

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 577/112/853^616/36-006/6-074
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-1-59-65>

Поступило в редакцию 16.06.2022
Received 16.06.2022

О. Е. Кузнецов^{1,2}, В. М. Цыркунов², С. Ш. Керимова³

¹Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси,
Гродно, Республика Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

³Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Республика Беларусь

ЭКСПРЕССИЯ МУЦИНОВ ПРИ РАКЕ ПЕЧЕНИ

(Представлено членом-корреспондентом С. В. Губкиным)

Аннотация. Рост заболеваемости, трудности ранней диагностики и высокий уровень летальности пациентов при раке печени (РП) определяют актуальность изучения механизмов его развития. Оценена экспрессия высокомолекулярных гликопротеинов MUC-1, MUC-13 при РП. Предметом исследования были 65 архивных образцов тканей опухоли печени и 34 пробы сыворотки крови у пациентов с морфологически подтвержденным РП. Возраст обследуемых составил 26–97 лет. Исследование уровня антител к MUC-1 и MUC-13 проводили методом ИФА. Установлены пределы референтных значений MUC-1 ($0,250 \pm 0,10$ нг/мл) и MUC-13 ($0,321 \pm 0,13$ нг/мл) в сыворотке крови у здоровых лиц. Концентрация сывороточных антител к MUC-1 и MUC-13 у пациентов с РП была значимо выше показателей здоровых лиц. Содержание MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли печени было более высоким, чем в сыворотке крови практически здоровых лиц и пациентов с РП. При подтвержденном диагнозе РП уровень антител к MUC-1, превышающий в сыворотке крови $0,373$ нг/мл, и уровень антител к MUC-13 более $0,939$ нг/мл может указывать на высокий риск наличия опухолевого процесса.

Ключевые слова: муцин, сыворотка, ткань, рак, печень

Для цитирования. Кузнецов, О. Е. Экспрессия муцинов при раке печени / О. Е. Кузнецов, В. М. Цыркунов, С. Ш. Керимова // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2023. – Т. 67, № 1. – С. 59–65. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-1-59-65>

Oleg E. Kuznetsov^{1,2}, Vladimir M. Tsyrcunov², Sapartach Sh. Kerimova³

¹Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

³Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Grodno, Republic of Belarus

MUCIN EXPRESSION IN LIVER CANCER

(Communicated by Corresponding Member Sergey V. Goubkin)

Abstract. Increasing incidence, difficulties in early diagnosis, and a high mortality rate in liver cancer (LC) determine the relevance of studying the mechanisms of its development. The aim of the work is to evaluate the expression of high molecular weight glycoproteins MUC-1, MUC-13 in liver cancer. The object of study is LC tissue samples of 65 patients from the archives and 34 blood serum samples from patients with morphologically confirmed LC. The age of subjects was 26–97 years. The level of antibodies to MUC-1 and MUC-13 was studied by ELISA. The reference value ranges of MUC-1 (0.250 ± 0.10 ng/ml) and MUC-13 (0.321 ± 0.13 ng/ml) in the blood serum of healthy individuals were established. The concentration of antibodies to MUC-1 and MUC-13 in the blood serum in RP was significantly higher than that in practically healthy individuals. The concentration of MUC-1 and MUC-13 in the LC tumor tissue was higher than that in the blood serum of apparently healthy individuals and LC patients. With a confirmed LC diagnosis, the level of antibodies to MUC-1 in the blood serum, which exceeds 0.373 ng/ml, and the level of antibodies to MUC-13, which is more than 0.939 ng/ml, may indicate a high risk of a tumor process.

Keywords: mucin, serum, tissue, cancer, liver

For citation. Kuznetsov O. E., Tsyrcunov V. M., Kerimova S. Sh. Mucin expression in liver cancer. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 1, pp. 59–65 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-1-59-65>

Введение. Трудности диагностики онкологических процессов, их медицинская, социальная и экономическая значимость и высокий уровень летальности определяют актуальность борьбы с ними и делают проблему ранней диагностики одной из ключевых [1; 2]. В 2020 г. раком печени (РП) в мире заболели 905 677 человек, умерли 830 180 пациентов. Частота его увеличивается по мере старения населения, достигая пика около 70 лет [3; 4]. Наша страна относится к странам с невысоким уровнем заболеваемости РП, однако около 35 % случаев РП диагностируется на III и IV стадиях, а 5-летняя выживаемость варьирует от 60,6 до 14,5 % [5].

В настоящее время среди биологических маркеров опухолевого роста значительный интерес к себе проявили высокомолекулярные гликопротеины, муцины (MUC) [6]. В норме в организме человека MUC экспрессируются клетками однослойного эпителия и входят в состав молекулярной системы, способствующей устойчивости эпителиального барьера при поражении. У человека идентифицирован 21 ген MUC, среди которых 15 экспрессируются в различных областях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7; 8].

На основании структуры, функции и клеточной локализации MUC делятся на мембранные и секретируемые [9]. Секретируемые MUC, включающие MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, создают непроницаемый гель, образующий барьер, «задерживающий» микроорганизмы и вирусы [10].

В системе ЖКТ мембранные MUC представлены: MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17 [8]. MUC1 («полиморфный») в основном присутствует в желудке и эпителии поджелудочной железы; MUC3 можно обнаружить в кишечнике; MUC4 («трахеобронхиальный») – в полости рта и кишечнике [11]. Известны общие механизмы трансмембранного действия MUC, особенно MUC1 (CA 15-3 или CD227), MUC4 и MUC16 (CA125), а также их роль в онкогенезе и метастазировании [6].

В злокачественных опухолях можно обнаружить повышенную экспрессию MUC, изменение их внутриклеточной локализации и увеличение гипогликозилированных форм, представляющих идеальную мишень для таргетной терапии [12]. Сверхэкспрессия MUC и их аномальная внутриклеточная локализация могут способствовать увеличению инвазивного и метастатического потенциала злокачественных клеток [13]. Было распространено мнение, что гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) не продуцирует MUC, тогда как холангиокарцинома (ХЦ) или комбинированный ГЦР-ХЦ может продуцировать их. Однако уже доказано, что MUC могут продуцироваться клетками ГЦР, которые не проявляют или еще не подверглись морфологической дифференцировке в билиарные фенотипы [6]. Многие считают, что экспрессия и локализация белков MUC1 в первичных карциномах печени (PLC) полезны в дифференциальной диагностике и прогнозе течения [14].

В первом исследовании, демонстрирующем значение MUC13 в качестве биомаркера при различных карциномах, было показано, что уровни MUC13 в сыворотке человека были значительно повышены у пациентов с РП и другими видами рака, в отличие от воспалительных заболеваний кишечника [15].

Таким образом, MUC, как объект исследования, представляют интерес для понимания биологии злокачественных новообразований и предшествующих их развитию фоновых процессов, а также для совершенствования методов диагностики и прогноза при онкологических заболеваниях.

Цель исследования – провести анализ экспрессии высокомолекулярных гликопротеинов MUC-1, MUC-13 при опухолевых процессах в печени для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были образцы тканей рака печени 65 пациентов из архива Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро и 34 образца сыворотки крови, полученных при обращении пациентов за консультативной и медицинской помощью. Исследование выполнено в рамках обязательного медицинского обследования в соответствии с действующими протоколами диагностики и лечения.

Злокачественная природа поражения печени доказана морфологическими исследованиями и представлена следующими вариантами РП: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), холангиокарцинома

(ХЦ). Возраст обследуемых на момент постановки диагноза составил 26–97 лет; медиана возраста (Me) – $62,6 \pm 14,6$ лет, нижний квартиль (Q25) – 53 года, верхний квартиль (Q75) – 73 года.

Среди обследуемых лиц было 44 мужчины (67,7 %) и 21 женщина (32,3 %). ГЦР печени установлена в 52 случаях (80 %); ХЦ – 13 (20 %). Среди обследуемых у 17 (26,1 %) пациентов РП диагностирован на фоне цирроза печени (ЦП): 13 – мужчин, 4 – женщины. У 21 пациента (32,3 %) отмечены отдаленные метастазы в легкое, лимфатические узлы, надпочечники, брюшину, позвоночник.

Группу контрольных исследований представляли образцы крови 34 здоровых лиц, полученные в рамках профилактических исследований, средний возраст пациентов составил $58,8 \pm 7,7$ года (минимум 45 лет, максимум 81 год), 19 мужчин (55,9 %), 15 женщин (44,1 %).

Исследование уровня антител к MUC-1 и MUC-13 (нг/мл) проводили методом ИФА на анализаторе Mindray 96RA (Китай) в образцах ткани и сыворотки крови пациентов при помощи набора реагентов производства Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd (Китай).

Из образцов ткани в парафине готовили серийные срезы. В соответствии со стандартным протоколом проводили пробоподготовку образцов ткани к исследованию набором реагентов производства MagneSil Genomic, Fixed System (Promega, США).

Образцы сыворотки крови получали стандартным способом с использованием вакуумных систем Vacuette с активатором свертывания производства Greiner Bio-One (Австрия). Подготовка проб крови для исследования проводилась унифицированным способом: центрифугирование (центрифуга Fepox-24M, Китай) при 3000g в течение 10 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS. Различие между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установленные в сыворотке крови концентрации антител к рецепторам MUC-1 и MUC-13 у здоровых лиц, а также в образцах крови и ткани опухоли у пациентов с РП представлены на рис. 1.

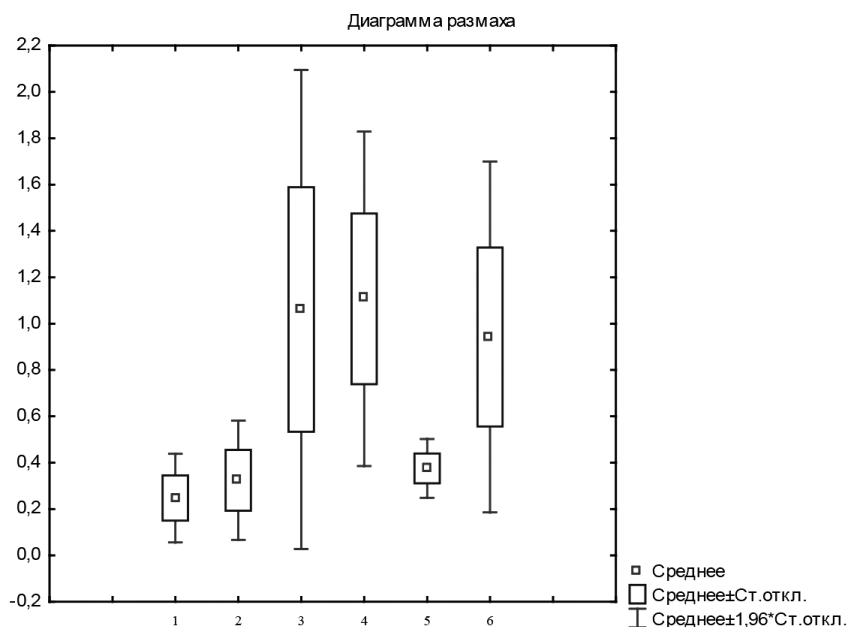


Рис. 1. Концентрация уровня антител к MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани опухоли, в сыворотке здоровых лиц и пациентов с РП, ось абсцисс: 1 – MUC-1, сыворотка здоровых лиц; 2 – MUC-13, сыворотка здоровых лиц; 3 – MUC-1, ткань опухоли печени; 4 – MUC-13, ткань опухоли печени; 5 – MUC-1, сыворотка пациентов с РП; 6 – MUC-13, сыворотка пациентов с РП; ось ординат – концентрация MUC в нг/мл

Fig. 1. The concentration of the level of antibodies to MUC-1 and MUC-13 in the tumor tissue extract, in the serum of healthy individuals and patients with CL, abscissa: 1 – MUC-1, serum of healthy individuals; 2 – MUC-13, serum of healthy individuals; 3 – MUC-1, liver tumor tissue; 4 – MUC-13, liver tumor tissue; 5 – MUC-1, serum of patients with CL; 6 – MUC-13, serum of patients with CL; y-axis – MUC concentration in ng/ml

У здоровых лиц концентрация антител к рецептору MUC-1 составила $0,250 \pm 0,10$ нг/мл, рецептору MUC-13 – $0,321 \pm 0,13$ нг/мл, что соответствовало ранее полученным нами показателям в других возрастных группах. Концентрация антител к MUC-1 и MUC-13 в сыворотке крови пациентов с РП имела достоверные отличия от контрольных цифр: $0,381 \pm 0,06$ нг/мл ($p = 0,002$) и $0,940 \pm 0,39$ нг/мл ($p = 0,0001$) соответственно. Среднее значение концентраций антител к MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани опухоли печени было достоверно выше, чем в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов с РП.

Использование теста Вилкоксона позволило получить значения Z-теста и предположить, что значимая концентрация уровня антител к MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли, вероятно, связана с устойчивостью к апоптозу при РП, что требует подтверждения в дополнительных исследованиях:

MUC-1 (здоровые, сыворотка) и MUC-1 (ткань опухоли): $Z = 4,843025, p = 0,000001$;

MUC-13 (здоровые, сыворотка) и MUC-13 (ткань опухоли): $Z = 4,831024, p = 0,000001$;

MUC-1 (РП, сыворотка) и MUC-1 (ткань опухоли): $Z = 4,674735, p = 0,000003$;

MUC-13 (РП, сыворотка) и MUC-13 (ткань опухоли): $Z = 2,374765, p = 0,017561$.

Анализ зависимости уровня экспрессии MUC-1 и MUC-13 в опухолевой ткани с возрастом пациентов представлен на рис. 2.

Как видно из рис. 2, достоверных корреляционных связей между уровнем антител к MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани печени, пораженной опухолью, и возрастом пациентов не установлено (Spearman, Median Test, Mann–Whitney *U*-test): MUC-1 – $R = 0,053076, p = 0,772962$; MUC-13 – $R = 0,190647, p = 0,295940$). Таким образом, уровень антител не зависит от возраста, что повышает его значимость как биологического маркера.

Распределение концентраций (переменных) антител к MUC-1 и MUC-13 в экстракте ткани при РП внутри возрастных групп (Q25 – 53 года, Q75 – 73 года) позволило оценить их концентрации с минимальным размахом (интервалом изменения) переменной: интервал изменения концентрации, на которую не влияет возрастной выброс, аномальное значение (рис. 3).

С учетом размаха переменной экспрессии MUC-1 и MUC-13 в возрастных группах лиц с диагнозом РП в возрастной группе 53 и 73 года проведена оценка множественной регрессии переменных MUC-1 и MUC-13 и предсказанное значение концентрации MUC-1 и MUC-13 для лиц с РП (рис. 4).

Как показал статистический анализ, предсказанное значение концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 в ткани при РП составило: MUC-1 в 53 года – 1,119 нг/мл, MUC-1 в 73 года – 1,046 нг/мл, MUC-13 в 53 года – 1,089 нг/мл, MUC-13 в 73 года – 1,157 нг/мл.

Значение концентрации антител к MUC-1 и MUC-13 в сыворотке крови при РП составило: MUC-1 в 53 года – 0,373 нг/мл, MUC-1 в 73 года – 0,380 нг/мл, MUC-13 в 53 года – 0,939 нг/мл, MUC-13 в 73 года – 0,950 нг/мл. Показатели предсказанного значения MUC соответствовали

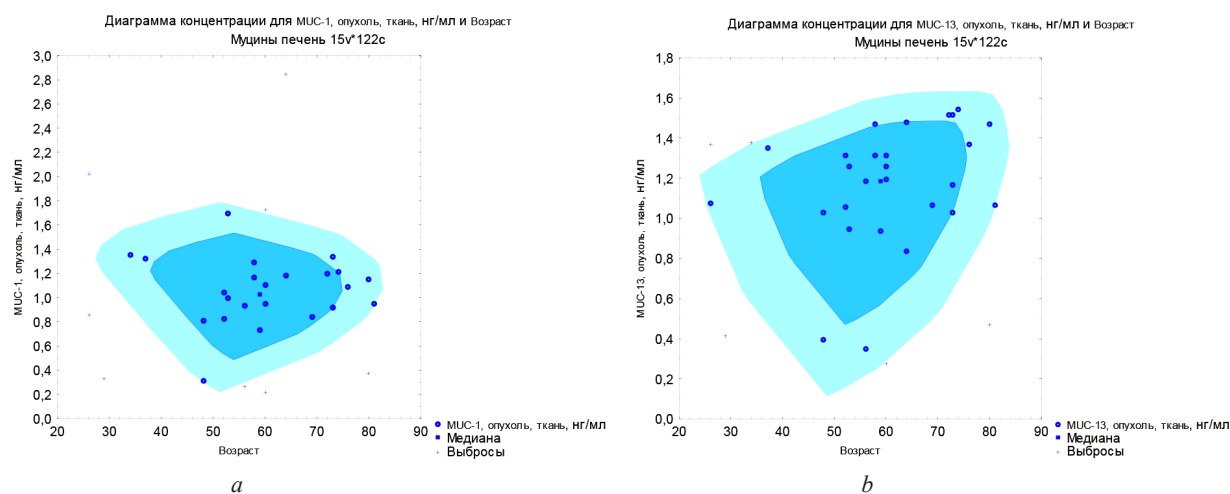


Рис. 2. Зависимость концентрации уровня антител к MUC-1 (a) и MUC-13 (b) от возраста пациента

Fig. 2. Dependence of the concentration of the level of antibodies to MUC-1 (a) and MUC-13 (b) on the age of the patient

концентрациям данных показателей в образцах MUC пациентов с установленным РП и достоверно не отличались: MUC-1 (53, 73 года) – $p = 0,63$; MUC-13 (53, 73 года) – $p = 0,896$.

Связи между уровнем антител MUC-1 и MUC-13 в ткани и гендерной принадлежностью пациентов с РП не выявлено ($p > 0,05$, Mann–Whitney U -test).

Поскольку содержание антител MUC-1 и MUC-13 в ткани не коррелировало с полом и возрастом пациентов, определение MUC-1 и MUC-13 в ткани целесообразно проводить у пациентов при любой форме РП независимо от пола и возраста.

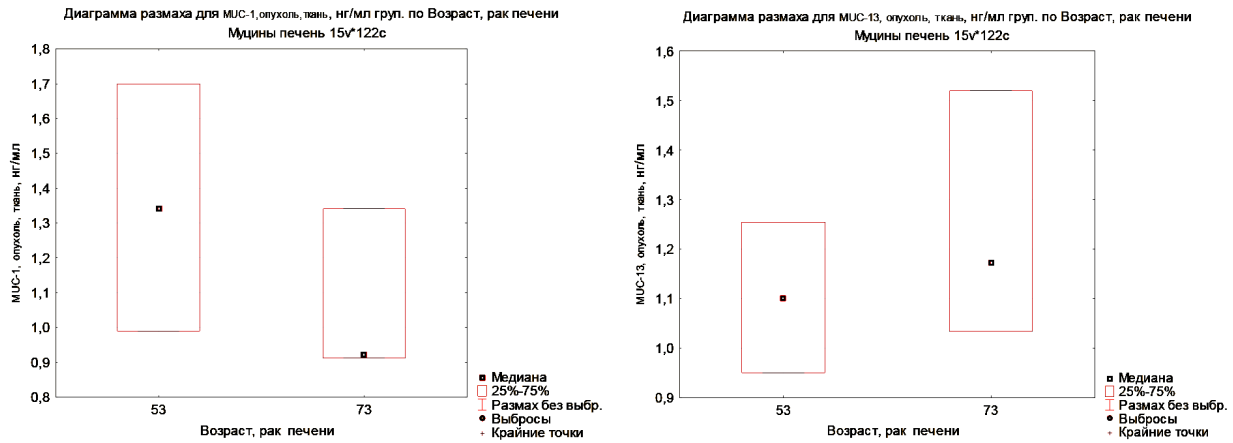
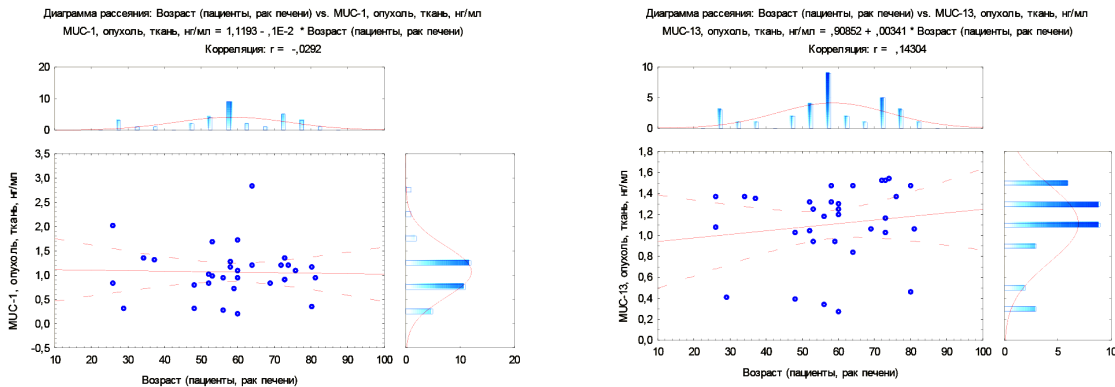


Рис. 3. Диаграмма размаха зависимости концентраций антител к муцинам MUC-1 (a) и MUC-13 (b) в ткани от возраста пациента

Fig. 3. Diagram of the range of dependence of the concentrations of antibodies to mucins MUC-1 (a) and MUC-13 (b) in the tissue from the age of the patient



Возраст, рак печени	В-Вес	Лег	В-Вес-знач.	Возраст, рак печени	В-Вес	Лег	В-Вес-знач.
		-0,000998	53		-0,052914		0,003411
св. член				св. член			
предсказанное				предсказанное			
-95,0 % ИС				-95,0 % ИС			
+95,0 % ИС				+95,0 % ИС			
Возраст, рак печени	-0,000998	73	-0,072881	Возраст, рак печени	0,003411	73	0,249019
св. член				св. член			
предсказанное				предсказанное			
-95,0 % ИС				-95,0 % ИС			
+95,0 % ИС				+95,0 % ИС			

a

b

Рис. 4. Множественная регрессии концентрации антител для переменных MUC-1 (a) и MUC-13 (b) в экстракте ткани в зависимости от возраста пациента, предсказанное значение концентраций (нг/мл) для лиц со злокачественными процессами печени

Fig. 4. Multiple regression of antibody concentration for variables MUC-1 (a) and MUC-13 (b) in tissue extract depending on the age of the patient, the predicted value of concentrations for individuals with liver cancer (ng/ml)

Заклучение. Установление пределов референтных (нормальных) значений MUC-1 ($0,250 \pm 0,10$ нг/мл) и MUC-13 ($0,321 \pm 0,13$ нг/мл) в сыворотке крови у практически здоровых лиц позволяет использовать данные показатели в качестве онкомаркеров для уточняющей диагностики РП и для мониторинга при его прогрессировании.

Концентрация антител к MUC-1 ($0,381 \pm 0,06$, $p = 0,002$) и MUC-13 ($0,940 \pm 0,39$, $p = 0,0001$) в сыворотке крови при РП достоверно выше значений у практически здоровых лиц.

При подтвержденном диагнозе РП уровень антител к MUC-1, превышающий в сыворотке крови $0,373$ нг/мл, и уровень антител к MUC-13 более $0,939$ нг/мл может указывать на высокий риск наличия опухолевого процесса.

Концентрация MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли при РП достоверно выше, чем в сыворотке крови практически здоровых лиц и пациентов с РП ($p < 0,05$).

Уровень экспрессии MUC-1 и MUC-13 в ткани опухоли не связан с возрастом (MUC-1 – $p = 0,77$; MUC-13 – $p = 0,29$) и полом пациентов (MUC-1 – $p = 0,63$, MUC-13 – $p = 0,74$).

Значения показателей MUC выше предсказанных концентраций в ткани печени: MUC-1 – $1,066$ нг/мл; MUC-13 – $1,089$ нг/мл на 53 году жизни пациента и MUC-1 – $1,046$ нг/мл и MUC-13 – $1,157$ нг/мл на 73 году жизни могут указывать на риск скрытого опухолевого процесса.

Список использованных источников

1. Кузнецов, О. Е. Вирус-ассоциированный гепатоцеллюлярный рак печени / О. Е. Кузнецов, В. М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 17–24. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-17-24>
2. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung [et al.] // CA: Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71, N 3. – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Globocan 2020 – Global Cancer Observatory [Electronic resource]. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>. – Date of access: 21.03.2022.
4. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis / M. Plummer [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2016. – Vol. 4, N 9. – P. 609–616. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30143-7)
5. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches / D. Anwanwan [et al.] // Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer. – 2020. – Vol. 1873, N 1. – Art. 188314. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314>
6. Kasprzak, A. Mucins: the Old, the New and the Promising Factors in Hepatobiliary Carcinogenesis / A. Kasprzak, A. Adamek // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 6. – P. 1288. <https://doi.org/10.3390/ijms20061288>
7. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases / S. K. Behera [et al.] // Glycoconj. J. – 2015. – Vol. 32, N 8. – P. 575–613. <https://doi.org/10.1007/s10719-015-9606-6>
8. Weizmann Institute of Science. GeneCards [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.genecards.org/>. – Date of access: 22.03.2022.
9. Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets / S. S. Dhanisha [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2018. – Vol. 122. – P. 98–122. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.006>
10. Composition and functional role of the mucus layers in the intestine / M. E. Johansson [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2011. – Vol. 68, N 22. – P. 3635–3641. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0822-3>
11. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer / Y. H. Sheng [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 27, N 1. – P. 28–38. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x>
12. MUC1 Specific Immune Responses Enhanced by Coadministration of Liposomal DDA/MPLA and Lipoglycopeptide / J. J. Du [et al.] // Front Chem. – 2022. – Vol. 10. – Art. 814880. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.814880>
13. Wi, D. H. Mucin in cancer: a stealth cloak for cancer cells / D. H. Wi, J. H. Cha, Y. S. Jung // BMB Rep. – 2021. – Vol. 54, N 7. – P. 344–355. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2021.54.7.064>
14. Expression of MUC1 and its significance in hepatocellular and cholangiocarcinoma tissue / S. F. Yuan [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, N 30. – P. 4661–4666. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i30.4661>
15. MUC13 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression via EGFR/PI3K/AKT pathways / P. Tiemin [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – Vol. 72, N 4. – P. 761–773. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.021>

References

1. Kuznetsov O. E., Tsyrukunov V. M. Virus-associated hepatocellular liver cancer. *Gepatologiya i gastroenterologiya = Hepatology and gastroenterology*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 17–24 (in Russian). <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-17-24>
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: Cancer Journal for Clinicians*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

3. *Globocan 2020 – Global Cancer Observatory*. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> (accessed 21 March 2022).
4. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health*, 2016, vol. 4, no. 9, pp. 609–616. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30143-7)
5. Anwanwan D., Singh S. K., Singh S., Saikam V., Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 2020, vol. 1873, no. 1, art. 188314. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314>
6. Kasprzak A., Adamek A. Mucins: the Old, the New and the Promising Factors in Hepatobiliary Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 6, pp. 1288. <https://doi.org/10.3390/ijms20061288>
7. Behera S. K., Prahara A. B., Dehury B., Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases. *Glycoconjugate Journal*, 2015, vol. 32, no. 8, pp. 575–613. <https://doi.org/10.1007/s10719-015-9606-6>
8. *Weizmann Institute of Science, GeneCards (2021)*. Available at: <https://www.genecards.org/> (accessed 22 March 2022).
9. Dhanisha S. S., Guruvayoorappan C., Drishya S., Abeesh P. Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2018, vol. 122, pp. 98–122. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.006>
10. Johansson M. E., Ambort D., Pelaseyed T., Schütte A., Gustafsson J. K., Ermund A., Subramani D. B., Holmén-Larsson J. M., Thomsson K. A., Bergström J. H., van der Post S., Rodriguez-Piñero A. M., Sjövall H., Bäckström M., Hansson G. C. Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2011, vol. 68, no. 22, pp. 3635–3641. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0822-3>
11. Sheng Y. H., Hasnain S. Z., Florin T. H., McGuckin M. A. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, vol. 27, no. 1, pp. 28–38. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x>
12. Du J. J., Zhou S. H., Cheng Z. R., Xu W. B., Zhang R. Y., Wang L. S., Guo J. MUC1 Specific Immune Responses Enhanced by Coadministration of Liposomal DDA/MPLA and Lipoglycopeptide. *Frontiers in Chemistry*, 2022, vol. 10, art. 814880. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.814880>
13. Wi D. H., Cha J. H., Jung Y. S. Mucin in cancer: a stealth cloak for cancer cells. *BMB Reports*, 2021, vol. 54, no. 7, pp. 344–355. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2021.54.7.064>
14. Yuan S. F., Li K. Z., Wang L., Dou K. F., Yan Z., Han W., Zhang Y. Q. Expression of MUC1 and its significance in hepatocellular and cholangiocarcinoma tissue. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, vol. 11, no. 30, pp. 4661–4666. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i30.4661>
15. Tiemin P., Fanzheng M., Peng X., Jihua H., Ruipeng S., Yaliang L., Yan W., Junlin X., Qingfu L., Zhefeng H., Jian L., Zihao G., Guoxing L., Boshi S., Ming Z., Qinghui M., Desen L., Lianxin L. MUC13 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression via EGFR/PI3K/AKT pathways. *Journal of Hepatology*, 2020, vol. 72, no. 4, pp. 761–773. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.021>

Информация об авторах

Кузнецов Олег Евгеньевич – канд. биол. наук, доцент, директор. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (пл. Антония Тызенгауза, 7, 230023, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: olegkuznetsov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-1348-8688.

Цыркунов Владимир Максимович – д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: tvm111@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9366-6789.

Керимова Сапартач Ширдогдыевна – врач патологоанатом. Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро (Бульвар Ленинского Комсомола, 54а, 230030, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: kerimowa1993@bk.ru.

Information about the authors

Kuznetsov Oleg E. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7, Anthony Tyzengauz Square, 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: olegkuznetsov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-1348-8688/

Tsyrkunov Vladimir M. – D. Sc. (Medicine), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: tvm111@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9366-6789.

Kerimova Sapartach Sh. – Pathologist. Grodno Regional Clinical Pathological Bureau (54a, Leninsky Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: kerimowa1993@bk.ru.