

# ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.22

УДК 618.146-006.6: 616-092.18: 543.635.355

Каюкова Е.В.<sup>1</sup>, Белокриницкая Т.Е.<sup>1</sup>, Шолохов Л.Ф.<sup>2</sup>, Терешков П.П.<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОК ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

*Введение.* Несмотря на известный триггер и выявленные факторы риска, разработанные и эффективно действующие в мире программы скрининга рака шейки матки, многие аспекты цервикального канцерогенеза до сих пор ещё не изучены. В частности, в последнее время в литературе появляются данные о возможном участии короткоцепочечных жирных кислот в опухолевом процессе.

*Цель исследования:* провести корреляционный анализ уровня TNF- $\alpha$ , его растворимого рецептора sTNF-RI, внутритканевым спектром короткоцепочечных жирных кислот, биологическими параметрами опухолевых клеток (апоптоз, некроз, пролиферация, клеточный цикл) при дис- и неопластической трансформации цервикального эпителия.

*Метод исследования:* корреляционный анализ Спирмена.

*Исследуемые группы:* IA – очаг предопухолевого поражения экзоцервикса; IB – парадиспластические клетки; IIA – локус цервикального рака; IIB – паранеопластические клетки.

*Результаты исследования.* Корреляционные взаимоотношения между исследуемыми параметрами носили разнонаправленный характер, определялись состоянием клетки (здоровые, диспластические, малигнизированные) и варьировали в пределах одного исследования в зависимости от локализации по отношению к патологическому очагу.

*Заключение.* Выявленные взаимосвязи имеют важное значение для расширения уже имеющихся сведений о цервикальном канцерогенезе с целью разработки новых критериев диагностики и лечения неоплазий шейки матки.

**Ключевые слова:** короткоцепочечные жирные кислоты, фактор некроза опухолей-альфа, апоптоз, клеточный цикл, рак шейки матки

**Для цитирования:** Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Особенности взаимосвязей некоторых молекулярных параметров клеток цервикального эпителия с биологическими характеристиками опухолевых клеток в процессе цервикального канцерогенеза. Acta biomedica scientifica, 2 (3), 143-148, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.22.

## FEATURES OF THE INTERRELATIONSHIPS OF SOME MOLECULAR PARAMETERS OF CERVICAL EPITHELIUM CELLS WITH BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TUMOR CELLS IN THE PROCESS OF CERVICAL CARCINOGENESIS

Kaiukova E.V.<sup>1</sup>, Belokrinitskaya T.E.<sup>1</sup>, Sholokhov L.F.<sup>2</sup>, Tereshkov P.P.<sup>1</sup><sup>1</sup> Chita State Medical Academy (ul. Gorkogo 39A, Chita 672000, Russian Federation)<sup>2</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

*Background.* Despite the known trigger and identified risk factors, the screening program developed, many aspects of the pathogenesis of cervical cancer are still being studied. In particular, recently in the literature there are data on the participation of short-chain fatty acids in the tumor process.

*The aim of the study was to perform a correlation analysis of the level of TNF- $\alpha$ , its soluble sTNF-RI receptor, the spectrum of SCFA and some biological parameters (apoptosis, necrosis, proliferation, cell cycle) in the exocervical cells during dys- and neoplastic transformation.*

*Materials and methods:* the laboratory data obtained by us earlier were used to perform the Spearman correlation analysis.

*The groups of research:* IA – the focus of the pre-tumor lesion of exocervix; IB – paradysplastic cells; IIA – locus of cervical cancer; IIB – paraneoplastic cells.

*Results. The correlation relationships between the parameters studied were multidirectional, determined by the state of the cell (healthy, dysplastic, malignant) and varied within one study, depending on the location in relation to the pathological focus.*

*Conclusions. The revealed interrelations are important for expanding the already available information on cervical carcinogenesis, for discovery of new diagnostic methods and treatment of cervical neoplasia. Summarizing, it is possible to judge the presence of pathogenetic relationships between the processes of cervical carcinogenesis (proliferation, apoptosis, necrosis, modulation of the phases of the cell cycle), the level of short-chain fatty acids and cytokine production at the local level.*

**Key words:** short-chain fatty acids, TNF- $\alpha$ , apoptosis, cell cycle, cervical cancer

**For citation:** Kayukova E.V., Belokrinitinskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Features of the interrelationships of some molecular parameters of cervical epithelium cells with biological characteristics of tumor cells in the process of cervical carcinogenesis. Acta biomedica scientifica, 2 (3), 143-148, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.22.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки является одним из социально-значимых онкологических заболеваний, учитывая широкое распространение во всем мире и поражение женщин репродуктивного и трудоспособного возраста. Несмотря на известный триггер и выявленные факторы риска, разработанные и внедрённые эффективные скрининговые программы, многие аспекты патогенеза этого заболевания до сих пор ещё изучаются. В частности, в последнее время в литературе появляются данные об участии короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в опухолевом процессе [2, 11]. Ранее нами было установлено, что в процессе цервикального канцерогенеза возникает тотальный дефицит КЖК на фоне высокого уровня фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) и его растворимого рецептора (sTNF-RI) [1–3].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести корреляционный анализ полученных нами ранее величин спектра КЖК клеток цервикального эпителия, с одной стороны, и уровня TNF- $\alpha$  и его растворимого рецептора sTNF-RI, некоторых биологических параметров (апоптоз, некроз, пролиферация, клеточный цикл) в клетках экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации, с другой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы полученные нами ранее лабораторные данные [1–3]. Проведено нерандомизированное проспективное контролируемое исследование по изучению спектра КЖК, уровня TNF- $\alpha$  и его растворимого рецептора sTNF-RI, а также некоторых биологических параметров клеток цервикального эпителия при опухолевой трансформации. В качестве образцов для изучения служили биоптаты шейки матки, полученные путём прицельной ножевой биопсии или в ходе проведения оперативного пособия. Средний возраст пациенток составил  $38 \pm 8,26$  года. Все обследуемые были информированы о проводимой работе и дали письменное согласие на участие в ней. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии.

В соответствии с данными гистологического исследования было выделено две клинических группы,

сопоставимых по возрасту и сопутствующей патологии. I – больные с предраковыми заболеваниями шейки матки: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (20 женщин). II – пациентки с впервые диагностированным раком шейки матки Ia–Ib стадии (28 пациенток). В каждой группе выделены два объекта исследования: А – локус злокачественного или предопухолевого поражения шейки матки; Б – интактная ткань без признаков злокачественного роста и предраковых изменений. Образцы контрольной группы были взяты у 18 гинекологически здоровых женщин-добровольцев, ознакомленных с дизайном исследования и давших информированное согласие на участие в нём.

Биологические параметры клеток цервикального эпителия (пролиферация, апоптоз, некроз, клеточный цикл) исследовались с помощью проточного цитофлуориметра FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реагентов Annexin V Kit (Beckman Coulter, США).

Исследуемые параметры:

- пролиферативная активность, апоптотическая реактивность, некротический потенциал клеток: CD45(-), Ki-67(+) эпителиальные, пролиферирующие клетки; CD45-, Ki67+, A+ клетки, находящиеся в раннем апоптозе; CD45-, Ki67+, A+, P+ клетки, находящиеся в позднем апоптозе; CD45-, Ki67+, P+ клетки, находящиеся в стадии некроза.

- кинетику клеточного цикла изучали следующие параметры соответственно его фазам: SubG0 (%) клетки, G0-G1 (%) клетки, S (%) клетки, G2-M (%) клетки.

Исследование состава КЖК в отмытой суспензии клеток проводилось по методике О.Н. Минушкина и М.Д. Ардатской (2004) [4]. Регистрацию апоптоза, фаз клеточного цикла в выделенных клетках осуществляли с помощью проточной цитофлуориметрии FC500 с использованием набора реагентов Annexin V Kit. Спектр короткоцепочечных жирных кислот: C<sub>3:0</sub> – пропионовая, C<sub>4:0</sub> – масляная, iC<sub>4:0</sub> – изомаляная, C<sub>5:0</sub> – валиериановая, C<sub>6:0</sub> – капроновая кислоты.

Исследование уровня TNF- $\alpha$  и растворимого рецептора sTNF-RI производилось методом ИФА с использованием реагентов BenderMedSystems (Австралия) на микропланшетом ридере Multiscan DigiScan (Австрия) при длине волны 450 нм. Результаты оценивались автоматически с использованием программы IFAN.

Для выявления патогенетических и корреляционных взаимосвязей между изучаемыми параметрами производился корреляционный анализ изучаемых величин с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В локусе предракового поражения цервикального эпителия содержание  $C_{3.0}$  коррелировало с величиной TNF- $\alpha$  обратной зависимостью ( $-0,576; p = 0,021$ ), а  $C_{4.0}$  – прямой ( $0,553; p = 0,05$ ). Аналогичные статистические взаимосвязи были характерны и для sTNF-RI (табл. 1).

Что касается парадиспластических клеток и группы контроля, статистически значимых взаимоотношений между различными КЖК и исследуемым цитокином и его рецептором не выявлено.

В клетках паранеопластической локализации были выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи средней силы между уровнем TNF- $\alpha$ , его растворимым рецептором и пулом проионата ( $0,521; p = 0,028$ ), а также бутирата ( $0,521; p = 0,028$ ).

Таким образом, корреляционные взаимоотношения между величинами КЖК, TNF- $\alpha$  и sTNF-RI в клетках шейки матки носили разнонаправленный характер, определялись состоянием клетки (здоровые, диспластические, малигнизированные) и варьирова-

ли в пределах одного исследования в зависимости от локализации по отношению к патологическому очагу.

Для того чтобы определить роль исследуемого цитокина в процессах малигнизации клеток экзоцервикса нами был проведён корреляционный анализ между уровнем последнего, его растворимого рецептора, а также пролиферативной и апоптотической способностью клеток шейки матки (табл. 2).

В очаге цервикального предрака выявлено большое количество взаимосвязей между изучаемыми параметрами. Интересным выглядит факт установления обратных корреляций концентраций TNF- $\alpha$  и его растворимого рецептора sTNF-RI, с одной стороны, с долей пролиферирующих клеток, с другой ( $-0,58, p = 0,02$  и  $-0,51, p = 0,04$  соответственно). Между клетками, находящимися в стадии апоптоза и некроза, и уровнем исследуемого цитокина выявлены обратные взаимосвязи ( $-0,58, p = 0,02$  для TNF- $\alpha$  и  $-0,51, p = 0,04$  для sTNF-RI). Что касается зависимостей клеток в различных фазах клеточного цикла от исследуемых параметров, то установлены прямые корреляции с G2-M клетками ( $0,93, p = 0,001$  для TNF- $\alpha$  и  $1,0, p = 0,001$  для sTNF-RI), и обратные – с SubG0, G0-G1 и S клетками (по  $-0,58, p = 0,02$  для TNF- $\alpha$  для каждой из них и по  $-0,51, p = 0,04$  для sTNF-RI для каждой из них). Вероятнее всего, данный эффект TNF- $\alpha$  и его рецептора следует рассматривать как антипролиферативный с формированием G2-блока, учитывая

**Корреляционные связи между КЖК, TNF- $\alpha$  и sTNF-RI в клетках шейки матки**

**Таблица 1**

**Correlations between SFA, TNF- $\alpha$  and sTNF-RI in the cervical cells**

**Table 1**

Параметры	$C_{3.0}$	$C_{4.0}$	$iC_{4.0}$	$C_{5.0}$	$C_{6.0}$
<i>Рак, очаг поражения</i>					
TNF- $\alpha$	0,162 <i><math>p = 0,514</math></i>	0,162 <i><math>p = 0,514</math></i>	0,125 <i><math>p = 0,615</math></i>	0,125 <i><math>p = 0,615</math></i>	0,125 <i><math>p = 0,615</math></i>
sTNF-RI	0,162 <i><math>p = 0,514</math></i>	0,162 <i><math>p = 0,514</math></i>	0,125 <i><math>p = 0,615</math></i>	0,125 <i><math>p = 0,615</math></i>	0,125 <i><math>p = 0,615</math></i>
<i>Рак, здоровый участок</i>					
TNF- $\alpha$	<b>0,521</b> <i><b><math>p = 0,028</math></b></i>	<b>0,521</b> <i><b><math>p = 0,028</math></b></i>	-0,024 <i><math>p = 0,921</math></i>	-0,024 <i><math>p = 0,921</math></i>	-0,024 <i><math>p = 0,921</math></i>
sTNF-RI	<b>0,521</b> <i><b><math>p = 0,028</math></b></i>	<b>0,521</b> <i><b><math>p = 0,028</math></b></i>	-0,024 <i><math>p = 0,921</math></i>	-0,024 <i><math>p = 0,921</math></i>	-0,024 <i><math>p = 0,921</math></i>
<i>Предрак, очаг поражения</i>					
TNF- $\alpha$	<b>-0,576</b> <i><b><math>p = 0,021</math></b></i>	<b>0,553</b> <i><b><math>p = 0,028</math></b></i>	-0,576 <i><math>p = 0,021</math></i>	-0,576 <i><math>p = 0,021</math></i>	-0,576 <i><math>p = 0,021</math></i>
sTNF-RI	<b>-0,506</b> <i><b><math>p = 0,05</math></b></i>	<b>0,624</b> <i><b><math>p = 0,011</math></b></i>	-0,576 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>
<i>Предрак, здоровый участок</i>					
TNF- $\alpha$	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>
sTNF-RI	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>	-0,506 <i><math>p = 0,05</math></i>
<i>Контроль</i>					
TNF- $\alpha$	0,388 <i><math>p = 0,135</math></i>	0,406 <i><math>p = 0,117</math></i>	0,324 <i><math>p = 0,217</math></i>	0,324 <i><math>p = 0,217</math></i>	0,406 <i><math>p = 0,117</math></i>
sTNF-RI	0,388 <i><math>p = 0,135</math></i>	0,406 <i><math>p = 0,117</math></i>	0,324 <i><math>p = 0,217</math></i>	0,324 <i><math>p = 0,217</math></i>	0,406 <i><math>p = 0,117</math></i>

Примечание. Жирным цветом выделены статистически значимые корреляции.

наличие отрицательных взаимосвязей с пулом пролиферирующих клеток (табл. 2).

В парадиспластических клетках выявлены тесные прямые взаимосвязи между концентраций TNF-α и его растворимого рецептора sTNF-RI и пулом апоптотирующих и некротических клеток (коэффициент корреляции от 0,65 до 1,0,  $p < 0,05$ ). Уровень G0-G1 клеток и G2-M клеток положительно коррелировал как с величиной цитокина, так и с пулом его рецептора (коэффициент корреляции от 0,65 до 1,0,  $p = 0,01$ ).

В очаге цервикального рака достоверных взаимосвязей между исследуемыми параметрами зарегистрировано не было. Однако имелась тенденция по появлению прямых корреляций средней силы между уровнем TNF-α, sTNF-RI и долей клеток, находящихся в раннем апоптозе.

В паранеопластических клетках обнаружены взаимосвязи между величиной концентраций TNF-α, его рецептора sTNF-RI с долей пролиферирующих и

SubG0-клеток, причём в первом случае они носили прямой характер (коэффициент корреляции от 0,57 до 0,61,  $p < 0,05$ ), а втором – обратный (коэффициент корреляции от -0,57 до -0,5,  $p < 0,05$ ).

В здоровых клетках шейки матки зафиксированы прямые взаимосвязи между пулом клеток, находящихся в раннем апоптозе (0,65,  $p = 0,01$ ), а также долей S-клеток, с одной стороны, и концентрацией изучаемого цитокина и его рецептора, с другой (0,65,  $p = 0,01$ ).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В рамках нашего исследования установлено, что эффекты TNF-α на механизмы цервикального канцерогенеза многогранны и определяются гистологической принадлежностью ткани и локализацией по отношению к очагу цервикального поражения.

Как известно, эффекты TNF-α плейотропны. Двойственная роль данного цитокина зарегистрирована как в процессах опухолевой прогрессии, так

**Таблица 2**  
**Корреляционные связи между уровнем TNFα, sTNF-RI, пролиферативной активностью, апоптотической реактивностью и параметрами клеточного цикла клеток шейки матки**

**Table 2**  
**Correlations between the level of TNFα, sTNF-RI, proliferative activity, apoptotic reactivity and parameters of the cell cycle of the cervical cells**

Параметры	CD45-Ki67*, %	CD45-Ki67*-A, %	CD45-Ki67*-A*PI, %	CD45-Ki67*-PI, %	SubG0, %	G0-G1, %	S, %	G2-M, %
<i>Рак, очаг поражения</i>								
TNF-α	0,10	0,33	0,21	0,06	0,04	0,16	0,23	-0,25
	$p = 0,70$	$p = 0,17$	$p = 0,20$	$p = 0,81$	$p = 0,86$	$p = 0,53$	$p = 0,35$	$p = 0,302$
sTNF-RI	0,10	0,33	0,31	0,06	0,04	0,16	0,23	-0,25
	$p = 0,7$	$p = 0,17$	$p = 0,2$	$p = 0,81$	$p = 0,863$	$p = 0,53$	$p = 0,35$	$p = 0,30$
<i>Рак, здоровый участок</i>								
TNF-α	<b>0,57</b>	0,17	0,44	0,39	<b>-0,57</b>	-0,24	0,21	0,47
	$p = 0,02$	$p = 0,48$	$p = 0,07$	$p = 0,11$	$p = 0,02$	$p = 0,34$	$p = 0,40$	$p = 0,06$
sTNF-RI	<b>0,61</b>	0,22	<b>0,49</b>	0,37	<b>-0,5</b>	-0,26	0,24	0,42
	$p = 0,009$	$p = 0,37$	$p = 0,04$	$p = 0,13$	$p = 0,04$	$p = 0,30$	$p = 0,31$	$p = 0,08$
<i>Предрак, очаг поражения</i>								
TNF-α	<b>-0,58</b>	<b>-0,58</b>	<b>-0,58</b>	<b>-0,58</b>	<b>-0,58</b>	<b>-0,58</b>	<b>-0,58</b>	<b>0,93</b>
	$p = 0,02$	$p = 0,02$	$p = 0,02$	$p = 0,02$	$p = 0,02$	$p = 0,02$	$p = 0,02$	$p = 0,001$
sTNF-RI	<b>-0,51</b>	<b>-0,51</b>	<b>-0,51</b>	<b>-0,51</b>	<b>-0,51</b>	<b>-0,51</b>	<b>-0,51</b>	<b>1,00</b>
	$p = 0,04$	$p = 0,04$	$p = 0,04$	$p = 0,04$	$p = 0,04$	$p = 0,04$	$p = 0,04$	$p = 0,001$
<i>Предрак, здоровый участок</i>								
TNF-α	-0,49	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	-0,46	<b>1,00</b>	-0,48	1
	$p = 0,06$	$p = 0,001$	$p = 0,00$	$p = 0,01$	$p = 0,06$	$p = 0,01$	$p = 0,06$	$p = 0,01$
sTNF-RI	-0,13	<b>0,65</b>	<b>0,65</b>	<b>0,65</b>	-0,13	<b>0,65</b>	-0,129	<b>0,65</b>
	$p = 0,635$	$p = 0,01$	$p = 0,01$	$p = 0,01$	$p = 0,625$	$p = 0,01$	$p = 0,62$	$p = 0,01$
<i>Контроль</i>								
TNF-α	0,01	<b>0,65</b>	0,20	0,11	-0,15	-0,31	<b>0,65</b>	-0,08
	$p = 1,00$	$p = 0,01$	$p = 0,45$	$p = 0,69$	$p = 0,56$	$p = 0,23$	$p = 0,01$	$p = 0,77$
sTNF-RI	0,01	<b>0,65</b>	0,2	0,10	-0,16	0,32	<b>0,65</b>	-0,08
	$p = 0,98$	$p = 0,01$	$p = 0,45$	$p = 0,69$	$p = 0,56$	$p = 0,23$	$p = 0,01$	$p = 0,76$

**Примечание.** Жирным цветом выделены статистически значимые корреляции.

и в антиканцерогенной защите клеток. Его провоспалительное действие реализуется за счёт активации фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных цитокинов [6, 10]. В настоящее время он является фармакологической мишенью в лечении многих заболеваний [7]. Кроме этого, TNF-α модулирует пролиферацию клеток, увеличивая экспрессию гена AP-1 [12].

Антиканцерогенные эффекты TNF-α реализуются через несколько механизмов:

- цитотоксическое действие, результатом которого является запуск апоптоза клетки через активацию ряда рецепторов и доменов смерти, и изменения мембранного потенциала митохондрий [9];
- цитостатическое действие, проявляющееся формированием блоков клеточного цикла опухолевых клеток путём ингибирования циклина А, В и p34cdc2 [8];
- некротическое действие. Известно, что TNF-α вызывает геморрагический некроз в очаге неоплазии [7];
- блокирование ангиогенеза опухоли [5].

Что касается влияния КЖК на уровень TNF-α и его растворимого рецептора sTNF-RI, то можно констатировать, что конечный результат также определяется гистологической природой клеток. Данные литературы, касающиеся этого вопроса, также подтверждают эту точку зрения. Однако молекулярные механизмы, объясняющие влияние КЖК на уровень цитокинов в клетках, ещё остаются неизвестными. Можно предположить, что в клетках цервикального эпителия в процессе канцерогенеза имеет место быть КЖК-индуцированная активация NFκB-сигнального пути, отвечающего за синтез цитокинов.

### ВЫВОДЫ

Подводя итоги, можно судить о наличии патогенетических взаимосвязей между процессами цервикального канцерогенеза (пролиферация, апоптоз, некроз, модуляция фаз клеточного цикла), уровнем короткоцепочечных жирных кислот и продукцией цитокинов на локальном уровне, что расширит понимание механизмов малигнизации клеток экзоцервикса и даст предпосылки к разработке новых критериев диагностики и лечения неоплазий шейки матки.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных МК-6143.2018.7.*

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Каюкова Е.В. Влияние пропионата на уровень TNF-α и его рецептора sTNF-RI в клетках шейки матки в процессе цервикального канцерогенеза // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: материалы всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвящённая памяти академика РАМН Н.В. Васильева (г. Томск, 13 мая

2016 г.). – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2016. – С. 76–80.

Kayukova EV. (2016). Influence of propionate at the levels of TNF-α and sTNF-RI in cervical cells during cervical cancerogenesis [Vliyaniye propionata na uroven' TNF-α i ego retseptora sTNF-RI v kletkakh sheyki matki v protsesse tservikal'nogo kantserogeneza]. *Aktual'nye voprosy eksperimental'noy i klinicheskoy onkologii: materialy vs Rossiyskoy konferentsii molodyh uchenykh-onkologov, posvyashchennaya pamyati akademika RAMN N.V. Vasil'eva*. Tomsk, 76-80.

2. Каюкова Е.В. Пролиферативная активность и апоптотическая реактивность клеток шейки матки при предраковых состояниях и неоплазии шейки матки // Врач-аспирант. – 2015. – № 2.1 (69). – С. 117–124.

Kayukova EV. (2015). Cell proliferation, apoptosis and cell cycle of cervical dysplasia and cancer cells [Proliferativnaya aktivnost' i apoptoticheskaya reaktivnost' kletok sheyki matki pri predrakovykh sostoyaniyakh i neoplazii sheyki matki]. *Vrach-aspirant*, 2.1 (69), 117-124.

3. Каюкова Е.В., Терешков П.П. Изменение состава короткоцепочечных жирных кислот в клетках шейки матки при тяжёлой дисплазии и злокачественной трансформации [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18999> (дата обращения: 24.02.2018).

Kayukova EV, Tereshkov PP. (2015). The short chain fatty acid spectrum of cervical dysplasia and cancer cells [Izmeneniye sostava korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot v kletkakh sheyki matki pri tyazheloy displazii i zlokachestvennoy transformatsii]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (2). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18999> (date of access: February 24, 2018).

4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Возможности и перспективы изучения короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта на примере заболеваний кишечника и органов гепатобиллиарной системы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 2. – С. 19–36.

Minushkin ON, Ardatskaya MD. (2004). Possibilities and prospects of studying short-chain fatty acids in the pathology of the gastrointestinal tract by the example of intestinal diseases and organs of the hepatobiliary system [Vozmozhnosti i perspektivy izucheniya korotkocepochechnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta na primere zabolevaniy kishcheka i organov gepatobilliarnoy sistemy]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (2), 19-36.

5. Aggarwal BB. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 3 (9), 745-756. DOI: 10.1038/nri1184

6. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 119 (3), 651-665. DOI: 10.1182/blood-2011-04-325225

7. Balkwill F. (2009). Tumor necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*, 9 (5), 361-371. DOI: 10.1038/nrc2628

8. Boccardo E, Manzini Baldi CV, Carvalho AF, Rabachini T, Torres C, Barreta LA, Brentani H, Villa LL. (2010). Expression of human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein

rotein alters keratinocytes expression profile in response to tumor necrosis factor-alpha. *Carcinogenesis*, 31 (3), 521-531. DOI: 10.1093/carcin/bgp333

9. Chen Y, Zou Z, Wu Z, Zhao Z, Luo X, Xie C, Liang Y. (2015). TNF- $\alpha$ -induced programmed cell death in the pathogenesis of acquired aplastic anemia. *Expert Rev Hematol*, 8 (4), 515-526. DOI: 10.1586/17474086.2015.1049593

10. Choi S, Gatzka E, Hou G, Sun Y, Whitfield J, Song Y, Oravec-Wilson K, Tawara I, Dinarello Ch, Reddy P. (2015). Histone deacetylase inhibition regulates inflammation and enhances Tregs after allogeneic hematopoietic cell transplantation in humans. *Blood*, 125 (5), 815-819. DOI: 10.1182/blood-2014-10-605238

11. Hester Ch, Jala V, Langille M, Umar Sh, Greiner A, Haribabu B. (2015). Fecal microbes, short chain fatty acids, and colorectal cancer across racial/ethnic groups. *World J Gastroenterol*, 21 (9), 2759-2869. DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2759

12. Natoli G, Costanzo A, Moretti F, Fulco M, Balsano C, Levrero M. (1997). Tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 signaling downstream of TNF receptor-associated factor 2: nuclear factor kappaB (NFkappaB)-inducing kinase requirement for activation of activating protein 1 and NFkappaB but not of c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 272 (42), 26079-26082.

#### Сведения об авторах

#### Information about the authors

**Каюкова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000 г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: elena\_pochta22@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-5231-9273>

**Kayukova Elena Vladimirovna** – Candidate of Medical Science, Head of the Oncology Department, Chita State Medical Academy (672000, Chita, ul. Gorkogo, 39a; e-mail: elena\_pochta22@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-5231-9273>

**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: tanbell24@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

**Belokrinitskaya Tatyana Evgenyevna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Chita State Medical Academy (e-mail: tanbell24@mail.ru)  <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

**Шолохов Леонид Фёдорович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, e-mail: lfshol@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Sholokhov Leonid Fedorovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: lfshol@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Терешков Павел Петрович** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: tpp6915@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

**Tereshkov Pavel Petrovich** – Candidate of Medical Science, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Chita State Medical Academy (e-mail: tpp6915@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>