

СОСУДИСТО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Каюкова Е.В.¹, Белокриницкая Т.Е.¹, Терешков П.П.¹, Шолохов Л.Ф.²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, e-mail: pochta@chitgma.ru;

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Длительное воспаление является одним из триггеров многих злокачественных опухолей. В настоящее время известен ряд воспалительных маркеров, значение которых недостаточно изучено в процессе канцерогенеза. Цель исследования: изучить закономерности изменений некоторых сосудисто-воспалительных белков в крови больных на разных этапах цервикального канцерогенеза. Объект исследования: пациентки с раком шейки матки (РШМ) I–IV стадий. Средний возраст – 39±9,8 года. Материал исследования – сыворотка крови. Исследуемые группы: НИ – неинвазивный РШМ (n=8), ИЛ – инвазивный локализованный РШМ (n=18), МР – местнораспространенный РШМ (n=19), Г – генерализованный РШМ (n=4). Образцы контрольной группы забраны у 15 гинекологически здоровых женщин-добровольцев. Метод исследования – проточная цитофлуориметрия с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1». Исследуемые параметры: миоглобин (MG), кальпротектин (CAL), липокалин А (LCN), матриксная металлопероксидаза 2 (MMP-2), остеопонтин (OPN), миелопероксидаза (MPO), сывороточный амилоид А (SAA), белок 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), сосудистая молекула клеточной адгезии (VCAM-1), матриксная металлопероксидаза 9 (MMP-9), Цистатин С (CC). Статистический анализ данных проводился с использованием непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни. У больных с Г РШМ обнаружены низкие концентрации MMP-2, MPO, SAA и IGFBP-4 по сравнению с соответствующими величинами в группе контроля (p<0,05). Напротив, концентрация OPN у пациентов с Г РШМ была максимальной и составила 56,05 [6,95; 95,15] нг/мл. Выявлены значимые различия между группами больных с МР и Г РШМ по концентрациям MMP-2, SAA, IGFBP-4 (p<0,05), а также среди групп ИЛ и МР РШМ по значениям ICAM-1 и VCAM-1 (p<0,05). Полученные данные подлежат дальнейшему изучению в качестве гематологических воспалительных маркеров как новых критериев дифференциальной диагностики распространенных форм РШМ.

Ключевые слова: воспалительные маркеры, рак шейки матки, воспаление, канцерогенез, стадирование.

VASCULAR INFLAMMATORY PROTEINS IN CERVICAL CANCER PATIENTS

Kayukova E.V.¹, Belokrinitskaya T.E.¹, Tereshkov P.P.¹, Sholokhov L.F.²

¹Chita state medical academy, Chita, e-mail: pochta@chitgma.ru;

²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Prolonged inflammation is one of the triggers of many malignant tumors. The roles of some inflammatory markers are not yet studied in the process of carcinogenesis. The aim was to study the patterns of changes in some vascular inflammatory proteins in the blood of patients with cervical cancer different stages. The objects of study were the patients with cervical cancer I-IV stage. The average age was 39 ± 9.8 years. The material of study was blood serum. The studied groups: NI - non-invasive cervical cancer (n = 8), IL - invasive localized cervical cancer (n = 18), MR - locally distributed cervical cancer (n = 19), G – metastatic cervical cancer (n = 4). Samples of the control group were taken from 15 gynecologically healthy women. The research method was flow cytometry FC500 using the Human Vascular Inflammation Panel 1 panel. Test parameters: myoglobin (MG), calprotectin (CAL), lipocalin A (LCN), matrix metalloperoxidase 2 (MMP-2), osteopontin (OPN), myeloperoxidase (MPO), serum amyloid A (SAA), protein 4, insulin-like binding growth factor (IGFBP-4), cell-cell adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), matrix metalloperoxidase 9 (MMP-9), Cystatin C (CC). Statistical analysis of the data was carried out using nonparametric statistics using the Mann – Whitney U-test. Low concentrations of MMP-2, MPO, SAA and IGFBP-4 were detected in the blood of the patients with metastatic cervical cancer. In contrast, the concentration of OPN in patients with G cervical cancer was maximum and amounted to 56.05 [6.95; 95.15] ng / ml. Significant differences were found between groups of patients with MR and G cervical cancer in concentrations of MMP-2, SAA, IGFBP-4 (p < 0.05), between groups of IL and MR cervical cancer in ICAM-1 and VCAM-1 (p < 0.05). The results of our study can be used for research new differential criteria for staging cervical cancer.

Keywords: inflammatory markers, cervical cancer, inflammation, carcinogenesis, staging.

Рак шейки матки (РШМ) является третьим наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин во всем мире [1]. Известно, что воспаление и глубокие диспластические изменения цервикального эпителия служат необходимыми этапами для возникновения, развития, прогрессирования, инвазии и метастазирования опухоли. Прогностическое значение некоторых маркеров воспаления уже установлено для многих видов рака [2]. В последнее время актуальность приобретают исследования по изучению гематологических воспалительных маркеров, отражающих течение опухолевого процесса.

Цель исследования: изучить закономерности изменений некоторых сосудисто-воспалительных белков в крови больных на разных этапах цервикального канцерогенеза.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное поперечное контролируемое исследование, объектом которого являлись пациентки с РШМ I–IV стадий. Средний возраст – $39 \pm 9,8$ года. Материалом для исследования служила сыворотка крови. Все обследуемые были информированы о проводимой работе и дали свое письменное согласие на участие в ней. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 2013 ред.) с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии.

По результатам анализа медицинской документации выделены следующие клинические группы: НИ – неинвазивный РШМ (рак in situ) ($n=8$), ИЛ – инвазивный локализованный РШМ ($n=18$), МР – местнораспространенный РШМ ($n=19$), Г – генерализованный РШМ ($n=4$).

Образцы контрольной группы забраны у 15 гинекологически здоровых женщин-добровольцев, ознакомленных с дизайном исследования и давших информированное согласие на участие в нем (средний возраст – $30,0 \pm 4,4$ года).

Методом проточной цитофлуометрии FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1» изучались следующие гематологические показатели: миоглобин (MG), кальпротектин (CAL), липокалин А (LCN), матриксная металлопротеиназа 2 (MMP-2), остеопонтин (OPN), миелопротеиназа (MPO), сывороточный амилоид А (SAA), белок 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), сосудистая молекула клеточной адгезии (VCAM-1), матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9), Цистатин С (CC). Содержание воспалительных белков приведено как Me [25-й; 75-й перцентили] в нг/мл.

Статистический анализ данных проводился с использованием непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни (компьютерная программа

«BIOSTAT»). Полученные результаты представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Статистически значимые результаты исследования приведены в таблице.

Уровень некоторых сосудисто-воспалительных факторов в сыворотке крови у больных РШМ в зависимости от распространения опухолевого, нг/мл

Группа / Показатель	Контроль	НИ РШМ (n=8)	ИЛ РШМ (n=18)	МР РШМ (n=19)	Г РШМ (n=4)
MMP-2	19,71 [13,15;28,31]	13,09 [10,09; 33,89]	13,49 [11,25; 24,09]	14,54[^] 10,89; 18,62	5,82* [4,34; 7,3]
OPN	16,88 [12,37; 28,67]	19,47 [14,74; 25,22]	16,47 [11,84; 29,33]	24,03 [11,72; 40,82]	56,05* [6,95; 95,15]
MPO	485,89 [370,78; 719,71]	440,08 [348,18; 553,08]	571,22 [428,53; 738,80]	387,02 [314,21; 684,85]	265,15* [19,48; 510,81]
SAA	98,74 [73,39; 185,50]	100,64 [47,26; 202,12]	155,93 [67,38; 292,66]	382,75*[^] [154,10; 543,52]	45,98* [1,58; 90,38]
IGFBP-4	101,48 [59,13;162,63]	116,88 [57,70; 188,12]	95,84 [54,09; 172,68]	91,52[^] [57,19; 121,68]	47,35* [20,64; 74,05]
ICAM-1	4,55 2,75; 18,40	6,69 [3,68; 16,99]	4,84## [3,32; 8,55]	2,75 [1,71; 7,22]	3,12 [1,03; 5,21]
VCAM-1	108,31 [61,81; 168,20]	72,63 [60,84; 82,60]	74,93## [65,01; 119,39]	56,54* [44,55; 98,12]	62,62 [1,46; 123,78]
MMP-9	253,87 [188,26; 346,07]	181,99# [136,86; 283,62]	306,23 [181,40; 418,71]	548,41 [150,10; 419,08]	140,3 [3,49; 277,11]

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия:

*статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

статистически значимые различия между подгруппами НИ и ИЛ ($p < 0,05$)

статистически значимые различия между подгруппами ИЛ и МР ($p < 0,05$)

[^] статистически значимые различия между подгруппами МР и Г ($p < 0,05$)

При анализе полученных данных в зависимости от распространения опухолевого процесса не было выявлено достоверных различий по уровням MG, CAL, LCN2, MMP-9, СС по сравнению с величиной контроля ($p > 0,05$).

Установлено, что по мере увеличения стадии РШМ уровень MMP-2 в сыворотке крови снижался, однако эта тенденция статистически не была достоверной. В крови больных с генерализованным РШМ концентрация MMP-2 была минимальной и составила 5,82 [4,34;

7,30] нг/мл, что на 70,5% меньше, чем величина контроля ($p \leq 0,05$), и на 60%, меньше, чем при МР РШМ ($p < 0,05$).

Противоположную направленность носило изменение уровня ОРN, величина которого у больных РШМ IV стадии была максимальна и составила 56,05 [16,95; 95,15] нг/мл, что больше соответствующей контрольной величины в 3,3 раза ($p \leq 0,05$).

Следует отметить модификацию величины МРО в сыворотке крови только у больных с Г РШМ: уменьшение уровня МРО на 45,2% по сравнению с показателем у здоровых лиц ($p \leq 0,05$).

У больных с МР РШМ уровень SAA был максимальным и составил 382,75 [154,10; 543,52] нг/мл, что превышало соответствующую величину в группе контроля в 3,8 раза ($p \leq 0,05$). По мере прогрессирования заболевания концентрация SAA резко снизилась до 45,98 нг/мл [1,58; 90,38] ($p \leq 0,05$).

Величина IGFBP-4 имела тенденцию к снижению при увеличении стадии опухолевого процесса, достигая минимального значения при метастатическом раке ($p \leq 0,05$). При сравнении межгрупповых показателей установлено, что уровень IGFBP-4 в сыворотке крови у больных с МР РШМ выше на 48,2% по сравнению с соответствующей величиной при IV стадии ($p < 0,05$).

Достоверных различий по уровню ICAM-1 среди исследуемых подгрупп и группы контроля не выявлено. Однако в группе больных с ИЛ РШМ величина ICAM-1 была выше на 43% по сравнению с аналогичным показателем при МР РШМ.

Достоверные отличия по уровню VCAM-1 были выявлены у больных с МР РШМ: величина VCAM-1 уменьшилась на 47,82% по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$), при этом установлено значимое отличие по этому показателю среди больных ИЛ и МР РШМ ($p < 0,05$).

Выявлены межгрупповые отличия по содержанию MMP-9 среди подгрупп неинвазивный и инвазивный локализованный РШМ ($p < 0,05$).

В данной работе мы изучили уровень некоторых сосудисто-воспалительных белков у больных РШМ.

MG – полифункциональный белок, участвующий в транспорте кислорода и поглощении свободных радикалов. Данных по изучению сывороточного уровня MG у больных РШМ в литературе не найдено. Экспериментальная линия клеток РШМ, Hela, экспрессирует небольшое количество MG, возможно, именно поэтому мы не зарегистрировали изменение концентрации этого белка в крови у больных РШМ [3].

CAL представляет собой димерный комплекс, состоящий из белков S100A8 и S100A9, обладающих коканцерогенным действием за счет активации аутоиммунной агрессии, эндотелиальной дисфункции, провоспалительного действия. В настоящее время CAL

рассматривается как прогностический фактор и индуктор метастазирования многих злокачественных опухолей [4]. Что касается изучения CAL в качестве маркера системного воспаления и предиктора прогрессирования РШМ, данные литературы весьма противоречивы и касаются лишь регистрации внутриклеточного пула CAL в процессе малигнизации цервикального эпителия. Так, экспрессия белка S100A9 в большой степени присуща диспластическим клеткам цервикального эпителия. При этом согласно данным мультивариантного анализа экспрессия S100A9 обратно взаимосвязана со статусом лимфатических узлов и стадией РШМ, что соотносится главным образом с влиянием на MMP-9 и активацию PI3K/Akt сигнального пути [5]. Противоположные результаты сообщили X. Zhu et al [6]. Напомним, что в нашем исследовании мы не зарегистрировали достоверных различий по уровню CAL между клиническими группами и контролем. Возможно, следующий этап исследований по изучению этого показателя на локальном уровне поможет определить его роль в канцерогенезе РШМ.

LCN являются белками, секретируемыми различными клетками (макрофагами, нейтрофилами, эпителиальными клетками), в том числе опухолевыми. Они регулируют клеточный метаболизм, иммунный ответ, синтез простагландинов, секрецию маркеров воспаления, а в процессе канцерогенеза потенцируют клеточную пролиферацию и метастазирование. Сывороточный уровень LCN значимо выше у ВПЧ-позитивных женщин, однако этот показатель обладает низкой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования ее исхода [7]. Установлено, что у больных IV стадией РШМ независимо от ВПЧ-статуса содержание LCN значимо выше [8]. Кроме того, опубликованы данные о корреляции внутриклеточного уровня LCN с метастатическим поражением лимфоузлов при РШМ, что связано с активацией ряда белков: Snail, Twist, N-кадгерина, фибронектина и MMP-9, потенцирующих эпителиально-мезенхимальный переход, провоцирующих инвазию и прогрессирование РШМ [8]. Полученные нами данные о сывороточном уровне LCN в процессе канцерогенеза РШМ носили разнонаправленный характер.

MMP – семейство цинк- и кальций-зависимых протеолитических ферментов, фактически не экспрессируемых в здоровом цервикальном эпителии. Экспрессия MMP кратно увеличивается по мере нарастания степени диспластических изменений, а патофизиологическая роль заключается в деструкции внеклеточного матрикса, базальной мембраны, в усилении ангиогенеза, что в дальнейшем определяет возможность инвазии раковых клеток и метастазирования [9]. Сывороточный уровень MMP-2 и MMP-9 максимальный при местнораспространенном РШМ, что отражает инвазивную способность и злокачественность процесса [10]. При этом важно отметить, что значения MMP-2 и MMP-9 не коррелируют со стадией РШМ (на ранних стадиях уровни MMP-2 и MMP-9

соответствуют величинам у здоровых женщин), поэтому в настоящее время эти параметры не могут рассматриваться как опция онкомаркера. Полученные нами данные о снижении уровня MMP-2 и MMP-9 у больных с генерализованным и инвазивным РШМ согласуются с результатами некоторых зарубежных исследований [11]. Как известно, кроме протеаз, опухолевые клетки шейки матки экспрессируют их ингибитор – TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase). Установлено, что в 88% образцы РШМ экспрессируют TIMP, что наиболее характерно для опухолей на поздних стадиях [11]. Таким образом, низкие уровни MMP-2, MMP-9 в крови у больных РШМ могут отражать агрессивность течения заболевания.

OPN является одним из матрично-клеточных белков и выполняет функции по ремоделированию внеклеточной среды: регуляцию процессов адгезии, миграции, дифференцировки клеток. Полученные нами результаты по детекции высокого содержания OPN в сыворотке крови у больных с метастатическим РШМ согласуются с результатами других работ [12]. Следует подчеркнуть, что высокий уровень OPN коррелирует с факторами прогрессирования РШМ: размер опухоли более 4 см, стадия опухолевого процесса, низкая степень дифференцировки также рассматриваются как неблагоприятные прогностические факторы [13].

МПО находится в азурофильных гранулах нейтрофилов и выбрасывается во внеклеточное пространство во время активации последних с целью инициации каскада иммунологических реакций, направленных на уничтожение патогена. Кроме этого, повышенный уровень МПО в крови рассматривается как маркер воспалительного и окислительного стресса, провоцирующий хроническое воспаление и развитие онкопатологии. Известны генетические полиморфизмы МПО, повышающие риск возникновения РШМ [14]. Полученные нами данные о снижении величины МПО в крови у больных с генерализованным РШМ находят свое отражение в других исследованиях [14]. Патофизиологическое понимание выявленных изменений можно объяснить нарушениями кислородзависимой и кислороднезависимой цитолитической активности нейтрофильных гранулоцитов у онкологических больных на фоне изменения мобилизационной активности клеток, что можно интерпретировать как глубокое повреждение реализации и резервирования ферментных и неферментных возможностей нейтрофилов, необходимых для осуществления микробицидных, цитотоксических и цитолитических свойств для блокирования опухолевой прогрессии [15].

SAA – белок острой фазы воспаления, синтезируемый главным образом в печени в ответ на провоспалительные цитокины, а также во внепеченочных тканях, включая линии клеток первичного и метастатического рака. С позиции канцерогенеза SAA рассматривается как связующее звено между механизмами хронического воспаления и малигнизацией, в том

числе за счет усиления деградации внеклеточного матрикса путем активации MMP, модуляции адгезии опухолевых клеток, увеличения клеточной миграции, индукции выброса цитокинов и хемокинов, стимуляции ангиогенеза, а также активации сигнальных путей ERK1/2, p38 и JNK [16]. Согласно данным метаанализа высокий уровень SAA является неблагоприятным фактором общей и безрецидивной выживаемости у больных с солидными опухолями [16]. Полученные нами данные о повышенном уровне SAA в крови у больных с местнораспространенным РШМ согласуются с результатами других исследований, указывающих на имеющиеся изменения как на системном, так и на локальном уровнях, что отражает напряженность воспалительных каскадов в процессе канцерогенеза [17].

IGFBP представляют собой семейство белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGF), запускающих сигнальные митотические пути клетки, регулирующих пролиферацию и дифференцировку, метаболизм, продолжительность жизни клетки. Известно, что гиперэкспрессия и высокое содержание в сыворотке крови IGFBP-4 присущи некоторым видам неоплазий (таким как рак легкого, молочной железы, яичников и др.), терапевтическое блокирование IGFBP-4 рассматривается как потенциальная мишень для таргетной терапии [18]. Полученные нами данные о крайне низком уровне IGFBP-4 в крови больных генерализованным РШМ могут также указывать на невозможность активации альтернативных, не связанных с IGF путей антиканцерогенного действия, заблокированных во время прогрессирования опухолевого процесса. Наше предположение находит свое подтверждение в литературных источниках, указавших роль IGFBP-4 при раке печени [19].

ICAM-1 и VCAM-1 представляют собой гликопротеины, необходимые для клеточной и межклеточной адгезии опухолевых клеток. Эндотелиальная анергия – низкая экспрессия молекул клеточной адгезии эндотелиальными клетками, рассматриваемая как один из механизмов предотвращения лейкоцитарной инфильтрации опухоли и прогрессирования [20]. Таким образом, полученные нами данные о низком уровне VCAM-1 и ICAM-1 при МР РШМ являются отражением прогрессирования опухоли.

СС относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ и рассматривается как эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации и ренальной дисфункции. Цистеиновые протеиназы вызывают разрушение внутриклеточных белков и структур внеклеточного матрикса, активируют некоторые MMP, участвуют в регуляции пролиферации, апоптоза, тем самым способствуют диссеминации опухоли [21]. Однако данные по изучению уровня СС как маркера опухолевой диссеминации и прогрессирования при онкологических заболеваниях весьма противоречивы. Колебания уровня СС в сыворотке крови у онкологических больных могут отражать не только инвазивность опухоли, но и ренальную дисфункцию. В нашем исследовании мы не получили достоверных различий по

величине СС в крови у больных разных клинических групп, что не дает возможности говорить о его значимости в качестве биомаркера РШМ.

Заключение

В настоящее время складывается понимание того, что рак не является локальным процессом, а относится к числу хронических заболеваний, сопровождающихся изменениями и на системном уровне. Полученные нами данные позволяют расширить имеющиеся сведения о системных воспалительных изменениях в крови у больных РШМ, служащих отражением локального воспалительного напряжения, и в дальнейшем могут быть использованы для разработки дополнительных критериев дифференциальной диагностики распространенных форм РШМ, а также методов системного персонализированного лечения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (соглашение № 075-02-2018-547).

Список литературы

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal Siegel A. Cancer statistics 2018. CA Cancer J. Clin, 2018. Vol. 68. No. 1. P. 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
2. Murata M. Inflammation and cancer. Environ Health Prev Med. 2018. Vol. 23. No. 1. DOI: 10.1186/s12199-018-0740-1.
3. Gorr T.A., Wichmann D., Pilarsky C., Theurillat J.P., Fabrizius A., Laufs T., Bauer T., Koslowski M., Horn S., Burmester T., Hankeln T., Kristiansen G. Old proteins - new locations: myoglobin, haemoglobin, neuroglobin and cytoglobin in solid tumours and cancer cells. Acta Physiol (Oxf). 2011. Vol. 202. No. 3. P. 563-581. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02205.x.
4. Blanco-Prieto S., Vázquez-Iglesias L., Rodríguez-Girondo M., Barcia-Castro L., Fernández-Villar A., Botana-Rial M., Rodríguez-Berrocal F., Páez de la Cadena M. Serum Calprotectin, CD26 and EGF to Establish a Panel for the Diagnosis of Lung Cancer. PLoS One. 2015. Vol. 10. No. 5. e0127318. DOI: 10.1371/journal.pone.0127318.
5. Zhu H., Liu L., Liu H., Wu T., Wu Y., Zeng S., Zeng L. Expression of galectin-7 and S100A9 and development of cervical squamous carcinoma. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013. Vol. 38. No. 9. P. 888-895. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.004.
6. Zhu X., Jin L., Zou S., Shen Q., Jiang W., Lin W., Zhu X. Immunohistochemical expression of RAGE and its ligand (S100A9) in cervical lesions. Cell Biochem. Biophys. 2013. Vol. 66. No. 3. P. 843-50. DOI: 10.1007/s12013-013-9515-x.
7. Vitkauskaitė A., Celiešiūtė J., Paškauskas S., Skrodenienė E., Nadišauskienė R.J., Burkauskienė A., Vaitkienė D. Associations among Serum Lipocalin-2 Concentration, Human

Papilloma Virus and Clinical Stage of Cervical Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55. No. 6. DOI: 10.3390/medicina55060229.

8. Chung I.H., Wu T.I., Liao C.J., Hu J.Y., Lin Y.H., Tai P.J., Lai C.H., Lin K.H. Overexpression of lipocalin 2 in human cervical cancer enhances tumor invasion. *Oncotarget*. 2016. Vol. 8;. No. 7. P. 11113-111126. DOI: 10.18632/oncotarget.7096.

9. Короленкова Л.И., Степанова Е.В., Барышникова А.Ю. Молекулярно-биологические маркеры адгезии, утраты межклеточных связей, инвазии и неоангиогенеза как факторы прогрессии цервикальных неоплазий и рака шейки матки // *Российский биотерапевтический журнал*. 2011. №10. С. 13-17.

10. Zajkowska M., Zbucka-Krętownska M., Sidorkiewicz I., Lubowicka E., Gacuta E., Szmitkowski M., Chrostek L., Ławicki S. Plasma levels and diagnostic utility of macrophage-colony stimulating factor, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as tumor markers in cervical cancer patients. *Tumour Biol*. 2018. Vol. 40. P. 1010428318790363. DOI: 10.1177/1010428318790363.

11. Lizarraga F., Espinosa M., Maldonado V., Melendez-Zajgla J. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4 is expressed in cervical cancer patients. *Anticancer Res*. 2005. Vol. 25. No. 1B. P. 623-627.

12. Leung D.T., Lim P.L., Cheung T.H., Wong R.R., Yim S.F., Ng M.H., Tam F.C., Chung T.K., Wong Y.F. Osteopontin Fragments with Intact Thrombin-Sensitive Site Circulate in Cervical Cancer Patients. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. No. 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0160412.

13. Cho H., Hong S.W., Oh Y.J., Kim M.A., Kang E.S., Lee J.M., Kim S.W., Kim S.H., Kim J.H., Kim Y.T., Lee K. Clinical significance of osteopontin expression in cervical cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 134. No. 8. P. 909-917. DOI: 10.1007/s00432-007-0351-5.

14. Shi X., Li B., Yuan Y., Chen L., Zhang Y., Yang M., Wang J., Qin D. The possible association between the presence of an MPO -463 G > A (rs2333227) polymorphism and cervical cancer risk. *Pathol. Res. Pract*. 2018. Vol. 214. No. 8. P. 1142-1148. DOI: 10.1016/j.prp.2018.05.018.

15. Нестерова И.В., Ковалёва С.В1, Фомичева Е.В., Швыдченко И.Н., Капанова Н.П., Роменская В.А., Рожкова Г.Г., Быковская Е.Ю., Расторгуева Е.А., Ющенко А.В. Клинико-иммунологические параллели при неопластических заболеваниях органов пищеварения: клинические маркеры иммунодефицита и нарушения функционирования микробицидных и цитотоксических механизмов нейтрофильных гранулоцитов. *International journal on immunorehabilitation*. 2009. № 11. С. 79а.

16. Lin H.Y., Tan G.Q., Liu Y., Lin S.Q. The prognostic value of serum amyloid A in solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2019. Vol. 19. No. 62. DOI: 10.1186/s12935-019-0783-4.

17. Agilli M., Aydin F.N., Cayci T. Serum amyloid-A increases with disease stage in squamous cell cervical cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2015. Vol. 25. No. 3. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000396.
18. Wang J., Luo X.X., Tang Y.L., Xu J.X., Zeng Z.G. The prognostic values of insulin-like growth factor binding protein in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98. No. 19. DOI: 10.1097/MD.0000000000015561.
19. Guan X. Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharm Sin B*. 2015. Vol. 5. No. 5:P. 402-418. doi: 10.1016/j.apsb.2015.07.005.
20. Harjunpää H., Lloret Asens M., Guenther C., Fagerholm S.C. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. No. 1078. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01078.
21. Жанаева С.Я. Цистеиновые протеазы лизосом в онкогенезе. *Бюллетень СО РАМН*. 2010.№ 4. С.101-109.