

*Т.Г. Клочкова^{1,2}, И.А. Полковникова¹, Н.Н. Сушенцева¹, О.С. Попов¹, В.С. Шиманский¹,
С.В. Апалько¹, Д.В. Лантухов¹, С.Ф. Коваленко¹, С.Г. Щербак^{1,3}*

Изучение экспрессионного профиля клеток крови у пациентов с неоплазиями нижних отделов ЖКТ и оценка его диагностического потенциала

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Работа посвящена исследованию дифференциальной экспрессии генов лейкоцитарной фракции (ЛФ) крови у пациентов с колоректальным раком (КРР) и полипозом нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель исследования. Определение профилей экспрессии генов в клетках ЛФ периферической крови у пациентов с КРР и полипами нижних отделов ЖКТ и создание моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать пациентов с КРР и полипозом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с диагнозами «КРР» (n=33) и «полипоз» (n=22), а также контрольная группа (n=30). Экспрессию генов определяли методом NGS. Библиотеки изготавливали с помощью набора RNAHyperPrep&HyperCap. NGS осуществляли на секвенаторе MiSeq.

Результаты. Были выделены группы дифференциально экспрессирующихся генов и построены модели логистической регрессии, позволяющие различать пациентов с диагнозом «КРР» (точность 93,7%), и «полипоз» (точность 84,6%) при сравнении с контрольной группой, а также пациентов с диагнозом «КРР» от пациентов с диагнозом «полипоз» с точностью 78,3%.

Заключение. В дальнейшем необходимо исследование экспрессии генов с наибольшим диагностическим потенциалом методом цифровой ОТ-ПЦР у пациентов независимой выборки для валидации и уточнения созданных нами моделей.

Ключевые слова: колоректальный рак, полипоз, транскриптом клеток периферической крови, логистическая регрессия, NGS

Введение

Колоректальный рак (КРР) относится к наиболее распространенным видам онкологических заболеваний. Зачастую развитию злокачествен-

ной опухоли предшествует наличие полипов, которые со временем малигнизируются. В связи с этим для успешного лечения пациентов решающее значение может иметь раннее выявление не только КРР, но и полипоза.

Существующие методы диагностики КРР и предраковых состояний при своих неоспоримых достоинствах имеют и ряд недостатков. Так, анализ кала на скрытую кровь не позволяет обнаружить некровоточащие полипы, а метод фиброколоноскопии (ФКС) является инвазивным и подходит не всем пациентам. Поэтому поиск высокочувствительного и высокоспецифичного малоинвазивного метода мониторинга состояния пациентов с полипозом или подозрением на КРР является актуальной задачей.

Показано, что состав транскриптома клеток крови может быть удобным суррогатным маркером для диагностики патологических процессов, происходящих в разных тканях и органах [1]. К настоящему моменту проведено несколько исследований транскриптома крови у больных КРР и созданы диагностические модели [2–8]. При этом модель, пригодная для использования в клинической практике, до сих пор не создана. Данные же об экспрессии биомаркеров клеток крови при полипозе кишечника практически отсутствуют в литературе. Целью настоящей работы было определение профилей экспрессии генов, выбранных на основании данных литературы, в клетках лейкоцитарной фракции (ЛФ) периферической крови у пациентов с КРР и полипами нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и создание на их основе моделей логистической регрессии, позволяющих статистически достоверно дифференцировать пациентов с диагнозами КРР и полипоз как от условно-здорового контроля, так и между собой.

Материалы и методы

Пациенты. В исследовании участвовали пациенты с диагнозами КРР (1-я группа), и полипоз нижних отде-

лов ЖКТ (2-я группа), проходившие лечение в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в 2019–2020 гг. 1-я группа (n=33): 11 мужчин и 22 женщины, средний возраст 64,2±9,6 лет, стадии II–IV; критерии включения: диагноз C18–C20 (МКБ 10), подтвержденный ФКС и патоморфологически, отсутствие в анамнезе иных онкологических заболеваний. 2-я группа (n=22): 13 мужчин и 9 женщин, средний возраст 57,4±12,7 лет; критерии включения: диагноз D12.0 (D12.1–D12.9) или K62.1 (МКБ 10), подтвержденный ФКС и патоморфологически, отсутствие в анамнезе онкологических заболеваний. Контрольная группа (n=30): 17 мужчин и 13 женщин (средний возраст 59,7±6,6 лет), отобрана на основании клинических данных доноров Биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; критерии включения: отсутствие в анамнезе диагнозов D12.0 (D12.1–D12.9) или K62.1 (МКБ 10), онкологических заболеваний, в том числе в ремиссии. Общие критерии включения: отсутствие острых или хронических вирусных или бактериальных инфекций, обострений хронических заболеваний, возраст старше 18 лет, подписанное добровольное информированное согласие. Забор крови у пациентов 1-й и 2-й групп проводился до хирургического удаления новообразований.

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательского проекта «Биобанкирование и биомедицин-

ские исследования образцов тканей и жидкостей человека», одобренного Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» на заседании № 119 от 09.02.2017 г.

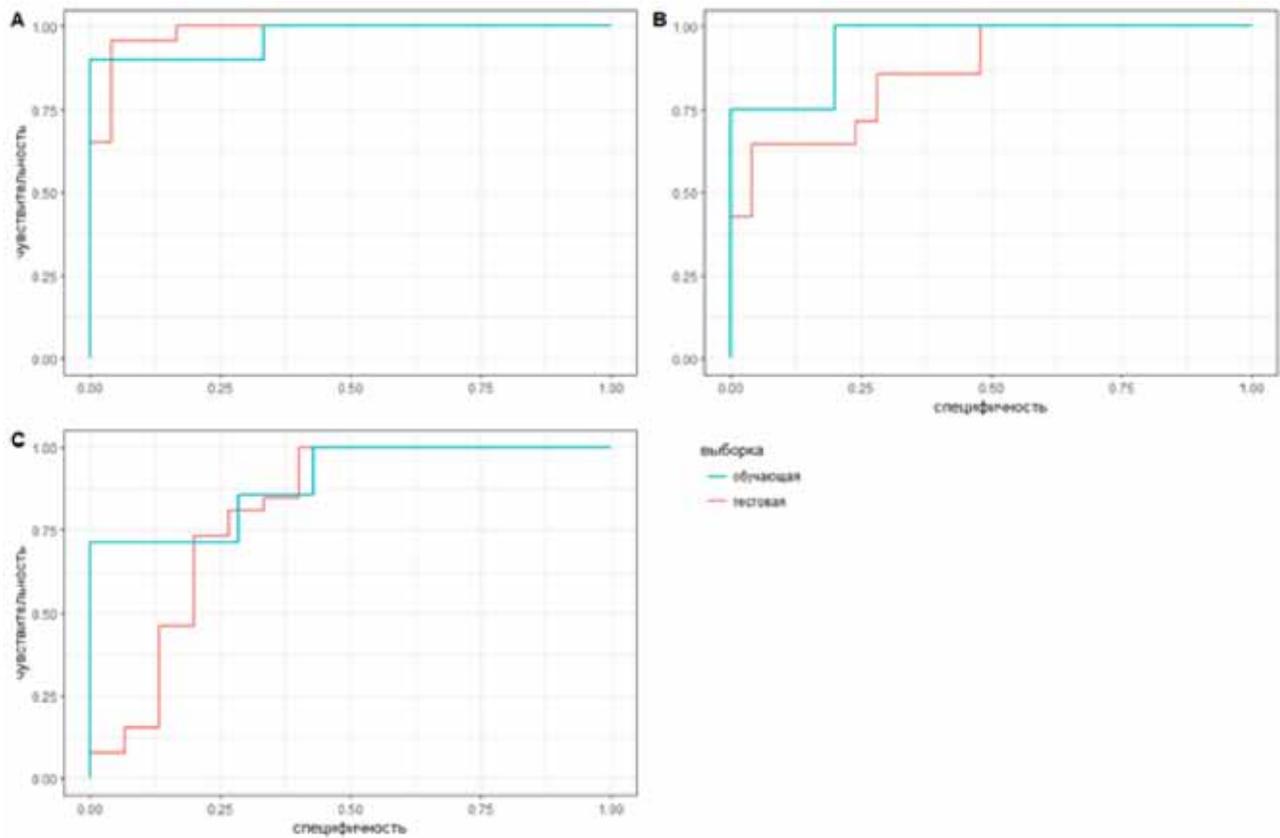
Препараты крови, выделение РНК. Образцы периферической крови пациентов отбирали в пробирки BD Vacutainer®, содержащие K₃ЭДТА. РНК выделяли с помощью набора ExtractRNA (Евроген, Россия) согласно инструкции производителя. Контроль качества выделенной РНК проводили с помощью флуориметра Quantus (Promega, США) и TapeStation 4200 (Agilent Technologies).

NGS (next-generation sequencing). На основании анализа работ по исследованию экспрессии генов в клетках периферической крови при КРР была создана панель из 30 генов (таблица).

Для таргетного секвенирования на базе платформы HyperDesign Tool (<https://sequencing.roche.com/en/products-solutions/products/sample-preparation/dna-reagents/target-enrichment/software/hyperdesign.html>) была создана кастомная панель олигонуклеотидов. Библиотеки для секвенирования создавали с помощью наборов RNAHyperPrep&HyperCap (Roche NimbleGen, США) и HyperCapTarget Enrichment Kit (Roche NimbleGen, США). NGS осуществляли на системе MiSeq с использованием набора реактивов MiSeq Reagent Kit 150 cycle v3 (Illumina, США).

Исследуемые гены

Гены	Расшифровка названия	Метод анализа экспрессии	Ссылка
<i>ANXA3</i>	Annexin A3	Анализ на микрочипах, qRT-PCR	[2]
<i>CLEC4D</i>	C-type lectin domain family 4, member D		
<i>IL2RB</i>	Interleukin 2 receptor, beta		
<i>LMNB1</i>	Lamin B1		
<i>PRRG4</i>	Proline rich Gla(G-carboxyglutamic acid) 4 (transmembrane)		
<i>TNFAIP6</i>	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6		
<i>VNN1</i>	Vanin 1	qRT-PCR	[3]
<i>MDM2</i>	Mouse double minute 2 homolog		
<i>DUSP6</i>	Dual Specificity Phosphatase 6		
<i>CPEB4</i>	Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding Protein 4		
<i>MMD</i>	Monocyte To Macrophage Differentiation Associated	qRT-PCR	[4]
<i>EIF2S3</i>	Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Subunit Gamma		
<i>CDA</i>	Cytidine Deaminase		
<i>FRMD3</i>	FERM Domain Containing 3	qRT-PCR	[5]
<i>BANK1</i>	B Cell Scaffold Protein With Ankyrin Repeats 1		
<i>FAM129C</i>	Niban Apoptosis Regulator 3		
<i>MS4A1</i>	Membrane Spanning 4-Domains A1	Анализ на микрочипах; qRT-PCR	[6]
<i>TLR1</i>	Toll-like receptor 1, CD281		
<i>TLR2</i>	Toll-like receptor 2, CD282		
<i>TLR4</i>	Toll-like receptor 4, CD284		
<i>TLR8</i>	Toll-like receptor 8, CD288		
<i>IRAK3</i>	Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 3		
<i>LY96</i>	Lymphocyte antigen 96	qRT-PCR	[7]
<i>CEACAM5</i>	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5		
<i>KRT20</i>	Keratin 20		
<i>EGFR</i>	Epidermal growth factor receptor	qRT-PCR	[7]
<i>SERPINB5</i>	Serpin Family B Member 5		
<i>VSINL1</i>	Visinin Like 1		
<i>STC1</i>	Stanniocalcin-1		
<i>DPEP1</i>	Dipeptidase 1		



ROC-кривые для моделей логистической регрессии.
 А — модель 1; В — модель 2; С — модель 3

Биоинформатика и статистическая обработка. Качество прочтений оценивали с помощью программы FastQC. Для фильтрации и тримминга прочтений использовали пакет программ Trimmomatic 0.39. Для выравнивания прочтений на референсный геном человека (версия hg38), использовали программу STAR version 2.7.9a. Количество прочтений, выровнявшихся с исследуемыми генами, рассчитывали с помощью программы featureCounts и принимали за оценку уровня экспрессии.

Для статистической обработки использовали язык программирования R версии 4.1.2. Различия между группами выявляли с помощью теста Краскела—Уоллиса и критерия Манна—Уитни. Модели логистической регрессии были построены с использованием критерия AIC. Данные были разделены на обучающую (75%) и тестовую (25%) выборки. В качестве метрики точности использовали общую точность модели на обучающей и тестовой выборках и ROC-кривую. В качестве метрики адекватности модели использовали псевдо- R^2 Cragg–Uhler.

Результаты

NGS. В среднем 98% прочтений прошли фильтрацию и были выровнены на референсный геном. Среднее значение итогового успешного выравнивания 90%.

Статистическая обработка результатов. Для большинства исследуемых генов были выявлены статистически значимые различия в экспрессии хотя бы в одном из вариантов сравнения между группами пациентов (данные не показаны).

Модели логистической регрессии. С использованием критерия AIC были созданы три модели логистической регрессии, позволяющие дифференцировать пациентов с КРР от условно-здоровых с общей точностью 93,7%, основываясь на повышении экспрессии генов *FRMD3*, *ANXA3*, *DPEP1* и снижении экспрессии *CPEB4*, *MMD*, *TLR1* (модель 1), пациентов с полипами и условно-здоровых с общей точностью 84,6%, основываясь на повышении экспрессии *SERPINB5*, *CEACAM5*, *DPEP1* и снижении экспрессии *STC1* (модель 2), а также пациентов с КРР от пациентов с полипозом с общей точностью 78,3%, основываясь на повышении экспрессии *MMD* и снижении экспрессии *MDM2* (модель 3).

Для каждой модели построена ROC-кривая (рисунок), наибольшей точностью обладала модель 1, в то время как наименьшая точность была у модели 3.

Обсуждение

Данное исследование представляет собой начальный этап создания тест-системы на основе дифференциальной экспрессии мРНК в клетках ЛФ крови. После анализа ранее опубликованных работ была создана панель из 30 генов (см. таблицу). Среди отобранных генов оказались не только связанные с иммунной функцией и экс-

прессуемые в ЛФ, но и гены, экспрессия которых отмечена в опухолях [2–7].

Для анализа полученных методом NGS данных использовали классические статистические методы и бинарную логистическую регрессию. Эти подходы позволяют как описать детальную разницу в уровнях экспрессии генов в выборках, так и выявить наиболее значимые гены, экспрессия которых позволяет дифференцировать одну группу от другой.

Большинство исследованных генов достоверно различались по уровню экспрессии (данные не показаны), причём в 1-й группе экспрессия в основном была ниже, чем во 2-й и контрольной группах. Исключение составляет ген дипептидазы 1 *DPEP1*, его экспрессия оказалась повышена у пациентов с КРР и полипозом по сравнению с контрольной группой. Ранее показано, что белок *DPEP1* экспрессируется в гиперпластических и злокачественных новообразованиях кишечника [8], причем его экспрессия способствует пролиферации клеток аденокарциномы при взаимодействии с онкобелком *MYC* [9] и увеличению инвазивности опухоли [10]. При этом экспрессия *DPEP1* практически не выявляется в форменных элементах крови [7]. Можно предположить, что обнаруженное нами повышение экспрессии *DPEP1* в крови пациентов с КРР связано с циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК), подтверждение этого предположения требует дополнительных экспериментов. Повышенная экспрессия мРНК *DPEP1* во 2-й группе также требует дальнейшего исследования.

Экспрессия гена *CDA* в данном исследовании была понижена у пациентов с КРР по сравнению со 2-й и контрольной группами. Описывается, что экспрессия этого гена в ткани опухоли является предиктором эффективности химиотерапии, основанной на аналогах пиримидинов [11]. В связи с этим было бы крайне интересно уточнить, насколько экспрессия *CDA* в крови соответствует экспрессии в опухоли, для разработки малоинвазивного предиктивного теста.

Сниженная экспрессия группы генов *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *LY96*, отвечающих за функции иммунных клеток, у пациентов с КРР в данном исследовании, может отражать снижение функции противомикробного и противоопухолевого иммунитета в нашей выборке больных КРР.

Выделяется также группа генов, экспрессия которых была повышена во 2-й группе в отличие от 1-й и контрольной групп: гены *EGFR*, *SERPINB5*, *CEACAM5*. Ранее [12–15] повышенная экспрессия этих генов была обнаружена в аденомах кишечника.

Следует отметить, что экспрессия опухоль-специфичных и тканеспецифичных генов в ЛФ крови, выявленная нами и другими исследователями [2–7], является на настоящий момент не

до конца объясненным явлением и может быть связана как с наличием ЦОК, так и с незаконной транскрипцией в клетках ЛФ.

Выбор наилучшего набора генов в моделях бинарной логистической регрессии осуществляли с помощью AIC. Анализ ROC-кривых, построенных для каждой модели, показывает, что наибольшей общей точностью (93,8%) обладала модель 1, дифференцирующая пациентов 1-й и контрольной групп (см. рисунок, А), для которой характерно и наиболее низкое значение AIC. Модели, связанные с дифференциацией групп 1/2 (модель 2) и 2/контроль (модель 3), обладали меньшей точностью, 84,6 и 78,3% соответственно (см. рисунок, В, С). Возможно, это связано с меньшим числом пациентов с полипами во 2-й группе (n=22 против n=33 в 1-й группе и n=30 в контрольной группе). Другой причиной более низкой степени точности моделей 2 и 3 может быть неоднородность группы, включающая в себя пациентов с гиперпластическими полипами с низким опухолеобразующим потенциалом и пациентов с аденомами. Тем не менее, точность модели 2 можно считать довольно высокой. Вероятно, дальнейший дифференцированный набор пациентов во 2-ю группу и постановка новых экспериментов на биоматериале выборки большего размера позволит разработать модели для диагностики полипоза с более высокой точностью.

Можно выделить наиболее важные для диагностики злокачественной опухоли кишечника гены *FRMD3*, *ANXA3*, *DPEP1*, *CPEB4*, *MMD*, *TLR1* (модель 1), причем экспрессия гена *DPEP1* используется как свободная переменная и для построения модели 2. Возможно, повышенная экспрессия этого гена при КРР и полипозе имеет общий механизм. Экспрессия генов *ANXA3* и *FRMD3* показана в карциномах кишечника, причем повышенная экспрессия *ANXA3* способствует прогрессии опухоли [16], а экспрессия белка *FRMD3* связана с плохим прогнозом для пациента [17]. Понижение экспрессии генов *MMD*, *TLR1*, возможно, соотносится со снижением иммунной функции у пациентов с КРР [18, 19]. Ген *CPEB4*, являющийся регулятором трансляции широкого спектра действия, может быть по-разному экспрессирован на разных стадиях КРР [20], для построения модели 1 на нашей выборке имела значение его пониженная экспрессия.

Для построения модели 2 оказалось значимым повышение экспрессии генов *SERPINB5*, *CEACAM5*, *DPEP1* и снижение экспрессии гена *STC1*. Гены *SERPINB5*, *CEACAM5*, *DPEP1*, как было указано выше, часто гиперэкспрессированы в аденокарциномах и аденомах [15]. В нашем случае их повышенная экспрессия, вероятно, связана с преобладанием аденом в выборке пациентов с полипозом. Ген *STC1* кодирует гликопротеиновый

гормон широкого спектра действия станниокальцин, экспрессирующийся во многих опухолях [21]. Его роль в развитии полипов ЖКТ неизвестна.

Модель 3 дифференцирует группы 1 и 2, основываясь на повышении экспрессии гена *MMD* и снижении экспрессии генов *MDM2*. *MMD*, кодирует фактор дифференциации макрофагов [19]. Ген *MDM2* отвечает за белок, участвующий в убиквитинилировании p53 и, таким образом, препятствующий остановке клеточного цикла [22]. Дальнейшие исследования должны привести к уточнению этой модели.

Заключение

В результате таргетного анализа профилей экспрессии генов в ЛФ периферической крови были созданы модели логистической регрессии, позволяющие с достаточно высокой точностью различать пациентов с диагнозами «КРР» и «полипоз». Для пациентов с диагнозом «полипоз» такой подход был применён впервые. В дальнейшем предполагается верификация моделей на выборке большего размера методом цифрового ОТ-ПЦР.

Вклад авторов:

Все авторы внесли в создание статьи равноценный вклад.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Liew CC, Ma J, Tang HC et al. Peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool // *J Lab Clin Med*. 2006;147(3):126–132. doi:10.1016/j.lab.2005.10.005
- Marshall KW, Mohr S, El Khebbani F et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer // *Int J Cancer*. 2010;126(5):1177–1186. doi:10.1002/ijc.24910
- Chang Y-T, Huang C-S, Yao C-T et al. Gene expression profile of peripheral blood in colorectal cancer // *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14463–14471. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14463
- Han M, Liew CT, Zhanget HW et al. Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer // *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):455–460. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1801
- Xu Y, Xu Q, Yang L et al. Gene expression analysis of peripheral blood cells reveals toll-like receptor pathway deregulation in colorectal cancer // *PLoS One*. 2013;8(5):e62870. doi:10.1371/journal.pone.0062870
- Tsouma A, Aggeli C, Lembessis P et al. Multiplex RT-PCR-based detections of CEA, CK20 and EGFR in colorectal cancer patients // *World J Gastroenterol*. 2010;16(47):5965–5974. doi:10.3748/wjg.v16.i47.5965
- Findeisen P, Röckel M, Nees M et al. Systematic identification and validation of candidate genes for detection of circulating tumor cells in peripheral blood specimens of colorectal cancer patients // *Int J Oncol*. 2008;33(5):1001–1010. doi:10.3892/ijo_00000088
- Eisenach PA, Soeth E, Röder C et al. Dipeptidase 1 (DPEP1) is a marker for the transition from low-grade to high-grade intraepithelial neoplasia and an adverse prognostic factor in colorectal cancer // *Br. J. Cancer*. 2013;109(3):694–703. doi:10.1038/bjc.2013.363
- Liu Q, Deng J, Yang C et al. DPEP1 promotes the proliferation of colon cancer cells via the DPEP1/MYC feedback loop regulation // *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;532(4):520–527. doi:10.1016/j.bbrc.2020.08.063
- Toiyama Y, Inoue Y, Yasuda H et al. DPEP1, expressed in the early stages of colon carcinogenesis, affects cancer cell invasiveness // *J Gastroenterol*. 2011;46(2):153–163. doi:10.1007/s00535-010-0318-1
- Gao Y, Zens P, Su M et al. Chemotherapy-induced CDA expression renders resistant non-small cell lung cancer cells sensitive to 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) // *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40:138. doi:10.1186/s13046-021-01938-2
- Wentzensen N, Wilz B, Findeisen P et al. Identification of differentially expressed genes in colorectal adenoma compared to normal tissue by suppression subtractive hybridization // *Int J Oncol*. 2004;24(4):987–994. doi:10.3892/ijo.24.4.987
- Williet N, Petcu CA, Rinaldi L et al. The level of epidermal growth factor receptors expression is correlated with the advancement of colorectal adenoma: validation of a surface biomarker // *Oncotarget*. 2017;8(10):16507–16517. doi:10.18632/oncotarget.14961
- Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C et al. Maspin expression was involved in colorectal adenoma-adenocarcinoma sequence and liver metastasis of tumors // *Anticancer Res*. 2007;27(1A):259–265.
- Chan CHF, Stanners CP. Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6 // *Curr Oncol*. 2020;14(2):70–73. doi:10.3747/co.2007.109
- Du K, Ren J, Fu Z et al. ANXA3 is upregulated by hypoxia-inducible factor 1-alpha and promotes colon cancer growth // *Transl Cancer Res*. 2020;9(12):7440–7449. doi:10.21037/tcr-20-994
- Zhang C, Zhao Z, Liu H et al. Weighted gene co-expression network analysis identified a novel thirteen-gene signature associated with progression, prognosis, and immune microenvironment of colon adenocarcinoma patients // *Front Genet*. 2021;12:657658. doi:10.3389/fgene.2021.657658
- Rehli M, Krause SW, Schwarzfischer L et al. Molecular cloning of a novel macrophage maturation-associated transcript encoding a protein with several potential transmembrane domains // *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;217(2):661–667. doi:10.1006/bbrc.1995.2825
- Urban-Wojciuk Z, Khan MM, Oyler BL et al. The role of TLRs in anti-cancer immunity and tumor rejection // *Front Immunol*. 2019;10:2388. doi:10.3389/fimmu.2019.02388
- Söylemez Z, Arıkan ES, Solak M et al. Investigation of the expression levels of CPEB4, APC, TRIP13, EIF2S3, EIF4A1, IFN γ , PIK3CA and CTNBN1 genes in different stage colorectal tumors // *Turk J Med Sci*. 2021;51(2):661–674. doi:10.3906/sag-2010-18
- Zhao F, Yang G, Feng M et al. Expression, function and clinical application of stanniocalcin-1 in cancer // *J Cell Mol Med*. 2020;24(14):7686–7696. doi:10.1111/jcmm.15348

22. Hou H, Sun D, Zhang X. The role of MDM2 amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors // *Cancer Cell Int.* 2019;19:216. doi: 10.1186/s12935-019-0937-4

Поступила в редакцию 30.05.2022 г.
Получена после доработки 24.08.2022 г.

*T.G. Klochkova^{1,2}, I.A. Polkovnikova¹, N.N. Sushentseva¹,
O.S. Popov¹, V.S. Shimanskiy¹, S.V. Apalko¹,
D.V. Lantuhov¹, S.F. Kovalenko¹, S.G. Shcherbak^{1,3}*

**Evaluation of the expression profile
of blood cells in patients with neoplasia
of the lower gastrointestinal tract
and estimation of its diagnostic potential**

- ¹ Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», St. Petersburg, Russia
² A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical technologies, St. Petersburg, Russia
³ Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

The current paper is dedicated to the research of the differential expression of blood leukocyte fraction (LF) genes

in patients with colorectal cancer (CRC) and polyposis of the lower part of the gastrointestinal tract (GIT).

Aim. Determination of gene expression profiles in peripheral blood LF cells in patients with CRC and polyps of the lower GIT, and creation of logistic regression models, which would make it possible to differentiate patients with CRC, polyposis.

Material and methods. Patients diagnosed with CRC (n=33), polyposis (n=22), as well as control group (n=30) were included in the study.

Gene expression was determined by means of the NGS method. Libraries were prepared with the use of the RNAHyperPrep&HyperCap kit.

NGS was performed on the MiSeq sequencer.

Results. Groups of differentially expressed genes were identified, and logistic regression models were built to differentiate patients diagnosed with CRC (accuracy 93.7%) and polyposis (accuracy 84.6%), in comparison with the control group, as well as patients diagnosed with CRC from patients with polyposis with the accuracy up to 78.3%.

Conclusion. It is necessary to study the expression of genes with the highest diagnostic potential in patients from an independent sampling, using digital RT-PCR, to validate and advance the models we have created.

Key words: colorectal cancer, polyposis, transcriptome of peripheral blood cells, logistic regression, NGS (next generation sequencing)

Сведения об авторах

Клочкова Татьяна Германовна, канд. биол. наук, биолог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, TKlochkova@list.ru

Полковникова Ирина Андреевна, биолог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, b40@zdrav.spb.ru

Сушенцева Наталья Николаевна, биолог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, natalia@sushentseva.ru

Попов Олег Сергеевич, специалист, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, osropov@outlook.com

Шиманский Валентин Сергеевич, специалист, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, shimansky.valya@yandex.ru

Апалько Светлана Вячеславовна, канд. биол. наук, заведующая лабораторией, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 94, svetlana.apalko@gmail.com

Лантухов Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, врач-терапевт, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, b40@zdrav.spb.ru

Коваленко Сергей Алексеевич, заведующий отделением, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, b40@zdrav.spb.ru

Щербак Сергей Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, главный врач, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Унивеситетская наб., 7–9, b40@zdrav.spb.ru

T.G. Klochkova, PhD, biologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical technologies, 70 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, TKlochkova@list.ru

I.A. Polkovnikova, biologist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, b40@zdrav.spb.ru

N.N. Sushentseva, biologist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, natalia@sushentseva.ru

O.S. Popov, specialist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, ospopov@outlook.com

V.S. Shimanskiy, specialist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, shimansky.valya@yandex.ru

S.V. Apalko, Cand. / PhD., Head of the Scientific Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, svetlana.apalko@gmail.com

D.V. Lantukhov, MD, PhD., therapist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, b40@zdrav.spb.ru

S.F. Kovalenko, Head of the Department, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, b40@zdrav.spb.ru

S.G. Shcherbak, MD, PhD, DSc, Prof., chief medical officer, 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, St. Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russia, b40@zdrav.spb.ru