

## Морфологические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки и их эмбриогенетические предпосылки

Ю.С. Корнева<sup>1,2</sup>, Р.В. Украинец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

<sup>2</sup>отделение клинической патологии № 2 им. проф. В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214020 Смоленск, проспект Гагарина, 27

**Контакты:** Юлия Сергеевна Корнева [ksu1546@yandex.ru](mailto:ksu1546@yandex.ru)

Данный обзор раскрывает анатомо-физиологические и эмбриогенетические особенности проксимального отдела толстой кишки, обосновывая причины столь частой локализации там муцинозной аденокарциномы (МАК). Показано, что более поздняя дифференцировка в эмбриогенезе обуславливает относительную недостаточность проксимального отдела как структуры пищеварительной и иммунной систем. Физиологически более низкая плотность лимфоидной ткани (GALT) здесь приводит к формированию определенного состава кишечной микробиоты, отличного от такового в дистальном отделе, что является значимым звеном в этиопатогенезе злокачественных новообразований проксимального отдела толстой кишки. Подтверждают это различный состав биопленок на поверхности эпителиальных опухолей в правой и левой половинах толстой кишки и различия в молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза в зависимости от локализации рака. Характерные для проксимального отдела изменения в виде CIMP-фенотипа, микросателлитной нестабильности и мутаций протоонкогена BRAF приводят к избыточной секреции отдельных фракций муцина (преимущественно MUC2 и MUC5AC), дисбалансу его состава и формированию МАК. Более ранний возраст ее манифестации, частая ассоциация с наследственным непוליпозным колоректальным раком, сходное с эмбриональным периодом преобладание фракций MUC2 и MUC5AC, а также более высокий уровень раково-эмбрионального антигена у пациентов с МАК указывают на влияние анатомо-физиологических и эмбриогенетических особенностей проксимального отдела толстой кишки на канцерогенез. Таким образом, детальное понимание канцерогенеза МАК необходимо для адекватной оценки возможностей своевременной и эффективной профилактики ее возникновения, а также рассмотрения ее в качестве самостоятельной нозологической единицы с определенными принципами лечения.

**Ключевые слова:** муцинозная аденокарцинома, муцины, микросателлитная нестабильность, кишечный микробиоценоз, проксимальный отдел толстой кишки, GALT

**Для цитирования:** Корнева Ю.С., Украинец Р.В. Морфологические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки и их эмбриогенетические предпосылки. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):16–22.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-16-22

### Morphological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the colon and its embryogenetic premises

Yu.S. Korneva<sup>1,2</sup>, R.V. Ukrainets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

<sup>2</sup>Department of Clinical Pathology No. 2 named after Prof. V.G. Molotkov, Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214020, Russia

This review reveals the anatomical, physiological and embryogenetic features of the proximal colon to explain the reasons for such frequent localization of mucinous phenotype of adenocarcinoma (MAC) here. It was shown that later differentiation in embryogenesis causes relative insufficiency of the proximal part as a structure of the digestive and immune systems. Physiologically lower lymphoid tissue (GALT) density here leads to the formation of a certain composition of the intestinal microbiota, which is different from that in the distal part, which is a significant link in the etiopathogenesis of proximal colon cancer. It is confirmed also by different composition of biofilms on the surface of epithelial tumors in the right and left halves of the colon, as well as differences in the molecular mechanisms of carcinogenesis, depending on the location of the cancer. Common for proximal part genetic changes, called as CIMP-phenotype, microsatellite instability and BRAF proto-oncogene mutation lead to excessive secretion of specific mucin fractions (mainly MUC2 and MUC5AC), the imbalance of its composition and the formation of MAC. An earlier age of onset, frequent association with hereditary non-polypous colorectal carcinoma, the predominance of MUC2 and MUC5AC fractions, similar to the embryonic period, as well as a higher level of cancer-embryonic antigen in patients with MAC indicate the influence of anatomical, physiological and embryogenetic features of the proximal colon on carcinogenesis long before its formation. Thus, a detailed understanding of MAC carcinogenesis is necessary for an adequate assessment of its effective prevention in time, as well as dealing with it as with specific nosological unit requiring specific treatment principles.

**Key words:** mucinous adenocarcinoma, mucus, microsatellite instability, gut microbiota, proximal colon, GALT

**For citation:** Korneva Yu.S., Ukrainets R.V. Morphological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the colon and its embryogenetic premises. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology 2019;9(2):16–22.*

### Введение

Муцинозная аденокарцинома (МАК) — относительно редкая разновидность колоректального рака с низкой степенью дифференцировки, частота встречаемости которой составляет от 6 до 19 % всех опухолей толстой кишки [1]. Несмотря на значительные достижения в диагностике, профилактике и лечении опухолей данной локализации, этот фенотип отличается неблагоприятным прогнозом, продолжая вызывать интерес у исследователей и клиницистов [2, 3], что связано с рядом причин. Во-первых, излюбленной локализацией МАК является проксимальный отдел толстой кишки [4–10], что затрудняет ее диагностику, при этом до сих пор не выяснены причины этой ярко выраженной тенденции. Во-вторых, редкое развитие симптомов кишечной непроходимости при локализации опухоли в правых отделах кишечника приводит пациентов к врачу чаще уже на поздней стадии процесса. В-третьих, манифестация МАК чаще наблюдается в возрасте до 50 лет (в среднем на 10–15 лет раньше, чем у пациентов с аденокарциномами толстой кишки без муцинозного компонента [11, 12]), что обуславливает социальную значимость данного заболевания. Таким образом, более детальное понимание канцерогенеза МАК необходимо для адекватной оценки возможностей ее своевременной и эффективной профилактики, диагностики и лечения.

### Генетические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки

«Слизистые озера» являются визитной карточкой МАК [4], что отражает гиперсекрецию муцинов клетками опухоли. Состав слизи также имеет свои особенности. В физиологических условиях бокаловидные клетки слизистой оболочки толстой кишки синтезируют в определенных пропорциях разнообразные фракции муцина, которые условно подразделяют на 2 класса. Первый класс представлен гелеобразующими муцинами, в число которых входят MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6. Ко 2-му классу относят трансмембранные муцины: MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12 и MUC17 [13]. Слизь, секретируемая клетками МАК, имеет более низкий показатель pH в сравнении с физиологическим [14], что связано с изменением соотношения фракций муцина. Для МАК характерно преобладание MUC5AC [13] и MUC2 в продуцируемой слизи [15]. В отношении гиперпродукции MUC2 известно, что данное явление связано с активацией фактора транскрипции *HATN1* в ядрах бокаловидных клеток толстой кишки. Интересно, что значительное повышение экспрессии данного фактора зафиксировано в ядрах клеток целого ряда неопластических

опухолей толстой кишки: гиперпластических полипов, зубчатых и ворсинчатых аденом. Однако экспрессия одноименного белка *HATN1* в тканях аденокарцином без муцинозного компонента и тубулярных аденом значительно ниже, что указывает на генетические различия данных процессов [15]. При исследовании генетических особенностей МАК наибольшую активность демонстрируют гены, ответственные за метаболизм муцинов и участвующие в клеточной дифференцировке: *AQP2+4,6*; *MUC5AC+4,2* и *MUC2+2,8*. Интересно отметить, что продукты кодирования именно этих генов являются преобладающими в составе муцина МАК [16]. Превалирование синтеза фракций MUC2 и MUC5AC характерно не только для МАК, но и для эмбрионального периода развития толстой кишки [17], поскольку активация вышеуказанных генов приходится на начало II триместра беременности [18]. Данная особенность наводит на мысль о наличии определенной связи между эмбриогенезом слизистой оболочки толстой кишки и канцерогенезом МАК, на что указывает и более высокий уровень раково-эмбрионального антигена у пациентов с МАК в сравнении с пациентами, страдающими аденокарциномой толстой кишки без муцинозного компонента [2]. Таким образом, муцинозный фенотип аденокарциномы является генетически отличным вариантом рака толстой кишки, который требует индивидуального подхода в отношении диагностики и лечения [1].

С чем же может быть связана подобная клеточная дифференцировка и особенность метаболизма муцинов в клетках МАК? Причиной этому, по мнению ряда исследователей, является нестабильность системы микросателлитов, цель которой — распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК [13]. Функционирование системы репарации неспаренных оснований ДНК регулируется работой ряда генов: *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH3*, *MSH6* и *MLH3*. Для МАК выявлено значительное снижение экспрессии *hMSH2*, *hMLH1* и *hMSH6*, что отражает наличие генетической нестабильности опухоли и ее прогрессии [19–21]. Y.S. Yoon и соавт. показали, что во всех исследуемых ими случаях МАК и аденокарцином с муцинозным компонентом имела место микросателлитная нестабильность [4]. Причиной ее развития является метилирование CpG-островков (таких как *hMLH1*), которые практически никогда не подвергаются метилированию в нормальных тканях. Таким образом, патологическое метилирование приводит к выключению целого ряда генов, что рассматривается как один из путей канцерогенеза и обозначается как CIMP-фенотип (CpG island methylator phenotype) [22].

С микросателлитной нестабильностью при МАК часто сочетаются мутации протоонкогена *BRAF* [23], основная функция которого заключается в регуляции MAP-киназы/ERKs. В результате мутации повышается пролиферативная активность и запускается дифференцировка клеток эпителия в сторону повышения секреции муцинов [3]. Интересно, что наблюдаемое повышение экспрессии miR-205 при МАК связано с индуцированием экспрессии MUC2 и в дальнейшем приводит к расширению бокаловидных клеток и формированию озер слизи [24].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что наличие у пациента CIMP-фенотипа обуславливает патологическое метилирование CpG-островков *hMSH2*, *hMLH1* и *hMSH6*, что становится причиной значительного снижения экспрессии белков, кодируемых ими, и микросателлитной нестабильности. Эти и ряд других генетических изменений приводят к избыточной секреции отдельных фракций муцина (MUC2 и MUC5AC), дисбалансу его состава и формированию МАК.

#### **Анатомо-физиологические и эмбриологические особенности проксимального отдела толстой кишки в качестве предпосылки для формирования муцинозной аденокарциномы**

Замечено, что излюбленной локализацией МАК является проксимальный отдел толстой кишки, когда как в дистальном отделе она встречается значительно реже [4–10], при этом для опухолей проксимального отдела характерны эпигенетические изменения в виде CIMP-фенотипа и микросателлитной нестабильности, тогда как дистально локализующиеся опухоли характеризуются хромосомной нестабильностью [25, 26]. Таким образом, вышеописанные генетические особенности МАК тесно взаимосвязаны с топографическим положением опухоли. На сегодняшний день этиология возникновения CIMP-фенотипа остается неизвестной [22], и анализ данных литературы наводит на мысль, что она может быть связана с анатомо-физиологическими особенностями проксимального отдела толстой кишки и колонизирующей ее кишечной микробиотой. Учитывая уже замеченный параллелизм между эмбриогенезом слизистой оболочки толстой кишки и канцерогенезом МАК, необходимо более детально рассмотреть особенности развития толстой кишки в эмбриональном периоде и обратить внимание на формирование ее проксимального отдела. При изучении ряда источников литературы был обнаружен целый комплекс особенностей, которые могут выступать фундаментальной основой повышенного риска формирования CIMP-фенотипа с последующим развитием МАК.

Во-первых, это асинхронность созревания различных отделов толстой кишки. Из всех слоев ее стенки наиболее рано начинает формироваться эпителий будущей слизистой оболочки, и уже с 8-й недели

антенатального периода клетки эпителия разделяются на бокаловидные и всасывающие. Однако гистогенетические процессы формирования органа начинают протекать асинхронно, и к 5-му месяцу внутриутробного развития происходит разделение кишечной трубки посредством физиологической грыжи пупочного канатика на будущие тонкую и толстую кишку, имеющие в последующем индивидуальные программы развития ввиду различия выполняемых ими функций. Созревание стенки тонкой кишки начинается с ее проксимального отдела и протекает в краниокаудальном направлении, в то время как аналогичные процессы в толстой кишке берут начало от ее дистального отдела (будущей прямой кишки) и продолжают в краниальном направлении. На поздних этапах эмбриогенеза дистальные участки толстой кишки уже активно участвуют во всасывании, когда проксимальный отдел бездействует ввиду его относительной морфологической незрелости [27]. Таким образом, в эмбриогенезе для проксимального отдела толстой кишки характерно наиболее позднее становление как органа пищеварительной системы.

Во-вторых, это более низкая плотность первичных элементов ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue, GALT). В ходе формирования слизистой оболочки кишки с момента становления микроциркуляторного русла происходит ее заселение циркулирующими клетками тимуса — предшественниками лимфоцитов. Иммунные клетки в свою очередь не хаотично инфильтрируют ткань кишечника, а фиксируются к уже сформированным участкам ретикулярной стромы, которая в последующем будет являться основой для становления лимфоидных фолликулов [28]. На 12–13-й неделе определяются единичные лимфобласты, которые к 15-й неделе начинают группироваться вокруг сосудов микроциркуляторного русла [29]. Скопления данных клеточных популяций являются зачатками GALT, важнейший этап развития и дифференцировки которой начинается с кормления ребенка в первые часы после рождения [30] и продолжается по мере «знакомства» его кишечника с новыми антигенами в постнатальном периоде. Распределение подобных лимфоидных островков в слизистой оболочке толстой кишки неравномерно: их больше в дистальном отделе, чем в проксимальном. Такой характер формирования плотности GALT наиболее вероятно связан с вышеописанным направлением формирования толстой кишки в эмбриогенезе.

В-третьих, это зависимость дифференцировки GALT от становления кишечной микробиоты. Сразу после рождения продолжается последующее развитие и дифференцировка кишечника, особенно его слизистой оболочки, что связано с формированием кишечного микробиоценоза. Именно микрофлора кишечника является необходимым условием конечной

дифференцировки слизистой оболочки толстой кишки [31] путем регуляции сигнальных путей Wingless/Integrated (Wnt). Именно эта система является одной из движущих сил в эмбриогенезе и дальнейшем развитии толстой кишки, участвует в формировании паттерна оси тела, направлении миграции клеток, а также их пролиферации и дифференцировке. Интересно, что активность работы Wnt-пути различна в проксимальном и дистальном отделах толстой кишки и напрямую зависит от колонизации слизистой оболочки микроорганизмами [32]. Обеспечивая постоянную антигенную нагрузку, микроорганизмы участвуют в дифференцировке функциональных элементов GALT с формированием лимфоидных фолликулов и их объединений – пейеровых бляшек, а также в становлении иммунной системы организма в целом. В дальнейшем количество пейеровых бляшек не увеличивается. Соответственно, с увеличением площади слизистой оболочки (ввиду удлинения толстой кишки) количество элементов GALT остается неизменным, что приводит к снижению их плотности [28, 33]. В течение этого времени продолжается стабилизация кишечного микробиоценоза, который становится устойчивой системой после 3-го года жизни. Однако анатомо-физиологические особенности проксимального и дистального отделов толстой кишки создают различные условия для формирования качественного и количественного состава кишечной микробиоты [34], а прямое влияние на Wnt и GALT определяет микрофлору в качестве регулятора гомеостаза кишечника, нарушения которого связывают с возникновением злокачественных новообразований.

Таким образом, проксимальный отдел толстой кишки обладает рядом анатомо-физиологических особенностей. Более позднее его формирование в период эмбриогенеза приводит к закладке меньшего количества структур GALT, которое еще больше уменьшается с увеличением площади слизистой оболочки по мере ее роста. Данные условия создают предпосылки для формирования особенного состава кишечной микробиоты, отличного от такового в дистальном отделе толстой кишки, где могут преобладать микроорганизмы, способные к активации процесса патологического метилирования ДНК и формированию SIMP-фенотипа, что обуславливает развитие МАК именно в проксимальном отделе толстой кишки.

#### **Микробиологические предпосылки для злокачественной трансформации слизистой оболочки толстой кишки и их особенности в ее проксимальном отделе**

На сегодняшний день роль кишечной микробиоты в канцерогенезе колоректального рака заслуживает особого внимания. Исследователи утверждают, что около 70 % кишечных бактерий находятся в стабильных взаимоотношениях с макроорганизмом в течение жизни, а остальные 30 % подвержены

изменениям под влиянием факторов внешней и внутренней среды [35]. Изменения именно этих 30 % состава кишечной микробиоты могут быть ведущим звеном в канцерогенезе колоректального рака. Например, бифидобактерии принимают непосредственное участие в дифференцировке эпителиоцитов, а также в поддержании противоопухолевого иммунитета слизистой оболочки толстой кишки. Снижение их количества достоверно связано с возрастанием риска возникновения колоректального рака [36]. Известно, что слизистая оболочка толстой кишки защищена от прямого контакта с микроорганизмами посредством синтезируемого ею слоя муцинов. При изменении состава муцинозной пленки слизистой оболочки толстой кишки последняя склонна к формированию дефектов и снижению степени защиты подлежащего эпителия, что способствует воздействию на него агрессивных факторов кишечного содержимого [17]. Показано, что при нарушении работы гена *MUC2* нарушается состав протекторного слоя слизи, что приводит к более агрессивному воздействию содержимого толстой кишки на ее слизистую оболочку. При экспериментальном нокауте гена *MUC2* у мышей в составе кишечной микрофлоры наблюдались изменения в виде активации роста бактерий вида *Ruminococcaceae*, а также бутират-синтезирующих бактерий. Существует мнение, что подобные сдвиги кишечного микробиоценоза способствуют хронизации воспалительного процесса, а также обуславливают более частое возникновение других предраковых процессов [37]. Следовательно, дисрегуляция синтеза муцинов – один из косвенных механизмов, участвующих в злокачественной трансформации эпителия толстой кишки [16].

Становится понятным, что поддержание состава муцинозного слоя слизистой оболочкой толстой кишки на физиологическом уровне является одним из важнейших противоопухолевых барьеров. Однако рассмотренные нами анатомо-физиологические особенности проксимального отдела толстой кишки, несомненно, должны иметь отражение в специфике продукции и формирования защитного муцинозного слоя. И действительно, в 2017 г. на страницах журнала *Scientific Reports* была опубликована статья, которая подняла дискуссионный вопрос о структуре слизистого барьера слизистой оболочки толстой кишки. Авторы статьи утверждают, что в проксимальном отделе толстой кишки слизь не образует разделительного слоя между бактериями и эпителием, таким образом допуская непосредственное взаимодействие между ними [38]. Прямой контакт с представителями кишечной микробиоты может негативно сказаться на состоянии слизистой оболочки, ведь некоторые из них способны к выработке генотоксинов, влияющих на ДНК и принимающих участие в формировании колоректального рака, причем это воздействие различается в проксимальном и дистальном отделах [39]. Известно,

что процесс метилирования генов, типичный для формирования МАК и опухолей правых отделов кишки, является преобладающим изменением генома в ответ на изменение факторов внешней среды в течение жизни. Таким образом, его активация возможна и на фоне хронически протекающих патологических процессов (например, воспаления). Формирование хронического колита способствует индуцированию мутаций в эпителиальных клетках, а также метилированию ДНК, что в конечном итоге может привести к активации онкологического процесса [40]. Постепенное изменение состава кишечной микробиоты в очагах хронического воспаления характеризуется преобладанием бактерий *Akkermansia*, *Turicibacter* и *Erysipelotrichaceae* [37], но не все они способны внести дополнительный вклад в активацию патологического метилирования. Установлено, что увеличение количества *Clostridium leptum* связано с возникновением хронического колита и положительно коррелирует с активацией процессов метилирования – причиной СІМР-фенотипа [40]. Подобные свойства обнаружены и у *Fusobacterium nucleatum*, повышение количества которых прямо пропорционально повышению частоты возникновения микросателлитной нестабильности в геноме клеток слизистой оболочки толстой кишки [41]. Замечено, что данные бактерии колонизируют участки слизистой оболочки с наименьшей плотностью Т-лимфоцитов [42], что также характерно для проксимального отдела толстой кишки ввиду вышеуказанных анатомо-физиологических особенностей. Таким образом, локальное изменение кишечного микробиоценоза вносит непосредственный вклад в становление МАК путем формирования СІМР-фенотипа. M.S. Lee и соавт. в своей работе показывают, что именно влияние кишечной микробиоты на слизистую оболочку проксимального отдела толстой кишки может являться причиной развития СІМР-фенотипа, микросателлитной нестабильности и мутаций протоонкогена *BRAF* [22], которые наиболее часто встречаются при МАК, а вышеуказанные эффекты колонизации *Clostridium leptum* и *Fusobacterium nucleatum* являются тому подтверждением.

Тем не менее прогрессирование злокачественного новообразования наиболее вероятно приводит к динамическому изменению состава микробиоты. При исследовании биопленок, покрывающих поверхность эпителиальных опухолей проксимального отдела толстой кишки, обнаружено преобладание таких микроорганизмов, как *Prevotella*, *Selenomonas*, *Peptostreptococcus* и *Pyramido-bacterium*. Что касается биопленок, покрывающих дистально расположенные опухоли, они представлены преимущественно такими микроорганизмами, как *Escherichia/Shigella*, *Fusobacterium* и *Leptotrichia* [26, 43], при этом разнообразие микробиоты в правых отделах значимо выше, чем в левых.

Таким образом, преобладание микроорганизмов, способных к активации СІМР-фенотипа (*Clostridium leptum* и *Fusobacterium nucleatum*), и наиболее характерных представителей проксимального отдела толстой кишки (*Prevotella*, *Selenomonas* и *Peptostreptococcus*) может указывать как на муцинозный фенотип аденокарциномы, так и на ее излюбленное топографическое расположение, и их определение может быть в будущем использовано в качестве метода неинвазивной диагностики данной опухоли [44].

### Заключение

Таким образом, превалирование локализации МАК в проксимальном отделе толстой кишки можно обосновать следующим образом. Анатомо-физиологические особенности проксимального отдела толстой кишки прослеживаются еще с ранних этапов его формирования в эмбриональном периоде. Более позднее созревание обуславливает менее выраженную функциональную активность данного отдела как структуры пищеварительной и иммунной систем. Наименьшая плотность элементов GALT в проксимальном отделе приводит к становлению кишечной микробиоты, отличной по составу от таковой в дистальном отделе, что является значимым звеном канцерогенеза рака проксимального отдела толстой кишки. Помимо этого, в проксимальном отделе толстой кишки слизь не образует разделительного слоя между бактериями и эпителием, таким образом допуская непосредственное взаимодействие между ними. Это в свою очередь приводит к более значительному влиянию со стороны микроорганизмов *Clostridium leptum* и *Fusobacterium nucleatum*, способствующих активации патологического метилирования, формированию СІМР-фенотипа и микросателлитной нестабильности – основных генетических изменений, характерных для муцинозного фенотипа аденокарциномы толстой кишки. Рассмотренные генетические нарушения приводят к избыточной секреции отдельных фракций муцина (MUC2 и MUC5AC), дисбалансу его состава и формированию муцинозного фенотипа аденокарциномы толстой кишки. Более ранний возраст ее манифестации, частая ассоциация с наследственным неполипозным колоректальным раком, сходное с эмбриональным периодом преобладание фракций MUC2 и MUC5AC, а также более высокий уровень раково-эмбрионального антигена у пациентов с МАК указывают на значимость анатомо-физиологических особенностей проксимального отдела толстой кишки в канцерогенезе еще с ранних этапов ее формирования. Помимо этого, особенности МАК-ассоциированного микробиоценоза могут стать основой для перспективного неинвазивного метода диагностики данного фенотипа аденокарциномы толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Melis M., Hernandez J., Siegel E.M. et al. Gene expression profiling of colorectal mucinous adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(6):936–43. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181d320c4.
- Park J.S., Huh J.W., Park Y.A. et al. Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e658. DOI: 10.1097/MD.0000000000000658
- Pai R.K., Jayachandran P., Koong A.C. et al. BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features. *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):744–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31824430d.
- Yoon Y.S., Kim J., Hong S.M. et al. Clinical implications of mucinous components correlated with microsatellite instability in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2015;17(8):O161–7. DOI: 10.1111/codi.13027.
- Wang M.J., Ping J., Li Y. et al. Prognostic significance and molecular features of colorectal mucinous adenocarcinomas: a strobe-compliant study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(51):e2350. DOI: 10.1097/MD.0000000000002350.
- Maeda Y., Sadahiro S., Suzuki T. et al. Significance of the mucinous component in the histopathological classification of colon cancer. *Surg Today* 2016;46(3):303–8. DOI: 10.1007/s00595-015-1150-2.
- Verhulst J., Ferdinande L., Demetter P., Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol* 2012;65(5):381–8. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200340.
- Leopoldo S., Lorena B., Cinzia A. et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1429–39. DOI: 10.1245/s10434-007-9757-1.
- Papadopoulos V.N., Michalopoulos A., Netta S. et al. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2004;8(suppl 1): s123–5.
- Adell R., Marcote E., Segarra M.A. et al. Is mucinous colorectal adenocarcinoma a distinct entity? *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(9):534–40.
- Lin J.K., Shen M.Y., Lin T.C. et al. Distribution of a single nucleotide polymorphism of insulin-like growth factor-1 in colorectal cancer patients and its association with mucinous adenocarcinoma. *Int J Biol Markers* 2010;25(4):195–9.
- Arfaoui Toumi A., Kriaa Ben Mahmoud L., Khiari M. et al. Epidemiological study, pathologic evaluation and prognostic factors of colorectal mucinous vs non-mucinous adenocarcinoma (a series of 196 patients). *Tunis Med* 2010;88(1):12–7.
- Byrd J.C., Bresalier R.S. Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(1–2): 77–99.
- Ionilă M., Mărgăritescu C., Pirici D., Mogoantă S.S. Mucinous adenocarcinoma of the colon – a histochemical study. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(3): 783–90.
- Park E.T., Oh H.K., Gum J.R.Jr. et al. HATH1 expression in mucinous cancers of the colorectum and related lesions. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5403–10.
- Du W., Mah J.T., Lee J. et al. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum* 2004;47(1):78–85.
- Buisine M.P., Devisme L., Savidge T.C. et al. Mucin gene expression in human embryonic and fetal intestine. *Gut* 1998;43(4):519–24.
- Reid C.J., Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human gastrointestinal system. *Gut* 1998;42(2):220–6.
- Kazama Y., Watanabe T., Kanazawa T. et al. Mucinous carcinomas of the colon and rectum show higher rates of microsatellite instability and lower rates of chromosomal instability: a study matched for T classification and tumor location. *Cancer* 2005;103(10):2023–9.
- Kakar S., Aksoy S., Burgart L.J., Smyrk T.C. Mucinous carcinoma of the colon: correlation of loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol* 2004;17(6):696–700.
- Barresi V., Reggiani Bonetti L., Ieni A. et al. Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2015;46(11):1722–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.07.013.
- Lee M.S., Menter D.G., Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):411–9.
- Perez-Villamil B., Romera-Lopez A., Hernandez-Prieto S. et al. Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior. *BMC Cancer* 2012;12:260. DOI: 10.1186/1471-2407-12-260.
- Eyking A., Reis H., Frank M. et al. MiR-205 and MiR-373 Are Associated with Aggressive Human Mucinous Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016;11(6):e0156871. DOI: 10.1371/journal.pone.0156871.
- Kazama Y., Watanabe T., Kanazawa T. et al. Mucinous carcinomas of the colon and rectum show higher rates of microsatellite instability and lower rates of chromosomal instability: a study matched for T classification and tumor location. *Cancer* 2005;103(10):2023–9.
- Kim K., Castro E.J.T., Shim H. et al. Differences Regarding the Molecular Features and Gut Microbiota Between Right and Left Colon Cancer. *Ann Coloproctol* 2018;34(6):280–5. DOI: 10.3393/ac.2018.12.17.
- Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 414 с. [Volkova O.V., Pe-karskiy M.I. Embryogenesis and developmental histology of human internal organs. Moscow: Meditsina, 1976. 414 p. (In Russ.)].
- Морозова Е.Н., Морозов В.Н., Кузьмачук Д.О., Моргун Ю.А. Взгляд на морфогенез пейеровых бляшек тонкой кишки крыс. *Вестник проблем биологии и медицины* 2013;2(2):101. [Morozova E.N., Morozov V.N., Kuzmachuk D.O., Morgun Yu.A. A view on morphogenesis of Peyer's patches in the small intestine of rats. *Vestnik problem biologii i meditsiny = Bulletin of Problems in Biology and Medicine* 2013;2(2):101. (In Russ.)].
- Карпочева И.Г., Галеева Э.Н. Анатомо-функциональная характеристика лимфоидной системы и ее становление в пренатальном онтогенезе. *Современные проблемы науки и образования* 2017;2:86. [Karpocheva I.G., Galeeva E.N. Anatomical and functional characteristics of the lymphoid system and its development in prenatal ontogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017;2:86. (In Russ.)].
- Peaudecerf L., Rocha B. Role of the gut as a primary lymphoid organ. *Immunol Lett* 2011;140(1–2):1–6. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.05.009.
- Gordon J.I., Hooper L.V., McNeven M.S. et al. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. *Am J Physiol* 1997;273(3 Pt 1):G565–70.
- Neumann P.A., Koch S., Hilgarth R.S. et al. Gut commensal bacteria and regional Wnt gene expression in the proximal versus distal colon. *Am J Pathol* 2014;184(3):592–9. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.11.009.
- Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. Дискуссионные вопросы анатомии пейеровых бляшек тонкой кишки. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012;8(3):687–91. [Guseynov T.S., Guseynova S.T. Debatable issues in the anatomy of Peyer's patches of the small intestine. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy*

- zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2012;8(3):687–91. (In Russ.)].
34. Merlano M.C., Granetto C., Fea E. et al. Heterogeneity of colon cancer: from bench to bedside. *ESMO Open* 2017;2(3):e000218. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000218.
  35. Kashtanova D.A., Popenko A.S., Tkacheva O.N. et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* 2016;32(6): 620–7. DOI: 10.1016/j.nut.2015.12.037.
  36. Kosumi K., Hamada T., Koh H. et al. The Amount of Bifidobacterium Genus in Colorectal Carcinoma Tissue in Relation to Tumor Characteristics and Clinical Outcome. *Am J Pathol* 2018;188(12): 2839–52. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.08.015.
  37. Wu M., Wu Y., Li J. et al. The dynamic changes of gut microbiota in Muc2 deficient mice. *Int J Mol Sci* 2018;19(9). PII: E2809. DOI: 10.3390/ijms19092809.
  38. Kamphuis J.B.J., Mercier-Bonin M., Eutamène H., Theodorou V. Mucus organisation is shaped by colonic content; a new view. *Sci Rep* 2017;7(1):8527. DOI: 10.1038/s41598-017-08938-3.
  39. Koliarakis I., Psaroulaki A., Nikolouzakis T.K. et al. Intestinal microbiota and colorectal cancer: a new aspect of research. *CJ BUON* 2018;23(5):1216–34.
  40. Hattori N., Niwa T., Ishida T. et al. Antibiotics suppress colon tumorigenesis through inhibition of aberrant DNA methylation in an azoxymethane and dextran sulfate sodium colitis model. *Cancer Sci* 2019;110(1): 147–56. DOI: 10.1111/cas.13880.
  41. Mima K., Nishihara R., Qian Z.R. et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2016;65(12):1973–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101.
  42. Mima K., Sukawa Y., Nishihara R. et al. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015;1(5):653–61. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1377.
  43. Gao Z., Guo B., Gao R. et al. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015;6:20. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020.
  44. Flemer B., Lynch D.B., Brown J.M. et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut* 2017;66(4):633–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309595.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Ю.С. Корнева/Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Р.В. Украинец/R.V. Ukrainets: <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.