

## РЕЦИДИВЫ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПРЕДИКЦИИ

Ашрафян Л.А. <sup>1</sup>,  
Белокриницкая Т.Е. <sup>2</sup>,  
Шолохов Л.Ф. <sup>3</sup>,  
Каюкова Е.В. <sup>2</sup>,  
Мудров В.А. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Каюкова Елена Владимировна,  
e-mail: elena\_pochta22@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Частота возникновения рецидивов рака шейки матки (РШМ) колеблется от 10 до 40 %. Показатель 5-летней выживаемости для больных с рецидивами РШМ составляет около 5–15 % на фоне проводимой современной лекарственной терапии. Известны клинические и морфологические характеристики опухолевого процесса, используемые в качестве маркеров неблагоприятного прогноза развития рецидива РШМ. Поиск молекулярных прогностических маркеров течения РШМ продолжается.

**Цель исследования.** Определить уровень белков иммунного цикла у больных РШМ 0–IV стадий в зависимости от возникновения рецидива заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных результатов исследования по изучению локального уровня белков иммунного цикла у больных РШМ. Спустя 3 года после динамического наблюдения были сформированы 2 группы: 1-я группа – больные, леченные от РШМ, без признаков прогрессирования заболевания ( $n = 83$ ); 2-я группа – больные РШМ с локальным или системным рецидивом ( $n = 18$ ). Используемые статистические методы: непараметрические методы статистики с применением критерия Краскела – Уоллиса; ROC-анализ для значимых величин с целью расчёта пороговых значений; определение качества выявленных предиктивных маркеров путём расчёта чувствительности, специфичности, точности.

**Результаты исследования.** Предиктивным значением для прогнозирования возникновения рецидива РШМ обладают локальные инициальные пороговые величины  $B7.2 < 10,7$  нг/мл ( $Se = 0,87$ ;  $Sp = 0,73$ ;  $Ac = 0,76$ ;  $AUC = 0,78$ ),  $PD-L1 \leq 5,1$  нг/мл ( $Se = 0,87$ ;  $Sp = 0,68$ ;  $Ac = 0,71$ ;  $AUC = 0,76$ ),  $sCD27 \geq 32,0$  нг/мл ( $Se = 0,75$ ;  $Sp = 0,78$ ;  $Ac = 0,78$ ;  $AUC = 0,75$ ).

**Заключение.** Определение локальных уровней  $B7.2$ ,  $PD-L1$ ,  $sCD27$  у больных РШМ до начала лечения можно использовать для прогнозирования развития рецидива заболевания в течение 3 лет наблюдения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, белки иммунного цикла, прогнозирование, рецидив

Статья поступила: 20.01.2022

Статья принята: 23.03.2022

Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Каюкова Е.В., Мудров В.А. Рецидивы рака шейки матки: возможности молекулярной предикции. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 34–41. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.4

## THE RECURRENCES OF CERVICAL CANCER: POSSIBILITIES OF MOLECULAR PREDICTION

Ashrafyan L.A.<sup>1</sup>,  
Belokrinitskaya T.E.<sup>2</sup>,  
Sholokhov L.F.<sup>3</sup>,  
Kayukova E.V.<sup>2</sup>,  
Mudrov V.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research  
Center for Obstetrics, Gynecology  
And Perinatology named  
after Academician V.I. Kulakov  
(Oparina str. 4, Moscow 117997,  
Russian Federation)

<sup>2</sup> Chita State Medical Academy  
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,  
Russian Federation)

<sup>3</sup> Scientific Centre for Family Health  
and Human Reproduction Problems  
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Elena V. Kayukova**,  
e-mail: elena\_pochta22@mail.ru

### ABSTRACT

The incidence of recurrence of cervical cancer ranges from 10 to 40 %. The 5-year survival rate for patients with recurrent cervical cancer is about 5–15 % against the background of current drug therapy. Clinical and morphological characteristics of the tumor process are known, which are used as markers of an unfavorable prognosis for the development of cervical cancer recurrence. The search for molecular prognostic markers of the course of cervical cancer continues.

**The aim.** To determine the level of immune cycle proteins in patients with cervical cancer 0–IV stages, depending on the occurrence of a relapse of the disease.

**Materials and research methods.** A retrospective analysis of previously obtained results of a study on the local level of immune cycle proteins in patients with cervical cancer was performed. Three years after follow-up, 2 groups were formed: group 1 – patients treated for cervical cancer without signs of disease progression (n = 83); group 2 – patients with cervical cancer with local or systemic recurrence (n = 18). Used statistical methods: non-parametric methods of statistics using the Kruskal – Wallis test; ROC-analysis for significant values in order to calculate threshold values; determination of the quality of the identified predictive markers by calculating the sensitivity, specificity, accuracy.

**Results.** Local initial threshold values have a predictive value for predicting the occurrence of cervical cancer recurrence:  $B7.2 < 10.7$  pg/ml (Se = 0.87; Sp = 0.73; Ac = 0.76; AUC = 0.78),  $PD-L1 \leq 5.1$  pg/ml (Se = 0.87; Sp = 0.68; Ac = 0.71; AUC = 0.76),  $sCD27 \geq 32.0$  pg/ml (Se = 0.75; Sp = 0.78; Ac = 0.78; AUC = 0.75).

**Conclusion.** Determination of local levels of B7.2, PD-L1, sCD27 in patients with cervical cancer before treatment can be used to predict the development of disease recurrence during 3 years of follow-up.

**Key words:** cervical cancer, immune cycle proteins, recurrence prediction

Received: 20.01.2022  
Accepted: 23.03.2022  
Published: 20.05.2022

**For citation:** Ashrafyan L.A., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Kayukova E.V., Mudrov V.A. The recurrences of cervical cancer: Possibilities of molecular prediction. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 34-41. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.4

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых частых опухолей среди женщин во всём мире. В 2019 г. в России впервые выявлено 17 766 больных с диагнозом РШМ, из них у 22,8 % выявлен РШМ III стадии, у 9,8 % – IV стадии [1].

Лечение локализованного РШМ предусматривает проведение радикальной операции с последующим определением показаний к проведению адъювантной лучевой, химиолучевой терапии или динамического наблюдения. Лечение больных с местнораспространённым РШМ предусматривает проведение радикальной химиолучевой терапии; лечение пациенток с IVb стадией ограничивается возможностями проведения системной лекарственной терапии или симптоматического лечения.

Частота возникновения рецидивов при РШМ колеблется от 10 до 40 %. Факторами неблагоприятного прогноза и риска развития рецидива РШМ являются: стадия опухолевого процесса; наличие метастазов в регионарных лимфоузлах; гистологический вариант опухоли; глубина стромальной инвазии; размер опухоли; состояние линии резекции; наличие параметральной инвазии; наличие перинеуральной, лимфоваскулярной инвазии; анемия; характер проведённого лечения; оперативный доступ (полостной/лапароскопический) [1–3].

Выделяют следующие виды рецидивов:

- локальный центральный рецидив РШМ, возникающий в месте расположения первичной опухоли;
- локальный периферический рецидив, локализуемый в области параметриев;
- системный рецидив, связанный с лимфо- и/или гематогенным распространением в отдалённые лимфоузлы или органы.

Возможности специализированного лечения для больных с рецидивирующим РШМ ограничены. Для этой группы пациентов показатель 5-летней выживаемости во всём мире составляет около 5–15 % на фоне проводимой современной лекарственной терапии.

В настоящее время продолжается поиск прогностических молекулярных маркеров течения РШМ с целью оптимизации тактики лечения, разработки новых подходов лечения. В частности, опубликованы работы по изучению прогностического значения микроРНК-20а, -21 и -23b в цервикальном эпителии [4], длинных некодирующих РНК HOTAIR [5], белка SKP2 [6], белков VEGF, p53, Ki-67, Bcl-2 [7], генов *HSPA14*, *SDHAF2*, *CAMKK2* и *TM9SF1* [8], *TYMS*, *MCM2*, *HELLS*, *TOP2A* и *CXCL8* [9] в опухолевой ткани

В эру иммунотерапии актуальным является поиск прогностических маркеров опухолевого процесса среди белков иммунного цикла.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить количественные показатели белков иммунного цикла у больных РШМ 0–IV стадий в зависимости от возникновения прогрессирования заболевания, установить их прогностическое значение.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных нами данных по изучению уровня белков иммунного цикла у больных РШМ. Забор материала для исследования (цервикальный эпителий, забранный браш-щёткой с зоны «стыка») проводился у первичных, нелеченных больных с верифицированным диагнозом РШМ [10].

Критерии включения в исследование: морфологически подтверждённый диагноз РШМ; выполненная процедура клинического стадирования согласно действующим клиническим рекомендациям; репродуктивный возраст; подписанное согласие пациентки (форма утверждена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 44 от 09.11.2012)); отсутствие воспалительных заболеваний гинекологических органов. Методом проточной цитометрии CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием панели HU Immune Checkpoint Panel 1-S/P (10-plex) w/FP (LEGENDplex, Канада) определяли количественные показатели: sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF- $\beta$ 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2.

После специализированного лечения на базе ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (резекция шейки матки с выскабливанием остатка цервикального канала ( $n = 15$ ); экстирпация матки с трубами ( $n = 4$ ); расширенная экстирпация матки с трубами, тип C1 по Querleu – Morrow ( $n = 13$ ); химиолучевая терапия ( $n = 31$ ); паллиативная лекарственная терапия ( $n = 2$ ); симптоматическая терапия ( $n = 6$ )) проводилось диспансерное наблюдение в течение 3 лет с целью выявления признаков прогрессирования заболевания. Объём диспансеризации определялся действующим законодательством.

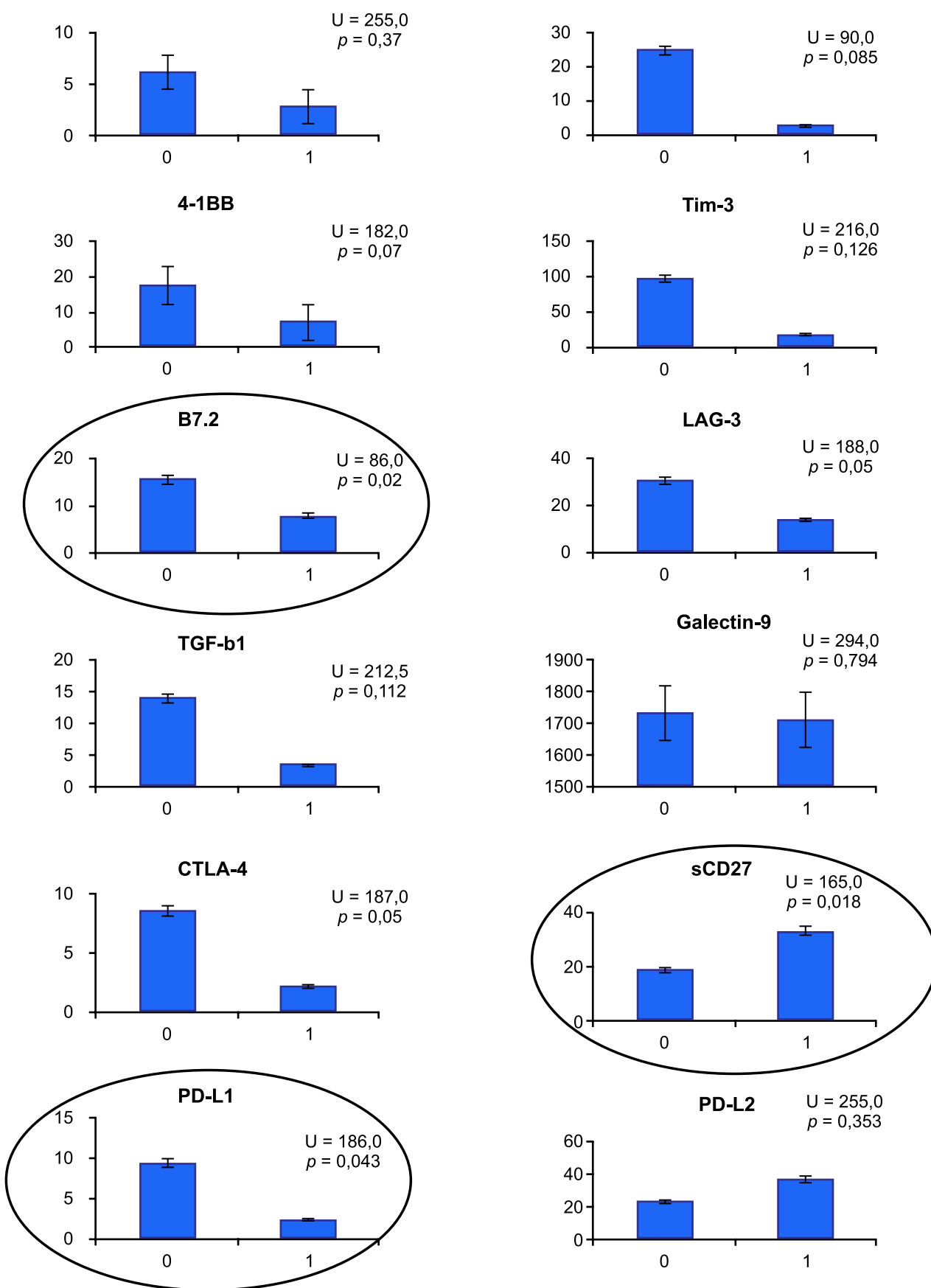
По истечению 3-летнего периода времени были сформированы следующие группы:

- больные с диагнозом РШМ без признаков прогрессирования заболевания ( $n = 83$ );
- больные с диагнозом РШМ с неблагоприятным исходом: возникновение локального или системного рецидива заболевания ( $n = 18$ ).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [11].

Путём проведения ROC-анализа для каждого исследуемого параметра первоначально определялось пороговое значение. В качестве независимых переменных служили уровни молекулярных показателей, в качестве переменных отклика – статус заболевания, диагноза, где «0» обозначало отсутствие рецидива заболевания, а «1» – его прогрессирование.

Относительно полученного порогового значения все изучаемые количественные переменные были преобразованы в номинальные величины. Сравнение номинальных величин проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки силы связи использовал



**РИС. 1.**  
Уровень белков иммунного цикла у больных РШМ в зависимости от возникновения рецидива заболевания: 0 – больные РШМ без рецидива заболевания; 1 – больные РШМ с прогрессированием заболевания

**FIG. 1.**  
The level of the immune cycle proteins in patients with cervical cancer with or without recurrence of the disease: 0 – cervical cancer patients without recurrence; 1 – cervical cancer patients with recurrence

ся критерий Крамера (V). Статистическая значимость *p* оценивалась исходя из значений 95%-го доверительного интервала.

Качество исследуемых диагностических маркеров оценивалось путём расчёта чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac).

Сравнение информативности исследуемых маркеров проводилось путём оценки площади под ROC-кривой (AUC, area under curve). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале [12].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакета программ SPSS Statistics, version 25.0 (IBM Corp., США; лицензия № Z125-3301-14).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

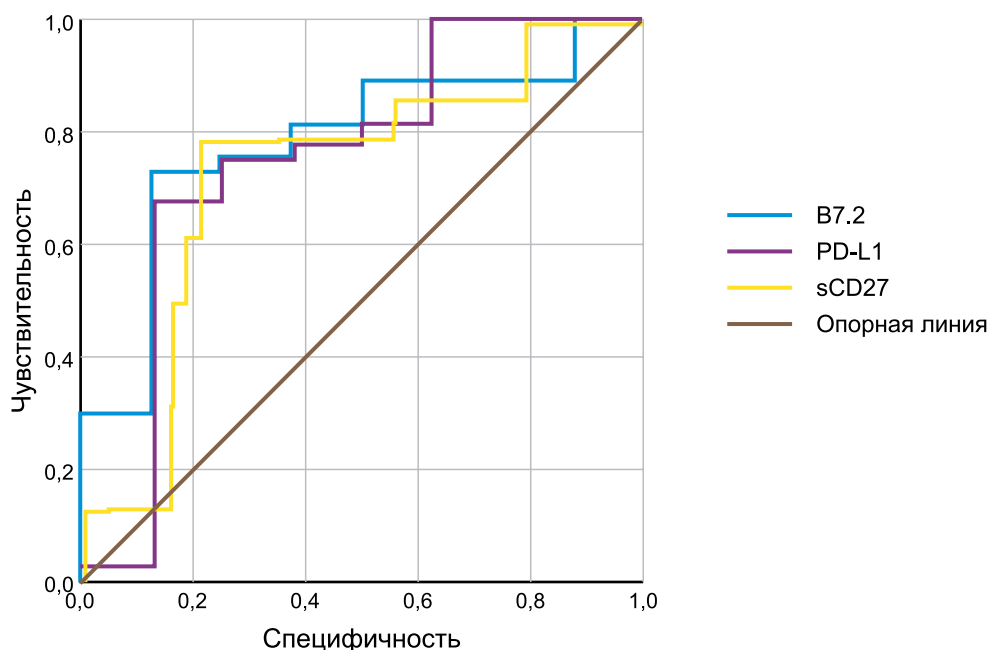
В исследуемой выборке рецидив РШМ возник в 17,8 % случаев в сроки от 3 до 15 мес. Медиана 3-летней безрецидивной выживаемости в группе больных с рецидивом РШМ составила 9 мес. Все случаи рецидива РШМ были выявлены среди больных IIIc (51,6 % от общего числа больных местнораспространённым РШМ) и IV стадии (25 % от общего числа больных РШМ IV стадии). Во всех случаях был диагностирован системный рецидив с полиорганным поражением (отдалённые лимфоузлы, лёгкие, кости).

На первом этапе исследования среди групп сравнения выявлены статистически значимые отличия по сле-

**ТАБЛИЦА 1**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**  
**СРЕДИ БЕЛКОВ ИММУННОГО ЦИКЛА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ**  
**В ЦЕРВИКАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ**

**TABLE 1**  
**THE CHARACTERISTICS OF PROGNOSTIC MARKERS**  
**AMONG IMMUNE CYCLE PROTEINS DETERMINED**  
**IN THE CERVICAL EPITHELIUM**

Параметры	Пороговое значение	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	Сила связи	OR (95% ДИ)	Se	Sp	Ac	AUC	95% ДИ для AUC	p
		без рецидива	прогрессирование									
B7.2	< 10,7	27 % (10/37)	87,5 % (7/8)	$\chi^2 = 10,23$ , $p = 0,001$	$V = 0,78$	3,24 (95% ДИ: 1,79–5,85)	0,87	0,73	0,76	0,78	0,67–0,95	0,001
PD-L1	$\leq 5,1$	32,4 % (12/37)	87,5 % (7/8)	$\chi^2 = 8,18$ , $p = 0,004$	$V = 0,43$	2,7 (95% ДИ: 1,58–4,61)	0,87	0,68	0,71	0,76	0,54–0,98	0,02
sCD27	$\geq 32,0$	21,6 % (8/37)	75 % (6/8)	$\chi^2 = 8,74$ , $p = 0,003$	$V = 0,44$	3,47 (95% ДИ: 1,67–7,19)	0,75	0,78	0,78	0,75	0,53–0,91	0,05



**РИС. 2.**  
*ROC-анализ прогностических маркеров*

**FIG. 2.**  
*ROC analysis of prognostic markers*

дующим показателям: B7.2, PD-L1, sCD27. Причём первые два из них были негативными маркерами для благоприятного исхода, а последний – позитивным (рис. 1).

На следующем этапе исследования выполнен анализ информативности выявленных прогностических маркеров течения РШМ (табл. 1).

Локальная пороговая величина B7.2 < 10,7 пг/мл выявлена у 88,8 % больных РШМ с последующим рецидивом (Se = 0,87; Sp = 0,73; Ac = 0,76; AUC = 0,78). Прогностическим потенциалом обладали пороговое значение PD-L1 ≤ 5,1 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,68; Ac = 0,71; AUC = 0,76), а также пороговое значение sCD27 ≥ 32,0 пг/мл (Se = 0,75; Sp = 0,78; Ac = 0,78; AUC = 0,75).

Как видно из рисунка 2, наилучшим молекулярным прогностическим маркером для прогнозирования неблагоприятного исхода РШМ является локальная пороговая величина B7.2 < 10,7 пг/мл (Se = 0,83; Sp = 0,73; Ac = 0,78; AUC = 0,77).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование посвящено изучению прогностического значения белков иммунного цикла у больных РШМ. Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных результатов исследования по изучению количественного содержания белков иммунного цикла. В исследуемой когорте у 17,8 % больных РШМ возник системный рецидив – главным образом, среди пациенток с IIIc и IV стадиями.

Предиктивным значением для прогнозирования возникновения рецидива РШМ обладают пороговые величины B7.2 < 10,7 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,73; Ac = 0,76; AUC = 0,78), PD-L1 ≤ 5,1 пг/мл (Se = 0,87; Sp = 0,68; Ac = 0,71; AUC = 0,76), sCD27 ≥ 32,0 пг/мл (Se = 0,75; Sp = 0,78; Ac = 0,78; AUC = 0,75).

Полученные результаты согласуются с известными данными о патофизиологической роли указанных белков в регуляции иммунного цикла, направленного на уничтожение опухолевых клеток.

B7.2 является костимулирующей молекулой иммунного цикла, экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и активирует Т-лимфоциты путём взаимодействия с лигандом CD28. В литературе мы не нашли данных об изучении прогностического значения этого показателя у больных РШМ. Выявленная нами низкая величина B7.2 у больных РШМ с последующим прогрессированием заболевания подтверждает костимулирующую функцию этой молекулы [13].

PD-L1 является негативным иммунорегулятором Т-клеток. PD-L1 экспрессируется на разных типах клеток, в том числе опухолевых, АПК, Т-лимфоцитах, главным образом регулирует функцию Т-клеток в периферических тканях и микроокружении опухоли [8]. Данные о прогностическом значении PD-L1 у больных РШМ противоречивы. Полученные нами результаты по низкому содержанию PD-L1 на локальном уровне у больных РШМ с неблагоприятным прогнозом можно объяснить, во-первых, тем, что экспрессия PD-L1 происходит

как на опухолевых клетках, так и на клетках иммунной системы. Известно, что лимфоциты, инфильтрирующие РШМ, экспрессируют PD-L1, демонстрируя M2-подобный фенотип, что связано с худшей выживаемостью [13]. Во-вторых, количественный уровень этого показателя варьирует и определяется методом исследования и набором реактивов (иммуногистохимия, FISH, проточная цитометрия, ПЦР) [14–17].

Роль CD27 в регуляции иммунного цикла не однозначна. Есть сведения об его костимулирующей функции [17]. За счёт взаимодействия с CD70-лигандом, расположенным на активированных АПК, Т-клетках, NK-клетках, CD27 регулирует их противоопухолевую активность. В условиях хронического воспаления CD27 выступает в роли ингибитора иммунного ответа, вызывая истощение Т-клеток, ингибирование апоптоза, усиление анаэробного гликолиза, способствуя выживанию опухолевых клеток. Таким образом, основываясь на ранее полученных нами результатах о высоком уровне sCD27 у больных РШМ по сравнению с группой пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III степени, на полученных ранее данных об увеличении этого показателя у больных РШМ с увеличением стадии опухолевого процесса и степени злокачественности [18], выявленном прогностическом значении для больных РШМ с неблагоприятным исходом, можно констатировать канцерогенную роль sCD27 в цервикальном канцерогенезе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди белков иммунного цикла у больных РШМ для прогнозирования развития рецидива заболевания в первые 3 года после проведения специализированного лечения предиктивное значение имеют локальные инициальные величины B7.2, PD-L1, sCD27 в цервикальном эпителии.

Наилучшим прогностическим значением для прогнозирования развития рецидива РШМ обладает пороговая локальная величина B7.2 < 10,7 пг/мл (Se = 0,83; Sp = 0,73; Ac = 0,78; AUC = 0,77).

### Финансирование

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

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 44 от 9.11.2012).

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие больной на участие в экспериментальной работе подписано всеми участниками (официальная форма утверждена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная



ная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 44 от 9.11.2012)).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.

2. Nie H, Bu F, Xu J, Li T, Huang J. 29 immune-related genes pairs signature predict the prognosis of cervical cancer patients. *Sci Rep*. 2020; 10: 14152. doi: 10.1038/s41598-020-70500-5

3. Paik E, Lim MC, Kim MH, Kim YuH, Song ES, Seong JS, et al. Prognostic model for survival and recurrence in patients with early-stage cervical cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG 1028). *Cancer Res Treat*. 2020; 52(1): 320-333. doi: 10.4143/crt.2019.124

4. Максимов А.Ю., Тимошкова М.Ю., Вереникина Е.В., Лукбанова Е.А., Кечерюкова М.М. Оценка профиля микроРНК в цервикальном эпителии для прогнозирования развития рецидивов рака шейки матки. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48(5): 333-340. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-054

5. Weng Sh, Wu W, Hsiao Y, Yang Sh, Hsu Ch, Wang P. Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci*. 2018; 15(12): 1312-1319. doi: 10.7150/ijms.27505

6. Fu HC, Yang YC, Chen YJ, Lin H, Ou YC, Chien CC, et al. Increased expression of SKP2 is an independent predictor of locoregional recurrence in cervical cancer via promoting DNA-damage response after irradiation. *Oncotarget*. 2016; 7(28): 44047-44061. doi: 10.18632/oncotarget.10057

7. Нишанов Д.А., Мамадалиева Я.С., Захирова Н.Н., Каримова Н.С. Прогностическая роль экспрессии молекулярно-генетических маркеров в определении выживаемости больных местнораспространенным раком шейки матки. *Онкологический журнал*. 2020; 14(4): 79-85.

8. Hu YuX, Zheng MJ, Zhang WCh, Li X, Gou R, Nie X, et al. Systematic profiling of alternative splicing signature reveals prognostic predictor for cervical cancer. *J Transl Med*. 2019; 17: 379. doi: 10.1186/s12967-019-02140-x

9. Yang HJ, Xue JM, Li J, Wan LH, Zhu YuX. Identification of key genes and pathways of diagnosis and prognosis in cervical cancer by bioinformatics analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(6): e1200. doi: 10.1002/mgg3.1200

10. Ашрафян Л.А., Белокрыницкая Т.Е. Каюкова Е.В., Шолохов Л.Ф., Мудров В.А., Терешков П.П. Локальный уровень белков контрольных точек иммунного цикла у больных раком шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 4: 11-20. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2021-god/lokalnyj-uroven-belkov-kontrolnyh-tochek-immunnogo-cikla-u-bolnyh-rakom-shejki-matki> [дата доступа: 01.06.2021].

11. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004; 89(3): 264.

12. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета про-

грамм SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 1: 148-153. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2021/algorithm-primenenija-roc-analiza-v-biomedicinskih-issledovanijah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss/975/18.pdf> [дата доступа: 01.06.2021].

13. Nandi D, Pathak S, Verma T, Singh M, Chattopadhyay S, Thakur A, et al. T cell costimulation, checkpoint inhibitors and anti-tumor therapy. *J Biosci*. 2020; 45:50.

14. Heeren A, Punt S, Bleeker M, Gaarenstroom K, van der Velden J, Kenter G, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Modern Pathology*. 2016; 29: 753-763. doi: 10.1038/modpathol.2016.64

15. Liu Y, Wu L, Tong R, Yang F, Yin L, Li M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 65. doi: 10.3389/fphar.2019.00065

16. Minion L, Tewari K. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol*. 2018; 148(3): 609-621. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.009

17. Rotman J, den Otter L, Bleeker M, Samuels S, Heeren A, Roemer M, et al. PD-L1 and PD-L2 expression in cervical cancer: Regulation and biomarker. *Front Immunol*. 2020; 11: 596825. doi: 10.3389/fimmu.2020.596825

18. O'Neill R, Cao X. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in cancer immunotherapy. *Adv Cancer Res*. 2019; 143: 145-194. doi: 10.1016/bs.acr.2019.03.003

## REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of oncological care for the population of Russia in 2020*. Moscow; 2021. (In Russ.).

2. Nie H, Bu F, Xu J, Li T, Huang J. 29 immune-related genes pairs signature predict the prognosis of cervical cancer patients. *Sci Rep*. 2020; 10: 14152. doi: 10.1038/s41598-020-70500-5

3. Paik E, Lim MC, Kim MH, Kim YuH, Song ES, Seong JS, et al. Prognostic model for survival and recurrence in patients with early-stage cervical cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG 1028). *Cancer Res Treat*. 2020; 52(1): 320-333. doi: 10.4143/crt.2019.124

4. Maksimov AY, Timoshkova MY, Verenikina EV, Lukbanova EA, Kecheryukova MM. Evaluation of microRNA profile in cervical epithelium for predicting cervical cancer recurrence. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020; 48(5): 333-340. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-054

5. Weng Sh, Wu W, Hsiao Y, Yang Sh, Hsu Ch, Wang P. Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci*. 2018; 15(12): 1312-1319. doi: 10.7150/ijms.27505

6. Fu HC, Yang YC, Chen YJ, Lin H, Ou YC, Chien CC, et al. Increased expression of SKP2 is an independent predictor of locoregional recurrence in cervical cancer via promoting DNA-damage response after irradiation. *Oncotarget*. 2016; 7(28): 44047-44061. doi: 10.18632/oncotarget.10057

7. Nishanov DA, Mamadaliyeva YS, Zakirova NN, Karimova NS. Prognostic role of expression of molecular genetic markers in determining survival in locally advanced cervical cancer. *Onkologicheskij zhurnal*. 2020; 14(4): 79-85. (In Russ.).

8. Hu YuX, Zheng MJ, Zhang WCh, Li X, Gou R, Nie X, et al. Systematic profiling of alternative splicing signature reveals prognostic predictor for cervical cancer. *J Transl Med.* 2019; 17: 379. doi: 10.1186/s12967-019-02140-x
9. Yang HJ, Xue JM, Li J, Wan LH, Zhu YuX. Identification of key genes and pathways of diagnosis and prognosis in cervical cancer by bioinformatics analysis. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(6): e1200. doi: 10.1002/mgg3.1200
10. Ashrafyan LA, Belokrinitskaya TE, Kayukova EV, Sholokhov LF, Mudrov VA, Tereshkov PP. The local level checkpoint proteins of immune cycle in patients with cervical cancer. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021; 4: 11-20. (In Russ.). URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2021-god/lokalnyj-uroven-belkov-kontrolnyh-tochek-immunnogo-cikla-u-bolnyh-rakom-shejki-matki> [date of access: 01.06.2021].
11. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *Haematologica.* 2004; 89(3): 264.
12. Mudrov VA. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021; 1: 148-153. (In Russ.). URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2021/algorithm-primenenija-roc-analiza-v-biomedicinskih-issledovanijah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss/975/18.pdf> [date of access: 01.06.2021].
13. Nandi D, Pathak S, Verma T, Singh M, Chattopadhyay S, Thakur A, et al. T cell costimulation, checkpoint inhibitors and anti-tumor therapy. *J Biosci.* 2020; 45:50.
14. Heeren A, Punt S, Bleeker M, Gaarenstroom K, van der Velde J, Kenter G, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Modern Pathology.* 2016; 29: 753-763. doi: 10.1038/modpathol.2016.64
15. Liu Y, Wu L, Tong R, Yang F, Yin L, Li M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 65. doi: 10.3389/fphar.2019.00065
16. Minion L, Tewari K. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol.* 2018; 148(3): 609-621. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.009
17. Rotman J, den Otter L, Bleeker M, Samuels S, Heeren A, Roemer M, et al. PD-L1 and PD-L2 expression in cervical cancer: Regulation and biomarker. *Front Immunol.* 2020; 11: 596825. doi: 10.3389/fimmu.2020.596825
18. O'Neill R, Cao X. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in cancer immunotherapy. *Adv Cancer Res.* 2019; 143: 145-194. doi: 10.1016/bs.acr.2019.03.003

#### Сведения об авторах:

**Ашрафян Лев Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: [info@oparina4.ru](mailto:info@oparina4.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

**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](mailto: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», e-mail: [lfshol@mail.ru](mailto:lfshol@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Каюкова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: [elena\\_pochta22@mail.ru](mailto:elena_pochta22@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Мудров Виктор Андреевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: [mudrov\\_viktor@mail.ru](mailto:mudrov_viktor@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

#### Information about the authors

**Lev A. Ashrafyan** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology And Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: [info@oparina4.ru](mailto:info@oparina4.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

**Tatyana E. Belokrinitskaya** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatrics Faculty, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Chita State Medical Academy, e-mail: [tanbell24@mail.ru](mailto:tanbell24@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

**Leonid F. Sholokhov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: [lfshol@mail.ru](mailto:lfshol@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Elena V. Kayukova** – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Oncology, Chita State Medical Academy, e-mail: [elena\\_pochta22@mail.ru](mailto:elena_pochta22@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Viktor A. Mudrov** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy, e-mail: [mudrov\\_viktor@mail.ru](mailto:mudrov_viktor@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

#### Вклад авторов

Ашрафян Л.А. – анализ публикаций по теме исследования, консультативная помощь.

Белокриницкая Т.Е. – написание статьи.

Шолохов Л.Ф. – дизайн исследования, консультативная помощь.

Каюкова Е.В. – набор больных, выполнение экспериментальной работы.

Мудров В.А. – статистический анализ данных.