

53. Microbiome and skin diseases / P.L.Zeeuwen [et al.] // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 514-520.
54. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy / F.A.Van Nimwegen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128. – P. 948-955, e1-3.
55. Molecular analysis of infant fecal microbiota in an Asian at-risk cohort-correlates with infant and childhood eczema / G.C. Yap [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 166.
56. Molecular identification of potential Th1/Th2 responses modulating bacterial genes using suppression subtractive DNA hybridization / D. Ghadimi [et al.] // *Immunobiology.* – 2014. – Vol. 219, № 3. – P. 208-217.
57. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial / S. Lau [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – P. 1040-1047.
58. Proal, A.D. Autoimmune disease in the era of the metagenome / A.D. Proal, P.J. Albert, T.G. Marshall // *Autoimmunity Reviews.* – 2009. – Vol. 8, № 8. – P. 677-81.
59. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial / C.K. Dotterud [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – P. 616-623.
60. Probiotic mechanism of action / M. Bermudez-Brito [et al.] // *Annals of nutrition & metabolism.* – 2012. – Vol. 61. – P. 160-174.
61. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age / H.Bisgaard [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128. – P. 646-652, e1-5.
62. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota / N. Kamada [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 336, № 6086. – P. 1325-1329.
63. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota / M. Sun [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 969-978.
64. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70. – P. 241-244.
65. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / C. Huttenhower [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 486. – P. 207-214.
66. Temporal variations in early gut microbial colonization are associated with allergen-specific immunoglobulin E but not atopic eczema at 2 years of age / O. Storrø, [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2011. – Vol. 41. – P. 1545-1554.
67. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue / P. Brandtzaeg [et al.] // *Mucosal Immunology.* – 2008. – Vol. 1. – P. 31-37.
68. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis / P.M. Smith [et al.] // *Science* – 2013. – Vol. 341, № 6145. – P. 569-573.
69. The role of intestinal microbiota and the immune system / F.Purchiaroni [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17. – P. 323-333.
70. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J.Penders [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 1223-1236.
71. Tomic-Canic, M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing / M. Tomic-Canic, G.I. Perez-Perez, M. Blumenberg // *J. Dermatol. Sci.* – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 82-87.
72. Wassenaar, T.M. Is a foetus developing in a sterile environment? / T.M. Wassenaar, P. Panigrahi // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 572-579.
73. Wells, J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli / J.M. Wells // *Microbial cell factor.* – 2011. – Vol. 10. – S. 1-17.

УДК 616.34-006.6

© Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов, 2017

Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ
 И ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Целью данного обзора является анализ современных данных о колоректальном раке (КРР). Колоректальный рак в последнее время является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующих самого пристального внимания исследователей. Колоректальный рак может быть наследственным неполипозным (синдром Линча), наследственным при наличии семейного аденоматоза и спорадическим (ненаследственный). У больных язвенным колитом риск развития КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения толстой кишки, наличия сочетания с первичным склерозирующим холангитом, КРР у кровных родственников. Проблема КРР еще далека от окончательного решения – требуются дальнейшие исследования по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в толстой кишке и КРР и по усовершенствованию методов хирургического и химиотерапевтического лечения больных и мер профилактики заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, факторы риска, диагностика, лечение, профилактика.

E.T. Idiatullina, V.N. Pavlov
**MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS
 AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER**

Purpose of the review is to analyze modern data on colorectal cancer (CRC). Colorectal cancer has recently become one of the most urgent medical and social problem, which requires the closest attention of researchers. Colorectal cancer can be as a family hereditary non-lipoid (Lynch syndrome), hereditary with familial adenomatosis and sporadic (non-hereditary). The risk of CRC depends on the duration of the disease in patients with ulcerative colitis, as well as on the extent of the colon lesion, presence of the combination with primary sclerosing cholangitis, the presence of CRC in blood relatives. The problem is still far from being solved – further studies are needed to determine the causes and mechanisms of development of precancerous changes in the colon and CRC; we need to improve the methods of surgical and chemotherapeutic treatment of patients and preventive measures of the disease.

Key words: colorectal cancer, epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment, prevention.

Колоректальный рак (КРР), или карцинома толстой кишки (ТК), – это злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальной ткани и поражающая слепую, ободочную и/или прямую кишки, включая анальный отдел. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) 1995 г. выделяют рак ободочной кишки (шифр С18–С19) и рак прямой кишки (С20–С21.8) [16].

Эпидемиология

Статистика развитых стран мира свидетельствует о неуклонном росте впервые выявленных случаев рака толстой и прямой кишок по сравнению со злокачественными опухолями любой другой локализации, кроме рака легкого. В мире в целом заболеваемость неодинакова: самые высокие показатели заболеваемости в Австралии и Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, а самые низкие – в Африке и Центральной и Южной Азии. Такие географические различия, по всей видимости, определяются степенью влияния факторов риска КРР: особенностей диеты, вредных привычек, экологических факторов на фоне генетически обусловленной восприимчивости к развитию данного вида рака. Ежегодно в мире регистрируются более 800 тыс. новых (первичных) случаев КРР и 440 тыс. летальных исходов [1,2]. Заболеваемость раком слепой и ободочной кишок достигла 11,6 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. – среди женщин, а раком прямой кишки – 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. – у женщин [3,4].

В России колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций. Среди мужчин, заболевших злокачественными новообразованиями, КРР находится на 3-м месте после рака легкого и желудка, а у женщин, соответственно, после рака молочной железы и рака кожи. За последние 50 лет (с 1960 по 2010 гг.) число первичных заболеваний КРР выросло в 7 раз [3, 5, 8, 9]. За 10 лет количество больных увеличилось на 22% и достигло 46 тыс. в год. Тревожным фактом является высокий уровень летальности в течение года после установления диагноза, обусловленный тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) уже имеют более 70% пациентов с раком ободочной кишки и более 60% пациентов с раком прямой кишки, при этом хирургическому лечению подвергается около 40% больных [2,3].

Особенно много подобных случаев зарегистрировано в крупных городах и промышленных центрах. Так, в Москве с 1996 по 2001 гг. первичная заболеваемость КРР уве-

личилась в 1,5 раза (с 19,6 до 30 случаев на 100 тыс. жителей), а смертность – в 2 раза (с 9,1 до 19,5 случая на 100 тыс.) [10].

В США ежегодно регистрируется приблизительно 140 000 новых случаев болезни и около 50 000 летальных исходов по поводу КРР. Удивительно, но именно в США отмечается медленная, но постоянная тенденция снижения заболеваемости КРР, а показатели выживаемости при КРР – одни из самых высоких в мире. Данные отчетности Национального института рака США показывают, что 61% пациентов с данным диагнозом преодолел пятилетнюю выживаемость. Важно отметить, что заболеваемость КРР гораздо выше в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки, чем в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки. В США ежегодно выявляют 150 тыс. новых случаев КРР, из них 55–60 тыс. случаев заканчиваются смертельным исходом. К 70 годам 4,4% мужчин и 3,2% женщин болеют КРР [3,7].

В США и многих других западных странах улучшение результатов достигнуто, в частности, своевременным обнаружением и удалением полипов толстой кишки, диагностикой КРР на ранней стадии и более эффективным лечением. К сожалению, во многих странах с ограниченными ресурсами и иной инфраструктурой здравоохранения, особенно в Центральной и Южной Америке и Восточной Европе, смертность от КРР продолжает расти [16].

По новейшим данным [4], в европейских странах и США первичные заболевания КРР выявляются с частотой 50–75 на 100 тыс. населения, а в России за последние 10 лет (2000–2010) ежегодно их насчитывается до 40–46 тыс.

В развитых странах опухоли чаще локализируются в ободочной кишке, чем в прямой (соотношение 2:1), в развивающихся странах это соотношение равно 1:1 [6,10].

Таким образом, в последнее время проблема КРР стала одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующих самого пристального внимания исследователей.

Факторы риска развития колоректального рака

Колоректальный рак чаще всего развивается как перерождение аденоматозных (железистых) полипов [16].

Несмотря на то, что наследственная предрасположенность значительно увеличивает риск развития КРР, большинство случаев являются спорадическими (непредсказуемыми, эпизодическими), а не семейными: при-

близительно 80-95% случаев sporadических против 5-20% случаев, имеющих наследственную причину. Но среди всех других видов рака у человека КРР имеет наибольшую связь с семейной заболеваемостью. Хотя генетика колоректального рака остается до конца не раскрытой, последние исследования показывают её большое значение в развитии болезни. Так, по мнению Tomislav Dragovich наследственная мутация в гене APC является причиной семейного аденоматозного полипоза, при котором у пациента имеется почти 100% вероятность развития рака толстой кишки к возрасту 40 лет.

Синдром Линча (наследственный рак толстой кишки без полипоза) также связан с высоким риском возникновения рака толстой кишки у лиц в возрасте до 50 лет. В отличие от семейного аденоматозного полипоза при синдроме Линча чаще страдает проксимальный отдел толстой кишки. Пациенты с данным синдромом также подвержены высокому риску развития рака яичников и тела матки в молодом возрасте. Синдром обусловлен ошибками репликации в генах hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2 и, возможно, других, ещё не известных [17, 37, 38].

Из других наиболее известных предрасполагающих факторов стоит отметить воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Риск развития рака увеличивается с продолжительностью течения этих заболеваний. Заболеваемость колоректальным раком начинает увеличиваться примерно через 8–10 лет после возникновения воспалительного заболевания кишечника и возрастает до 15-20% через 30 лет. Главными факторами риска являются длительность заболевания, распространенность поражения, молодой возраст и наличие осложнений.

Возраст является значимым фактором риска: колоректальный рак является редкостью в возрасте до 40 лет, однако частота колоректального рака увеличивается в каждом последующем десятилетии и достигает максимума в 60-75 лет.

Существуют факторы, которые повышают риск развития колоректального рака. Установлено, что население в группах, в которых заболеваемость колоректального рака высока, употребляют пищу, бедную клетчаткой, но при этом с высоким содержанием животного белка, жира и рафинированных углеводов. Ожирение примерно в 1,5 раза увеличивает риск развития колоректального рака, причем в большей степени у мужчин. Избыточное употребление алкоголя и курение так-

же находятся в числе факторов, повышающих sporadическую заболеваемость полипозом толстого кишечника и колоректальным раком и значительно увеличивающих риск рака у пациентов с наследственными заболеваниями толстого кишечника [16].

Диагностика колоректального рака

Помимо клинического обследования в диагностике КРР используют различные лабораторные и инструментальные методы, информативность которых варьирует в значительных пределах [5]. Ранний диагноз (в стадии T_{is} и T₁N₀M₀) может быть установлен только при случайной ректороманоскопии в 2–3% случаев у бессимптомных больных. Своевременную диагностику затрудняет длительный период скрытого или замаскированного течения [21].

Наиболее доступными и достаточно информативными скрининговыми методами диагностики КРР являются тесты на скрытую (оккультную) кровь в кале [19,20,22].

Гемокульт-тест (Hemoccult-test Greegor Veber) основан на определении пероксидазной активности гемоглобина в фекалиях путем постановки пробы с гваяковой смолой. При этом происходит индикация активности пероксидазы, что позволяет обнаружить НЬ, миоглобин, гем и негемовые пероксидазы в слайдах-отпечатках кала с помощью специальных готовых картонных упаковок. Образцы кала исследуют в течение 3 дней при соблюдении диетических ограничений: исключение из пищевого рациона продуктов, содержащих пероксидазу (мясо, сырые овощи – редис, турнепс и др.), а также препаратов железа и аскорбиновой кислоты. Чувствительность метода 53–82% [23,24].

Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале проводят с утилизированными антителами к глобину человеческого НЬ (метод гемагглютинации). В отличие от гемокульт-теста иммунохимический тест не реагирует на присутствие нечеловеческой пероксидазы, содержащейся в овощах и фруктах, и поэтому не требует соблюдения диеты, что упрощает исследование [27]. Существуют и другие лабораторные методы диагностики КРР:

- гемопорфириновая проба, в основе которой лежит реакция флюоресценции декарбоксилированных порфиринов;

- определение темпа клеточной пролиферации путем изучения некоторых ядерных белков (Ki-67, PCNA, ДНК-полимеразы). Индексы пролиферации PCNA (proliferating cell nuclear antigen) и Ki-67 могут служить критериями прогноза КРР, на что указывает гиперэкспрессия PCNA [25];

– определение фекального кальпротектина – кальцийсвязывающего протеина, обнаруживаемого в цитоплазме нейтрофилов, активированных макрофагов и моноцитов. Чувствительность метода <60%, специфичность – 30% [19, 26-30];

– иммунологический тест с определением раково-эмбрионального (онкофетального) антигена (РЭА) и карбоантигена (carboantigen – СА) 19–9. Содержание РЭА при КРР >10 нг/мл, а СА 19–9 >37–40 ЕД/мл, диагностическое значение имеют 10-кратное повышение РЭА и 3-кратное СА 19–9. Причем повышение РЭА может служить индикатором рецидива рака после операции, а СА 19–9 указывает на риск летального исхода. В качестве скрининговых эти методы диагностики КРР непригодны, так как повышение РЭА наблюдается и при других локализациях опухоли, а также при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) [31-33];

– тестирование ДНК в фекалиях – основывается на том, что КРР – это заболевание накопленных мутаций, которые концентрируются в пораженных раком тканях и могут быть обнаружены в фекалиях. Панель маркеров ДНК включает мутации APC, k-ras и p53. Чувствительность метода 52%, специфичность 94% [12-14,34,35].

В диагностике КРР используются следующие инструментальные методы:

1. Гибкая (на волоконной оптике) и жесткая ректороманоскопии, позволяющие обнаружить опухоль в нижних отделах ТК, установить ее локализацию, протяженность, характер роста (экзо- и эндофитный), сделать прицельную биопсию для гистологического исследования. Вместо биоптата можно взять с поверхности опухоли мазки-отпечатки с помощью поролонового тампона для цитологического изучения на предметном стекле (совпадение диагноза 95,6%) [36, 39]).

2. Колонофиброскопия – альтернативный вариант скрининга КРР. Выполняется однократно с временным промежутком в 5 лет, сочетается с прицельной биопсией (чувствительность метода 95%). Это дорогостоящее исследование, требующее специальной подготовки кишечника; возможны осложнения, особенно у пациентов старше 60 лет (кровотечение – 0,3%, перфорация – 0,1%). Биопсия наносит большую травму опухоли [4,8,11,40-43]. Виртуальная колоноскопия – предполагает проведение компьютерной томографии с анализом трансформированного изображения, напоминающего таковое, полученное оптическим колоноскопом [3, 44].

3. Трансабдоминальная и эндоскопическая ультрасонографии – выявляют объемные образования в брюшной полости, очаги (метастазы) в печени и лимфоузлах, распространение КРР в окружающие органы (неинвазивный метод).

4. Компьютерная томография – позволяет уточнить степень инвазии опухоли, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы (в 19–67%), в печень (в 90–95%) [44].

5. Ирригоскопия и ирригография – сохраняют свое диагностическое значение – они позволяют определить локализацию и протяженность поражения, распад опухоли, прорастание в соседние органы и ткани, осложнения (свищи, абсцессы, кишечная непроходимость, перфорация). При экзофитном росте новообразования выявляется дефект наполнения с неровными контурами, сужение просвета и супрастенотическую дилатацию ТК, злокачественный рельеф слизистой оболочки. В ходе проведения процедуры используют двойное контрастирование и многопроекционное рентгенологическое исследование [16].

Лечение

Хирургические методы предполагают радикальное удаление первичной опухоли с дренирующей ее лимфатической системой. Суть оперативного вмешательства в резекции пораженного сегмента ТК (опухоль брыжейки и вовлеченных в опухолевый процесс органов или тканей). Важна тщательная предоперационная подготовка – наиболее возможное точное установление локализации и протяженности поражения, наличия метастазов в регионарные лимфоузлы, вовлечения в опухолевый процесс соседних органов и тканей. Для борьбы с кишечной инфекцией и дисбиозом ТК высоких степеней ряд хирургов полагают целесообразным прием внутрь кишечных антисептиков и антибиотиков (ципрофлоксацин, рифаксимин) в начале операции и в послеоперационном периоде [8,11].

При осложнении КРР и наличии метастазов в печень и другие органы возникает необходимость в многоэтапных полиорганных операциях. В последнее время получила распространение малотравматичная лапароскопическая технология оперативных вмешательств [11,42,45]. При II–III стадиях КРР хирургическое лечение сочетают с адьювантной химиотерапией и лучевой терапией, которые снижают риск рецидива и развития опухолей другой локализации [46].

В химиотерапии используют 5-фторурацил (5-ФУ) в разовой дозе 425 мг/м² внутривенно, внутриартериально и ректально,

а также лейковорин из расчета 20 мг/м² в течение 6 месяцев после операции, а для уменьшения их токсического действия применяют интерферон α-2а. В качестве химиотерапии 2-й линии назначают томудекс, элоксатин, кселоду [1]. Из новых химиопрепаратов можно назвать capecitabine, oxaliplatin, irinotecan, эффективность которых изучается. Рекомендуется сочетать химиотерапию с приемом фолиевой кислоты и иммуномодуляторов (левамизол и др.) [9].

Профилактика

В предупреждении КРР определенное значение может иметь обогащение различных блюд пищевыми волокнами (ПВ) в дозе 20-30 г/сут [16]. ПВ адсорбируют воду, набухают, увеличивая объем каловых масс, и облегчают их транзит, ликвидируя функциональный запор (в 64-72%) и снижая риск развития опухоли. Полезна также диета, содержащая кальций карбонат в дозе 3 г/сут в течение 3-4 лет. Установлено, что внеклеточный кальций обладает антиканцерогенным действием, активирует кальцийчувствительные рецепторы и тем самым увеличивает содержание внутриклеточного кальция, который способен затормозить рост трансформированных клеток ТК и стимулировать их дифференцировку. Можно добиться снижения указанного риска на 50% и при употреблении в пищу фолиевой кислоты (фолатов) в течение 5 лет в дозе 400 мкг/сут [15,47]. Определенную роль в профилактике КРР играют антиоксиданты (витамин Е, селен и др.), а также умеренные физические нагрузки и отказ от курения [47-49]. Для медикаментозной профилактики рекомендуются в основном аспирин и родственные ему нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – пероксидам, сулиндам и другие, но они могут обусловить развитие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Предпочтительнее назначать селективные препараты из группы НПВП, например целекоксиб (400 мг/сут в течение 6 месяцев).

НПВП блокируют циклооксигеназный (ЦОГ-2) и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов, а также ингибируют ядерный фактор κВ (NFκB) и p38-киназу, тем самым предотвращая окислительный стресс. Предположительно НПВП опосредованно тормозят активацию канцерогенов путем ингибирования PPAR3-рецепторов, связанных с пролиферацией пероксисом (peroxysoma – органоид клеток печени, содержащий каталазу и гидролитические ферменты, участвующие в метаболизме перекисных соединений) [50-53]. Снижают риск развития КРР у больных ЯК и БК препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – месалазин, салофальк и меньше сульфасалазин. Активируя процессы апоптоза малигнизированных клеток, они тормозят скорость пролиферации в 2-6 раз. Доза месалазина – 1,5-3 г/сут, употребляемого в течение 4-6 недель. При этом риск возникновения КРР у больных ЯК существенно снижается [54-56].

При ЯК, сочетанном с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), для предотвращения КРР используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – урсосан, урсофальк в дозе 10-12 мг/кг массы тела/сут. УДХК снижает содержание вторичных желчных кислот (дезоксихолевой и литохолевой), обладающих токсичностью, и концентрацию жирных кислот в фекалиях, которые способствуют ускоренной пролиферации клеток слизистой оболочки ТК, развитию эпителиальной дисплазии и КРР [2,18,47,56]. Проблема КРР еще далека от окончательного решения. Требуется всесторонние комплексные исследования онкологов (хирургов, морфологов), биохимиков, генетиков по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в ТК, а также экзо- и эндогенных факторов, влияющих на рост числа больных КРР в последние десятилетия. Нуждаются в совершенствовании и методы хирургического и химиотерапевтического лечения КРР и его профилактики.

Сведения об авторах статьи:

Идиятуллина Элина Тимербулатовна – аспирант кафедры урологии ИПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elina.idiatullina@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит: пер. с нем. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001. – 527 с.
2. Александров, В.Б. Колоректальный рак: в кн. Руководство по гастроэнтерологии / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М., 2010. – С. 418-432.
3. Александров, В.Б. Рак прямой кишки. – М.: Вузовская книга, 2006. – 208 с.
4. Аспирин: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака (ред. статья) // Клиническая фармакология и терапия – 2007. – Т. 16, № 4. – С. 5-9.
5. Белоусова, Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 56-62.
6. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 300 с.

7. Вермель, А.Е. Фармакологические возможности профилактики колоректального рака // Клиническая медицина – 2004. – № 11. – С. 39-44.
8. Воробьев Г.И. Диагностика и лечение рака толстой кишки / Г.И. Воробьев, Т.С. Одарюк, Ю.А. Шельгин // Русский медицинский журнал – 1998. – № 6 (19). – С. 1244-1256.
9. Гарькавцева Р.Ф., Белов Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2001. – С. 10-16.
10. Заболеваемость и первичная множественность рака ободочной кишки / Н.Ю. Залит [и др.] // Клиническая медицина – 2006. – № 2. – С. 15-19.
11. Михайлова, Г.И. Скрининг колоректального рака (обзор) // Проблемы здоровья и экологии – 2005. – № 2. – С. 79-82.
12. Колоректальный рак и предопухолевая патология: новые методики эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки / Б.К. Поддубный [и др.] // Русский медицинский журнал – 2006. – № 8 (2). – С. 122-124.
13. Ривкин, В.Л. Руководство по колопроктологии / В.Л. Ривкин, А.С. Бронштейн, С.И. Фаин – М.: Медпрактика-М, 2001. – 488 с.
14. Федоров В.Д. Клиническая оперативная колопроктология / В.Д. Федоров, Г.И. Воробьев, В.Л. Ривкин. – М.: ГНЦ проктологии, 1994. – 432 с.
15. Циммерман, Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста // Клиническая медицина – 2005. – № 4. – С. 14-22.
16. Циммерман, Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 5-16.
17. Hereditary and sporadic ovarian cancer: genetic testing and clinical implications (review) / Angioli R. [et al.] // International journal of oncology. – 1998. – Т. 12. – № 5. – С. 1029-1063.
18. Beyle P. Epidemiology of colorectal cancer / P. Beyle, M.E. Leon // Br. Med. Bull. – 2002. – Vol. 64. – P. 1-25.
19. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): A multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia / P.B. Cotton [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1713-1719.
20. Prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 assay in patients with colorectal carcinoma / M. Diez [et al.] // Anticancer Res. – 1994. – Vol. 14. – P. 2819-2825.
21. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets / S.M. Dong [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 858-865.
22. Dukes C.E. The classification of cancer of the rectum // J. Pathol. – 1932. – Vol. 35. – P. 323-330.
23. Eaden J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study / J. Eaden, K. Abrams, J. Mayberry // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 145-153.
24. Giardiello F.M. Gastrointestinal polyposis syndromes and hereditary nonpolyposis colorectal cancer // Gastrointestinal cancers: Biology, diagnosis and therapy // Ed. A. Rustgi. – New York, 1995. – P. 367-377.
25. Hardcastle J.D. Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: Results for the first 107,349 subjects // Lancet. – 1989. – Vol. 1. – P. 1160-1164.
26. Hasegawa K. K-ras gene mutations in early colorectal cancer / K. Hasegawa, M. Ueda, M. Watanabe // Oncogene. – 1995. – Vol. 10 (7). – P. 1413-1416.
27. Herforth H. Chemopreventive effect of aminosalicilates // Inflammatory bowel disease: Diagnostic and therapeutic strategies. – 2007. – P. 151-158.
28. Hoff G. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: Comparison with an immunochemical test for occult blood // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1329-1333.
29. Cancer statistics / A. Jemal [et al.] // Cancer J. Clin. – 2003. – Vol. 53. – P. 5-26.
30. John D. New faecal calprotectin test for colorectal neoplasia. The clinical results and comparison with preceding method // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36. – P. 291-296.
31. A national survey of primary care physicians colorectal cancer, screening recommendations and practices / C.N. Klabunde [et al.] // Prev. Med. – 2002. – Vol. 36. – P. 352-362.
32. Kotake K. Changes in colorectal cancer during a 20-year period // Japan. Dis. Colon Rect. – 2003. – Vol. 46. – P. 32-43.
33. Kristinsson O. Screening first relative patient acted for colorectal cancer: Estimation faecal calprotectin vs hemocult-II // Digestion. – 2001. – Vol. 64. – P. 104-110.
34. Kronborg O. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 795-800.
35. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease / F. Kulmann [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8 (4). – P. 371-379.
36. Kvetnoy I.M. Extrapeineal melatonin: non-traditional localization and possible significance for oncology / I.M. Kvetnoy, V.V. Yuzhakov // Advanc. Pineal Res. – 1994. – Vol. 7. – P. 199-212.
37. Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers // Nature. – 1998. – Т. 396. – № 6712. – С. 643-649.
38. Lynch H.T. [et al.] Etiology, natural history, management and molecular genetics of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes): genetic counseling implications // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 1997. – Т. 6. – № 12. – С. 987-991.
39. Lewis J. Ursodiol prevents UC-associated colorectal cancer // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 491-494.
40. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer / D.A. Lieberman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 162-168.
41. Meertel C.G., Fleming T.R., MacDonald J.S. [et al.]. An evaluation on the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 943-947.
42. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Value of screening and 5-aminosalicylates / P. Munkholm [et al.] // Digestion. – 2006. – Vol. 73. – P. 11-19.
43. Cancer parameters for colon cancer / D. Otchy [et al.] // Dis. Colon. Rect. – 2004. – Vol. 47. – P. 1269-1284.
44. Ransohoff D.F. Clinical practice. Screening for colorectal cancer / D.F. Ransohoff, R.S. Sandler // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 40-44.
45. Melatonin, free radical and cancer initiation / R.J. Reiter [et al.] // Advanc. Pineal Res. – 1994. – Vol. 7. – P. 212-228.
46. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer / R. Sander [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348 (10). – P. 883-890.
47. Stange E. Review article: The effect of aminosalicilates and immunomodulation on cancer risk in inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24 (3). – P. 64-67.
48. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyps / G. Steinhilber [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1946-1952.
49. St. John D.S.B., Young G.P. Stool occult blood testing for colorectal cancer: A critical analysis // Pract. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 8. – P. 19-23.
50. Tibbie J. Faecal calprotectin and faecal mysterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 402-408.
51. Cigarette smoking and risk of cancers of the colon and rectum: A case control study from Italy / A. Tovani [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 14. – P. 675-681.

52. Trock, B. Dietary fiber, vegetables and colon cancer: Critical review and meta-analysis of the epidemiological evidence / B. Trock, E. Lanza, P. Greenwald // J. Natl. Cancer Inst. – 1990. – Vol. 82. – P. 650-658.
53. Size and invasion-dependent increase in cyclooxygenase-2 levels in human colorectal carcinomas / T. Tujuta [et al.] // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 4823-4826.
54. Walsh J.M. Colorectal cancer screening scientific review / J.M. Walsh, J.P. Terdiman // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 1288-1296.
55. High preoperative serum carcinoembryonic antigen (CEA) predict metastatic recurrence in potentially curative colon cancer: Results of a five-year study / S. Wiratcapun [et al.] // Dis. Colon Rect. – 2001. – Vol. 44. – P. 231-235.
56. Trends in preparation for colorectal surgery: Survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons / O. Zmora [et al.] // Am. Surg. – 2003. – Vol. 69. – P. 150-154.

УДК 577.115

© Коллектив авторов, 2017

А.А. Мавлиханова^{1,2}, В.Н. Павлов¹, Б. Ян²,
В.А. Катаев¹, Н. Ван², Э.Ф. Аглетдинов¹, Д. Ху²
**ГАНГЛИОЗИДЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ
И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин

Ганглиозиды – это гликофинголипиды, биологические вещества, влияющие на процесс жизнедеятельности клетки и организма в целом. Основным депо ганглиозидов является серое вещество головного мозга, в котором их содержание составляет 10-12% от всех липидов нейронной мембраны. Нарушение обмена ганглиозидов приводит к серьезным патологическим последствиям – ганглиозидозам (болезнь Тея – Сакса, Сандгоффа, Ландинга и др.). Являясь важными компонентами нейрональных мембран, ганглиозиды участвуют во внутриклеточном и внеклеточном метаболизме, сигнальной трансдукции, адгезии, оказывают влияние на структуру головного мозга во время развития, взросления и старения организма. В данном обзоре представлены результаты исследований структуры ганглиозидов, их значения в возникновении различных патологических процессов и проявлении мультимодального нейротрофического эффекта, описаны роль ганглиозидов в нейропластичности, влияние их экспрессии на изменение функции памяти и обучения, а также применение ганглиозидов в качестве потенциального терапевтического инструмента для лечения различных форм острых или хронических нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: ганглиозиды, структура сфинголипидов, липидные рафты, ганглиозидозы, нейродегенеративные заболевания, болезнь Тея – Сакса, болезнь Сандгоффа, болезнь Ландинга, память, обучение.

A.A. Mavlikhanova, V.N. Pavlov, B. Yang,
V.A. Kataev, N. Wang, E.F. Agletdinov, J. Hu
**GANGLIOSIDES AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT
AND FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM**

Gangliosides are glycosphingolipids, biological substances that affect the process of vital activity of the cell and the whole organism. The main depot of gangliosides is the gray matter of the brain, where it constitutes 10-12% of the lipids of the neuronal membrane. Disturbance of ganglioside metabolism leads to serious pathological consequences - gangliosidosis (Tay-Sachs disease, Sandhoff disease, Landing disease, etc.). Being important components of neuronal membranes, gangliosides participate in intracellular and extracellular metabolism, signal transduction, adhesion, affect the structure of the brain during development, maturation and aging. This review presents the results of studies of gangliosides structure, their significance in the emergence of various pathological processes, manifestation of a multimodal neurotrophic effect, an assessment of the role of gangliosides in neuroplasticity, the effect of its expression on the change in memory function and learning, and the use of gangliosides as a potential therapeutic tool for treating various forms of acute or chronic neurodegenerative diseases.

Key words: gangliosides; structure of sphingolipids, lipid rafts, gangliosidoses, neurodegenerative diseases, Tay-Sachs disease, Sandhoff disease, Landing disease, memory, training.

Ганглиозиды – это сialiрированные гликофинголипиды, которые широко распространены во всех тканях организма, главным образом в качестве компонентов клеточных мембран. В 1942 г. Ernst Klenk впервые выделил ганглиозид как новый класс, богатый углеводами гликолипидов, а также идентифицировал среди продуктов гидролиза жирные кислоты, сфингозин, галактозу, глюкозу и сialовую кислоту. Наибольшее количество ганглиозидов содержится в нервной ткани, особенно в головном мозге [18,19,43]. В основном ганглиозиды локализируются в мем-

бранных микродоменах, известных как липидные рафты в сочетании с другими сфинголипидами и холестеринном. Взаимодействие липидных рафтов с мембранными белками играет важную роль в клеточных процессах, таких как сигнальная трансдукция цитокинов, адгезия, регуляция и др. Ганглиозиды содержат около 75% от общего количества сialовой кислоты в головном мозге и вносят значительный вклад как поверхностно-клеточные гликаны нейрональных клеток, регулируя такие функции, как межклеточное распознавание, путем специфических сialогликановых