-анализ. Порог статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SASJMP [16].

Результаты исследования

Достоверных различий по полу в двух группах выявлено не было, однако, отмечалось статистическое различие по возрасту в группе «КРР» в сравнении с группой «Контроль». Клинико-демографические показатели представлены в табл. 1. Так же отмечалось повышение уровня С-миРНК21 на начальных стадиях заболевания (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографические показатели

Показатель	КРР (n=65)	Контроль (n=66)	p
Пол: ж/м (n/n)	34/31	25/41	p=0,2563
Возраст, лет (M±S)	66±12	53±17	P<0,0001
РЭА>N, %	27,69%	0%	<0,0001
СА-19.9>N, %	20%	0%	0,0001
СА-125>N, %	6,15%	9,09%	0,5268
С-миРНК-21 (УЕ)(M±S)	9,67±18,52	1,30±2,45	<0,0001
П-миРНК-21 (УЕ) (M±S)	3,71±7,38	0,84±0,64	0,0089

Примечания. С-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме; КРР — колоректальный рак; РЭА — раковоэмбриональный антиген.

Таблица 2. Экспрессия микроРНК-21 в слюне и плазме в зависимости от стадии заболевания

Стадия	0 (n=4)	I (n=7)	II (n=14)	III (n=26)	IV (n=14)	p
Уровень микроРНК						
С-миРНК-21 (УЕ) (M±S)	43,86±62,93	11,26±11,63	5,31±8,77	6,84±8,40	8,72±10,10	0,0968
П-миРНК-21 (УЕ) (M±S)	2,94±2,99	6,15±7,53	2,37±2,50	4,69±10,61	2,25±2,75	0,8925

Примечания. С-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме.

Таблица 3. Корреляционный анализ микроРНК-21 в слюне и плазме и некоторых клинических показателей в группе КРР

Показатель	Возраст, лет	Локализация	Стадия	С-миРНК-21 (УЕ)	П-миРНК-21 (УЕ)
Возраст, лет	1	-0,04	0,06	-0,03	-0,15
Локализация	-0,04	1	0,16	-0,24	-0,03
Стадия	0,06	0,16	1	-0,06	-0,11
С-миРНК-21 (УЕ)	-0,03	-0,24	-0,06	1	0,31*
П-миРНК-21 (УЕ)	-0,15	-0,03	-0,11	0,31*	1

Примечания. С-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме. * Статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$.

Для выявления наличия связей между повышением уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме и другими клинико-патологическими характеристиками больных КРР был выполнен корреляционный анализ (табл. 3). Результаты этого корреляционного анализа определили связь С-миРНК-21 с П-миРНК-21.

Для выделения наиболее значимых предикторов наличия КРР был выполнен однофакторный анализ (табл. 4). Чувствительность и специфичность П-миРНК-21 $> 1,6$ УЕ и С-миРНК-21 > 2 УЕ в качестве маркеров КРР составили 52 и 89 и 61 и 83% соответственно.

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа

Предиктор	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень p
С-миРНК-21 $\geq 2,0$ УЕ	2,51 (1,76; 3,58)	$< 0,0001$
П-миРНК-21 $\geq 1,6$ УЕ	2,41 (1,75; 3,31)	$< 0,0001$
Возраст, лет $\geq 61,0$	2,65 (1,67; 4,21)	$< 0,0001$
РЭА $> N$	2,4 (1,93; 2,99)	$< 0,0001$
СА-19.9 $> N$	2,27 (1,85; 2,78)	0,0001

Примечания. С-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме; РЭА — раково-эмбриональный антиген.

С целью быстрой оценки прогноза в клинической практике была построена диаграмма дерева решений с помощью комбинации влияющих факторов с последующим ранжированием классов по уровню риска (рис. 1). Всего с помощью дерева решений было выделено 4 рискованных класса. Наиболее высокий риск наличия КРР наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «С-миРНК-21 (УЕ)

$\geq 2,0$ » и «П-миРНК-21 (УЕ) $\geq 2,6$ ». Наименьший уровень риска наличия КРР наблюдается для следующей комбинации факторов: «С-миРНК-21 (УЕ) $< 2,0$ » и «Возраст, лет $< 62,0$ ». Прогностическая ценность построенной диаграммы принятия решений была проверена с помощью ROC-анализа — площадь под кривой (AuROC) составила 0,86 (рис. 2).

Обсуждение

МикроРНК-21 — это онкогенная микроРНК, которая регулирует экспрессию нескольких связанных с раком генов-мишеней, таких как *PTEN*, *TPM1* и *PDCD*. Ее сверхэкспрессия была показана в различных опухолях человека. Кроме того, экспрессия микроРНК-21, активируемая в тканях колоректальной опухоли, увеличивается при ее прогрессировании и связана с плохой выживаемостью и ответом на химиотерапию [12]. Однако изучение экспрессии микроРНК-21 в слюне ограничено. В литературе нам встретились публикации, изучающие экспрессию микроРНК-21 в слюне лишь при раннем раке пищевода [17], тогда как исследований, направленных на изучение экспрессии этого биомаркера в слюне при КРР — нет. За исключением пилотного исследования, выполненного нашей группой в 2017 г. [14].

В настоящем исследовании были проанализированы уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне и в плазме у пациентов с КРР и у здоровых добровольцев. Выявлено повышение уровня экспрессии микроРНК-21 в группе пациентов с КРР по сравнению с группой здоровых добровольцев, как и было продемонстрировано нами ранее [14].

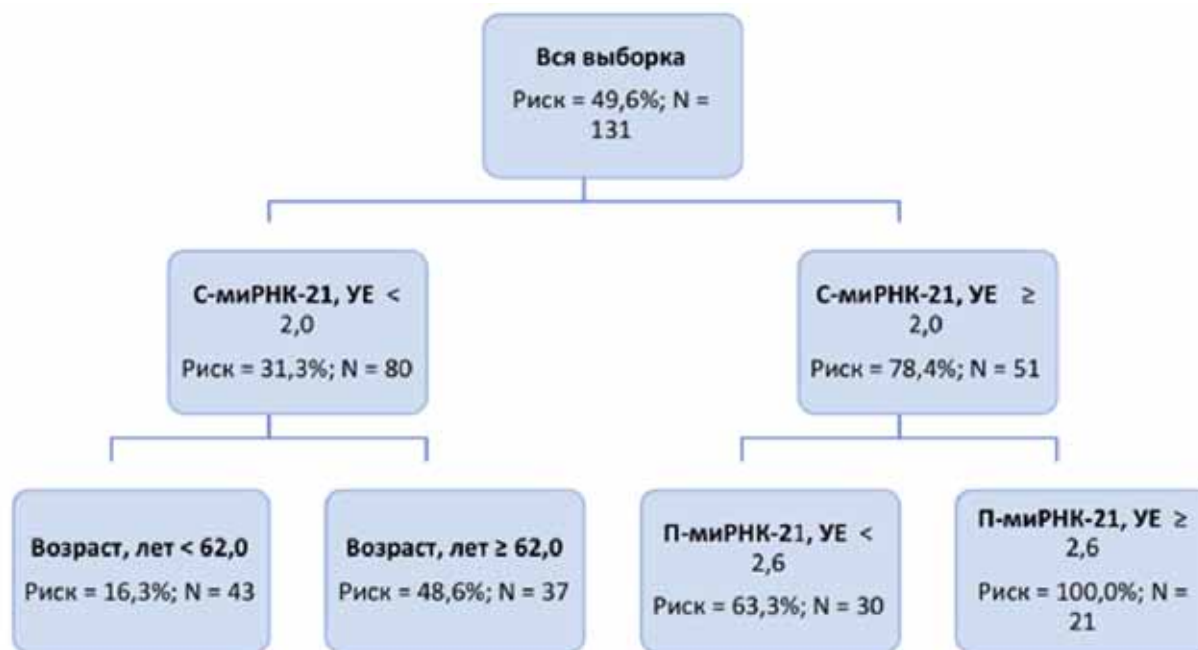


Рис. 1. Диаграмма дерева решений для показателя КРР на основе комбинации 3-х влияющих факторов. С-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме

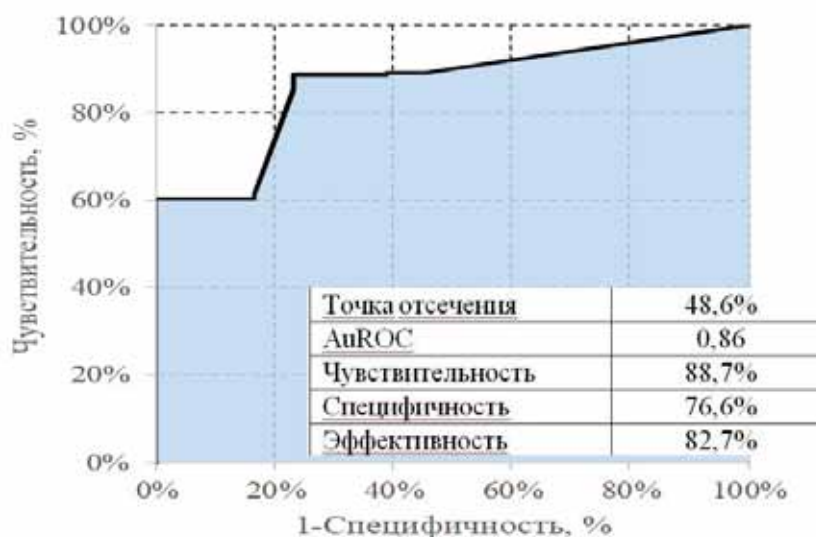


Рис. 2. ROC-кривая для дерева решений

В исследуемой группе пациентов с КРР корреляции экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме с возрастом и полом отмечено не было. В этой связи отличия по возрасту между контрольной группой и исследуемой группой мало существенны для общей оценки исследуемого маркера. Но отмечалась умеренная положительная корреляция между показателями экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме в группе КРР, что нам представляется закономерным.

Интересно, что уровень экспрессии микроРНК-21 не коррелировал со стадией заболевания (см. табл. 3). Это можно объяснить тем, что участие микроРНК-21 в онкогенезе имеет, скорее всего, качественную роль.

По результатам однофакторного анализа можно сделать вывод, что ключевыми статистически значимыми предикторами развития КРР являются повышение экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме, возраст старше 61 лет наряду с повышением уровня РЭА и СА-19.9. Прогностическое значение в отношении КРР таких факторов как возраст, РЭА, СА-19.9 хорошо известно [18]. Последние годы роль микроРНК-21 в плазме в качестве предиктора КРР также была показана в ряде исследований [19, 20]. В то же время, прогностическое значение экспрессии микроРНК в слюне нами продемонстрировано в представляемом исследовании впервые. Чувствительность и специфичность С-миРНК-21 представляются

достаточными для применения этого метода в качестве скрининга КРР в клинической практике. Безусловно, что С-миРНК-21 является перспективным маркером для предикции КРР, в первую очередь, в связи с неивазивностью методики. Требуется дальнейшие популяционные исследования для валидации этого маркера в качестве скринингового метода диагностики КРР.

На основании трех легко определяемых маркеров — возраста, П-миРНК-21 и С-миРНК-21 — нами предложена модель дерева решений в качестве доступного и быстрого инструмента выявления КРР в клинической практике (см. рис. 1), обладающая высокими чувствительностью и специфичностью (см. рис. 2). Дальнейшие исследования необходимы для валидации предложенной модели, в том числе для ранней диагностики КРР.

Заключение

Исследование экспрессии С-миРНК-21 ввиду доступности биоматериала, является перспективным в ранней диагностике КРР. Модель прогнозирования КРР, учитывающая экспрессию микроРНК-21 в слюне и плазме, может быть применена в клинической практике для пациентов старше 60 лет.

Вклад авторов:

Киселева Е.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Нефедьев Ф.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Захаренко А.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Зарайский М.И. — обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition, 2015.
- Злокачественные заболевания в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2016 [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)] / Ed. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. M.: MNIOL im. P.A. Gercena — The MNIOL. P.A. Herzen — branch fgbu «NERC» Ministry of health of Russia, 2016 (In Russ.).]
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data // Lancet Oncol. 2007;8:784-796. doi:10.1016/S1470-2045(07)70246-2
- Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery // Gut. 2005;54:268-273.
- Mandel JS, Smith R. Principles of Cancer Screening. Cancer. Principles & Practice of Oncology / Eds. V.T. De Vita, Jr.S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:659-676.
- Bretthauer M. Colorectal cancer screening // J Intern Med. 2011;270:87-98. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02399
- Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force // JAMA. 2016;315:2595-2609. doi:10.1001/jama.2016.6828
- Ransohoff DF, Sox HC. Clinical Practice Guidelines for Colorectal Cancer Screening: New Recommendations and New Challenges // JAMA. 2016;315:2529-2531.
- Tang JT, Fang JY. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer // Mini Rev Med Chem. 2009;9:921-6.
- Fukushima Y, Linuma H, Tsukamoto M et al. Clinical significance of microRNA-21 as biomarker in each Dukes' stage of colorectal cancer // Oncol Rep. 2015;33(2):573-82. doi:10.3892/or.2014.3614
- Biscaglia G, Panza A, Gentile A.M et al. Role of microRNA in the pathogenesis of colorectal cancer: possible involvement of miRNA-143 and miRNA-21. Abstracts // Digestive and Liver Disease. 2009;41S:S1-S167.
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008;105(30):10513-10518. doi:10.1073/pnas.0804549105
- Xia X, Yang B, Zhai X et al. Prognostic Role of microRNA-21 in Colorectal Cancer [Electronic resource] // Journal Information. Plos One [Official website]. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080426> (accessed: 10.05.2015).
- Sazanov AA, Kiselyova EV, Zakharenko AA et al. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients // J Appl Genet. 2017;58(2):231-237. doi:10.1007/s13353-016-0379-9
- Seliverstov RYu et al. MicroRNA in monitoring of the evolution of glial cerebral tumors // Sib. onkol. ž. 2020;19(3):47-53. doi:10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53
- Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002 [Rebrova O. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. M.: MediaSphere, 2002 (In Russ.).]
- Ye M, Ye P, Zhang W et al. Diagnostic values of salivary versus and plasma microRNA-21 for early esophageal cancer // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2014;34(6):885-9.

18. Stikma J, Grootendorst DC, van der Linden PW. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer // Clin Colorectal Cancer. 2014;13(4):239-44. doi:10.1016/j.clcc.2014.09.004
19. Kanaan Z, Rai SN, Eichenberger MR et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer // Ann Surg. 2012;256:544-551.
20. Wang Y, Gao X, Wei F et al. Diagnostic and prognostic value of circulating miR-21 for cancer: a systematic review and meta-analysis // Gene. 2014;533:389-397.

Поступила в редакцию 05.03.2022 г.

*E.V. Kiseleva¹, F.S. Nefedev¹, A.A. Zakharenko¹,
M.I. Zaraiski^{1,2}*

A model for predicting colorectal cancer (CRC) based on determining the expression level of miRNA-21 in saliva and plasma

- ¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation
- ² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation

Introduction. The development of new approaches to screening colorectal cancer (CRC), including those based on such molecular genetic methods as the assessment of microRNA(miRNA) expression, is an urgent clinical task. Purpose of the study. The study was aimed at development of a model for CRC prediction based on the miRNA-21 expression level in saliva and plasma.

Materials and Methods. The miRNA-21 expression levels in plasma (P-miRNA-21) and saliva(S-miRNA-21) samples obtained from 65 patients with diagnosed colon cancer (CRC group) and 66 healthy volunteers were measured by reverse transcription polymerase chain reaction and expressed in conventional expression units (CU). Correlation analysis of the levels of miRNA-21 expression in plasma and saliva with gender, age, localization and stage of the process was performed. Univariate analysis was used to identify CRC predictors. Based on a combination of leading factors, risk classes were formed with the subsequent construction of a decision tree. ROC analysis was used to estimate the quality of the simulated decision tree and the CRR predicting model. The level of statistical significance was fixed at 0.05.

Results. The P-miRNA-21 (3.71 ± 7.38 CU) and S-miRNA-21 (9.67 ± 18.52 CU) in CRC patients was higher than in healthy control ($p=0.0089$ and $p<0.0001$, respectively). The sensitivity and specificity of P-miRNA-21 >1.6 CU and S-miRNA-21 >2 CU as CRC markers were 52% and 89% and 61% and 83%, respectively. No correlation of P-miRNA-21 or S-miRNA-21 with gender, age, process localization and disease stage was found. In univariate analysis the predictors of CRC were: S-miRNA-21 >2 CU (Relative risk (CI), RR [CI]: 2.51 (1.76; 3.58)], P-miRNA-21 >1.6 CU [RR (CI): 2.41 (1.75; 3.31)], age >61 years [RR (CI): 2.65 (1.67; 4.21)], high level of cancer embryonic antigen (CEA) [RR (CI): 2.4 (1.93; 2.99)], high level of CA-19.9 [RR (CI): 2.27 (1.85; 2.78)]. An algorithm for CRC diagnostics was proposed in the form of a decision tree model based on S-miRNA-21, P-miRNA-21 and age, which has high sensitivity (88.7%) and specificity (76.6%) of the model, AuROC 0.86.

Conclusion. Evaluation of the expression miRNA-21 both in saliva and in blood plasma can be suitable non-invasive biomarkers for screening colon cancer, especially as part of the proposed diagnostic model.

Key words: molecular diagnostics, miR-21, blood plasma, saliva, real-time polymerase chain reaction, colorectal cancer

Сведения об авторах

Киселева Елена Владимировна, хирург, онколог ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, cc221@yandex.ru

Нефедьев Федор Сергеевич, хирург, онколог ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, nefedev@inbox.ru

Захаренко Александр Анатольевич, д-р мед. наук, заведующий кафедрой онкологии ФПО. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, 9516183@mail.ru

Зарайский Михаил Игоревич, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, ФГБОУ ВО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, mzaraiski@yandex.ru

Kiseleva Elena, surgeon, oncologist at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation, cc221@yandex.ru

Nefedev Fedor, surgeon, oncologist at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8, nefedev@inbox.ru

Zakharenko Alexander, Doctor of Medical Sciences, Professor of the department of oncology FPO at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, 9516183@mail.ru

Zaraiski Mikhail, Doctor of Medical Sciences, Professor of the department of clinical laboratory diagnostics with a course in molecular medicine at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, and at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation, mzaraiski@yandex.ru