

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Каюкова Е.В.¹,
Мудров В.А.¹,
Шолохов Л.Ф.²

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «а», Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мудров Виктор Андреевич,
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование: Высокая социальная значимость рака шейки матки (РШМ), недостатки проводимого цервикального скрининга являются предпосылками для исследований в области совершенствования диагностики этого заболевания. Мы предположили, что системный уровень некоторых воспалительных белков можно использовать как молекулярный критерий диагностики рака шейки матки.

Цель исследования: изучить уровень некоторых сосудисто-воспалительных маркеров в сыворотке крови у больных с предраковыми заболеваниями и РШМ с целью улучшения их диагностики, а также для выявления маркеров прогнозирования неблагоприятного исхода у больных РШМ.

Материалы и методы. Выполнено нерандомизированное проспективное контролируемое исследование. Исследуемые группы: I – пациентки с раком шейки матки (n = 49) и II – больные с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III степени (n = 13). Контрольная группа включала 15 относительно здоровых женщин. Методом проточной цитометрии с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1» в сыворотке крови определяли следующий спектр воспалительных белков: миоглобин, кальпротектин, липокалин А, матриксная металлопероксидаза 2, остеопонтин, миелопероксидаза, сывороточный амилоид А, белок 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста, молекула межклеточной адгезии 1, сосудистая молекула клеточной адгезии, матриксная металлопероксидаза 9, цистатин С. Статистический анализ проводился путем расчёта критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Путем бинарной логистической регрессии создана модель, позволяющая диагностировать рак шейки матки.

Результаты исследования. При межгрупповом сравнении спектра белков в сыворотке крови достоверных различий получено не было. Однако, используя метод бинарной логистической регрессии, было составлено уравнение для расчета диагностического коэффициента cervical cancer, который позволяет диагностировать рак шейки матки с точностью 82%, а по информативности не уступает цитологической диагностике. Разработанный коэффициент можно использовать для прогнозирования неблагоприятного исхода РШМ уже спустя 1 год от момента постановки диагноза.

Заключение. Разработанный коэффициент позволяет с высокой точностью осуществлять диагностику рака шейки матки и может быть использован для прогнозирования РШМ.

Ключевые слова: диагностика рака шейки матки, прогнозирование рака шейки матки, молекулярная биология опухолей, SAA, VCAM1, ICAM1.

Для цитирования: Каюкова Е.В., Мудров В.А., Шолохов Л.Ф. Диагностическое и прогностическое значение некоторых воспалительных белков сыворотки крови у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Acta biomedica scientifica. 2021; 6 (3): 126–132. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.13

Статья поступила: 21.05.2021

Статья принята: 29.06.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME INFLAMMATORY SERUM PROTEINS IN PATIENTS WITH PRECANCEROUS DISEASES AND CERVICAL CANCER

Kayukova E.V.¹,
Mudrov V.A.¹,
Sholokhov L.F.²

¹ Chita State Medical Academy,
39a Gorky St.
(Gor'kogo st., 39A, 672000, Chita,
Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health and
Human Reproduction Problems
(Timiryazeva St., 16, 664003, Irkutsk,
Russian Federation)

Corresponding author:
Mudrov A. Viktor,
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru

ABSTRACT

Background: The high social significance of cervical cancer, the shortcomings of the performed cervical screening is prerequisites for research in the field of improving the diagnosis of this disease. We hypothesized that the systemic level of some inflammatory proteins could be used as a diagnostic criterion for cervical cancer.

The aim of the study was to study the level of some vascular-inflammatory markers in the blood serum in patients with precancerous diseases and cervical cancer in order to improve their diagnosis and also to identify markers for predicting an unfavorable outcome in patients with cervical cancer.

Materials and methods. A non-randomized prospective controlled study was carried out, the participants of which were patients with the diagnosis of cervical cancer ($n = 49$) and cervical intraepithelial neoplasia of the III degree ($n = 13$). The control group included 15 relatively healthy women. The following spectrum of inflammatory proteins was determined in blood serum by flow cytometry using the Human Vascular Inflammation Panel 1: myoglobin, calprotectin, lipocalin A, matrix metal peroxidase 2, osteopontin, myeloperoxidase, serum amyloid A, protein 4, which binds insulin-like growth factor cell-cell adhesion 1, vascular cell adhesion molecule, matrix metalloperoxidase 9, cystatin C. Statistical analysis was carried out by calculating the Mann-Whitney test with Bonferroni's correction. The model was created using binary logistic regression to diagnose cervical cancer.

Results. In the intergroup comparison of the protein's spectrum in the blood serum, no significant differences were obtained. However, using the binary logistic regression method, an equation was drawn up to calculate the diagnostic coefficient of cervical cancer, which allows diagnosing cervical cancer with an accuracy of 82%, and in terms of information content is not inferior to cytological diagnostics. The developed coefficient can be used to predict an unfavorable outcome of cervical cancer after 1 year from the moment of diagnosis.

Conclusion. The developed diagnostic coefficient makes it possible to diagnose cervical cancer with high accuracy and can be used to predict cervical cancer

Key words: diagnosis of cervical cancer, prognosis cervical cancer, tumor's molecular biology, SAA, VCAM1, ICAM1.

For citation: Kayukova E.V., Mudrov V.A., Sholokhov L.F. Diagnostic and prognostic significance of some inflammatory serum proteins in patients with precancerous diseases and cervical cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 126-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.13

Received: 21.05.2021

Accepted: 29.06.2021

Published: 13.08.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Учитывая социальную значимость рака шейки матки (РШМ), высокую долю первичных запущенных стадий опухолевого процесса, большой удельный вес в структуре онкологической смертности женщин, дефекты проводимого скрининга, актуальными продолжают оставаться работы по выявлению молекулярных критериев диагностики РШМ [1-3]. Хроническое ВПЧ-индуцированное (вирус папилломы человека) воспаление является ведущим триггером развития РШМ. Одним из его механизмов развития является гиперэкспрессия провоспалительных белков и хемокинов [4, 5]. Основываясь на литературных и собственных данных [6, 7], мы предположили, что системный уровень некоторых воспалительных белков может быть использован в качестве критерия диагностики РШМ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень некоторых сосудисто-воспалительных маркеров в сыворотке крови у больных с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки с целью улучшения диагностики этих заболеваний, а также выявления маркеров прогнозирования неблагоприятного исхода у больных раком шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели нами было проведено проспективное контролируемое исследование с мая 2018 г. по май 2021 г. Критерии включения больных в исследование: гистологически подтвержденное злокачественное или предопухолевое заболевание шейки матки (для РШМ использовалась классификация IARC, Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2014; градация цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени проводилась с учетом соответствующей гистологической классификации на основании степени тяжести цервикального поражения), первичный статус заболевания до проведения специализированного лечения, репродуктивный возраст, отсутствие воспалительных заболеваний репродуктивных органов и инфекций, передающихся половым путем, наличие оформленного согласия больной на участие в экспериментальной работе (официальная форма утверждена Локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол №44 заседания от «9» ноября 2012 года)).

Критерии исключения: отсутствие согласия женщины на участие в исследовании, возраст старше 50 лет, воспалительные кофакторы репродуктивной системы, курение, тяжелое состояние больной.

На основании морфологического исследования биоптата шейки матки, выделены следующие исследуемые группы: I группа включала 13 пациенток с предраковым заболеванием шейки матки – цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (средний возраст $36,0 \pm 3,2$ лет); II группа – 49 первичных пациенток с плоскоклеточным РШМ I-IV стадии (сред-

ний возраст $39,0 \pm 3,8$ лет, стадирование по FIGO, 2019); контрольная группа - 15 здоровых женщин (патология цервикального канала исключена на основании цитологического исследования по Папаниколу, средний возраст $37,0 \pm 3,2$ лет).

Необходимо подчеркнуть, что чувствительность цитологической диагностики в исследуемых группах составила 70,3%, специфичность 71%. Доля расхождений первичной цито- и морфологической диагностики составила 30% в I группе (из них все случаи были связаны с гиподиагностикой предопухолевого процесса), во II группе – 28,6% (из них все случаи были также определены как гиподиагностика).

Следует отметить, что все пациентки исследуемых групп, кроме группы контроля, имели позитивный ВПЧ статус, подтвержденный ПЦР диагностикой. Сыворотка крови была использована в качестве материала исследования.

На первом этапе проводился поиск потенциальных молекулярных диагностических маркеров РШМ среди белков воспаления. Методом проточной цитометрии FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1» (Canada, Канада) в сыворотке крови определяли следующий спектр воспалительных белков: миоглобин (MG), матриксная металлопероксидаза 2 (MMP-2), кальпротектин (CAL), липокалин А (LCN2), остеопонтин (OPN), сосудистая молекула клеточной адгезии (VCAM-1), сывороточный амилоид А (SAA), миелопероксидаза (MPO), белок 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), цистатин С (CC), матриксная металлопероксидаза 9 (MMP-9) [6].

Статистический анализ. Учитывая ненормальное распределение признаков, установленное с помощью критерия Шапиро-Уилка, статистический анализ проводился методами непараметрической статистики путем сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела-Уоллиса с определением критерия значимости p . Учитывая поправку Бонферрони, статистически значимыми считали различия при $p < 0,017$. Исследуемые параметры приведены в виде медианы, с указанием первого и третьего квартилей. Путем бинарной логистической регрессии создана модель, позволяющая диагностировать РШМ. Ее диагностическая информативность определена путем ROC-анализа. Анализ взаимосвязи выживаемости и значения разработанного диагностического коэффициента оценивали за счет применения метода Каплана-Мейера. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Межгрупповой анализ исследуемых параметров на первом этапе не выявил достоверных различий (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
УРОВЕНЬ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, МЕ [Q1; Q3], ПГ/МЛ

TABLE 1
SERUM PROTEIN LEVEL IN THE STUDIED GROUPS, ME [Q1; Q3], PG/ML

Показатель, нг/мл	Группа контроля n=15	I группа n=13	II группа n=49	Статистическая значимость, df=2
Myoglobin	285,81 [268,69; 382,39]	272,86 [249,1; 390,13]	259,43 [282,44; 368,64]	H=0,773 p=0,679
Calprotectin	3637,39 [2979,19; 5292,92]	4014,34 [3844,40; 7520,35]	3134,16 [3534,07; 4853,56]	H=0,620 p=0,734
Lipocalin A	1683,21 [1441,94; 2342,16]	2085,6 [2594,19; 8098,27]	1982,11 [2156,53; 3063,03]	H=1,735 p=0,420
MMP-2	19,71 [17,38; 25,68]	10,5 [12,4; 24,84]	13,97 [15,21; 19,74]	H=2,441 p=0,295
Osteopontin	16,88 [17,3; 29,91]	25,7 [22,28; 43,43]	16,9 [24,38; 36,97]	H=0,462 p=0,794
Myeloperoxidase	485,89 [446,20; 623,95]	556,19 [555,42; 1034,20]	498,49 [552,37; 722,56]	H=0,671 p=0,715
Serum Amyloid A	98,74 [116,87; 314,84]	1107,58 [317,55; 1897,61]	208,26 [234,57; 544,81]	H=1,455 p=0,483
IGFBP-4	101,48 [90,19; 191,33]	646,1 [126,78; 2696,00]	92,51 [103,65; 140,4]	H=0,036 p=0,982
ICAM-1	4,55 [8,11; 19,03]	5,64 [5,16; 54,85]	4,28 [6,62; 17,0]	H=0,434 p=0,805
VCAM-1	108,31 [95,12; 196,2]	78,04 [82,97; 107,65]	73,07 [86,32; 124,69]	H=1,176 p=0,556
MMP-9	253,87 [35,13; 332,17]	257,25 [250,54; 324,89]	300,05 [263,69; 336,40]	H=0,519 p=0,771
Cystatin C	57,58 [60,0; 94,83]	52,57 [59,67; 92,12]	66,96 [59,0; 74,93]	H=0,342 p=0,843

Используя метод бинарной логистической регрессии, было составлено уравнение вида:

$$CC = \frac{1}{1 + e^{0,003 + VCAM - 0,0001 + SAA - 0,001 + ICAM - 2,302}}$$

где CC – вероятность наличия РШМ; 0,003 – константа (регрессионный коэффициент b0); 0,008, 0,0001, 0,001 и 2,302 – нестандартизованные коэффициенты b; SAA – уровень сывороточного амилоида А (нг/мл); ICAM1

– содержание молекулы межклеточной адгезии 1 (нг/мл); VCAM1 – значение сосудистой молекулы клеточной адгезии (нг/мл); e – основание натурального логарифма (e ~ 2,72). Значение коэффициента CC равно 0,68 и более свидетельствовало о наличии РШМ.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2
ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СТРУКТУРЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

TABLE 2
SIGNIFICANCE OF INDICATORS IN THE STRUCTURE OF THE DIAGNOSTIC MODEL

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	2,302	0,65	12,56	1	0,0001	10,0
SAA	0,0001	0,0001	1,23	1	0,027	1,0
ICAM1	0,001	0,001	12,51	1	0,0001	1,0
VCAM1	-0,003	0,003	1,01	1	0,031	1,0

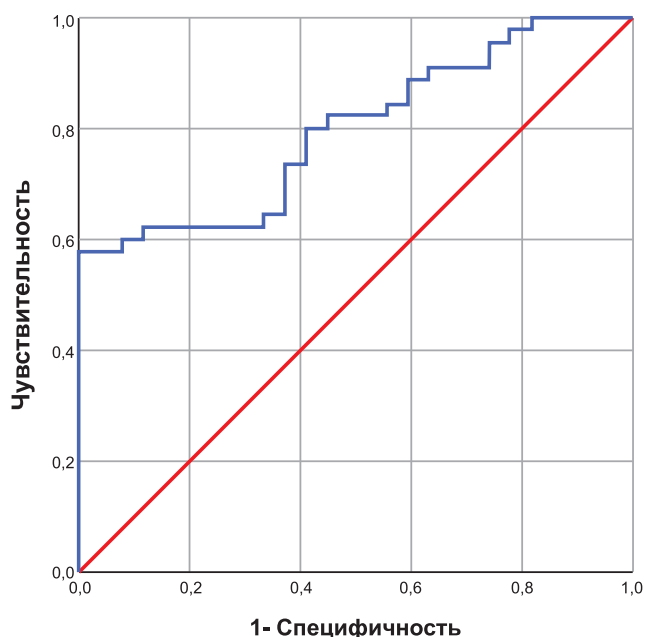


РИС. 1.
Площадь под ROC-кривой для разработанной модели

FIG. 1.
Area under the ROC-curve for the developed model

Диагностическая значимость разработанной модели: чувствительность – 0,58, специфичность – 1,0, точность – 0,82. Площадь под ROC-кривой составляет 0,80 (95% CI 0,70–0,90), $p < 0,01$. Стандартная ошибка – 0,04 (рис. 1).

Учитывая сложность проведения указанных математических расчетов, с целью применения указанной технологии в клинической практике создано приложение для Android в среде разработки Delphi (Delphi 10.3.3 Rio, Embarcadero Technologies, license No. 2UHK-Z9NG5B-DYPETV-3J8D, США), с помощью которого рассчитывается коэффициент СС.

Несмотря на гипотетически функциональную связь между уровнем исследуемых маркеров и фактом развития РШМ, полученная модель позволяет диагностировать 70,8% истинно положительных случаев (рис. 2).

Информативность разработанной технологии превышает таковую при традиционном цитологическом исследовании цервикального эпителия. Следует указать рассчитанную площадь под ROC-кривой для цитологического исследования, что составляет 0,53 (95% CI 0,39–0,66), $p = 0,7$, что не позволяет считать данный метод достаточно информативным для диагностики РШМ.

Далее мы попытались установить прогностическую значимость коэффициента СС: зависимость летально-

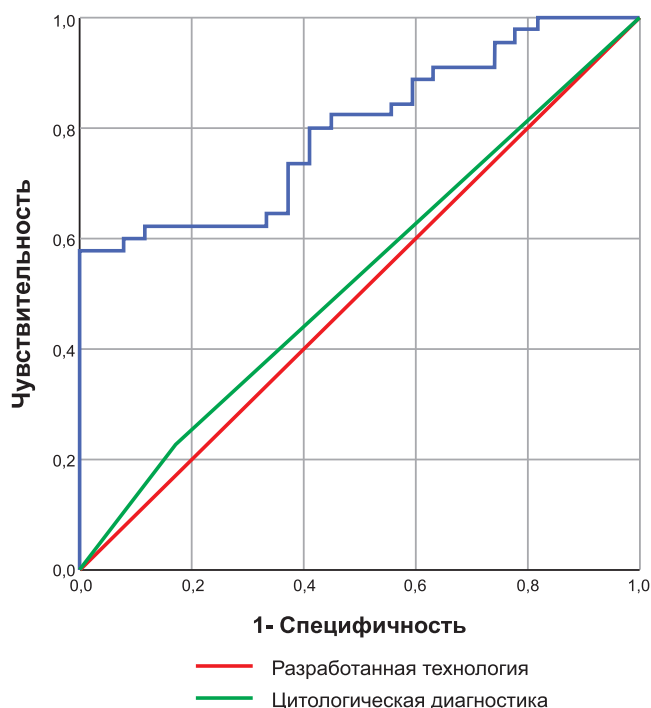


РИС. 2.
Площадь под ROC-кривой для разработанной модели и цитологической диагностики

FIG. 2.
Area under the ROC-curve for the developed model and cytological diagnostics

го исхода от темпов прогрессирования заболевания, установленных в ходе диспансеризации. Объем и периодичность диспансеризация больных обеих групп определялись согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» [8, 9]. Длительность диспансерного наблюдения составила 36 мес. Прогрессирование РШМ устанавливалось комиссионно на врачебном онкологическом консилиуме путем анализа результатов комплекса лабораторных и инструментальных методов исследований. Длительность диспансеризации в обеих группах составила 36 мес. По истечению 3-летнего периода в каждой группе был рассчитан показатель 3-летней общей выживаемости. Для больных I группы он составил 36 мес, II – 31,2 мес.

Методом Каплана-Мейера определена функция риска (рис. 3).

Исходя из анализа функции риска, следует сделать вывод, что разработанный коэффициент можно использовать для прогнозирования неблагоприятного исхода РШМ уже спустя 1 год от момента постановки диагноза.

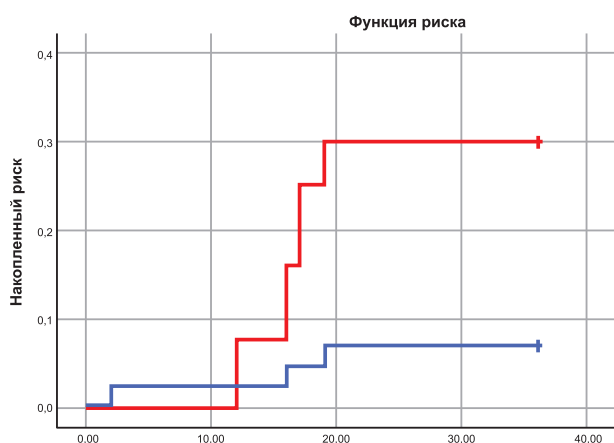


РИС. 3.
Функция риска разработанного коэффициента

FIG. 3.
The risk function of the developed coefficient

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

SAA – один из белков острой фазы воспаления, может непосредственно синтезироваться опухолевыми клетками и участвовать в механизмах канцерогенеза путем регуляции активности транскрипционного ядерного фактора NFκB, влияя на экспрессию матриксных металлопротеиназ, регулируя активность провоспалительных хемокинов, антиапоптотических белков, стимулируя ангиогенез, способствуя миграции опухолевых клеток. Мы не выявили достоверных отличий по сыровоточному уровню SAA среди исследуемых групп, что, вероятно, связано с гетерогенностью II группы, которая была представлена больными РШМ I–IV стадий. Однако, проведенные и опубликованные нами ранее исследования, а также данные литературы в зависимости от стадии опухолевого процесса и степени дифференцировки первичной опухоли, показали повышение сыровоточного уровня SAA у больных с местнораспространенным РШМ, а также у больных с верукозным и низкодифференцированным РШМ [6, 7]. Кроме этого, в литературе есть данные, подтверждающие неблагоприятную прогностическую значимость сыровоточного уровня SAA для общей выживаемости при солидных опухолях, что подтверждает полученные нами данные [10].

ICAM-1 и VCAM-1 участвуют в механизмах метастазирования рака путем влияния на механизмы адгезии опухолевых и лимфоидных клеток. Большинство авторов указывают на прямую корреляцию уровней ICAM-1 и VCAM-1 с плохим прогнозом рака [11, 12]. Однако, в литературе имеются объяснения полученных нами результатов, феноменом «эндотелиальной анергии» [13], а также возможностью метастазирования через иные механизмы интравазации, опосредованные ТМЕМ (Tumor MicroEnvironment of Metastasis – метастатическое микроокружение опухоли) и васкулогенной мимикрией опухолевых клеток [14].

Таким образом, становится понятным патофизиологическое обоснование созданной модели в рамках диагностики и прогнозирования РШМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прецизионная диагностика в онкологии невозможна без понимания молекулярных звеньев канцерогенеза. Учитывая результаты собственных исследований и литературные данные, мы подтвердили факт участия в цервикальном канцерогенезе SAA, ICAM1 и VCAM1. Информативность и неинвазивность разработанной модели обеспечивают преимущества ее использования в клинической практике.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

Соблюдение этических стандартов:

протокол №44 заседания локального этического комитета при ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия от «9» ноября 2012 года подписан всеми членами комитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Распространенность рака шейки матки в дальневосточном федеральном округе и пути решения проблемы ранней выявляемости заболевания. *Акушерство и гинекология*. 2020; (1): 63–68. doi: org/10.18565/aig. 2020.1
2. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 65: 98–108. doi: 10.1016/j. bpoobgyn. 2020.02.008
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal Siegel A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (1). 7–30. doi: 10.3322/caac. 21442
4. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018; 23 (1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195709>. [Date of access: 25 May, 2021]. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1
5. Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, Bahmanpour Z, Karimzadeh M, Nasiri M Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *Int J Cancer*. 2020; 146 (2): 305–320. doi.org/10.1002/ijc. 32688
6. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Оценка локального уровня воспалительных белков в цервикальной слизи в процессе развития рака шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 42–48. Доступно на: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnja-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitija-raka-shejki-matki>. [Дата доступа: 28.05.21]
7. Ren Y, Wang H, Lu D, Xie X, Chen X, Peng J, et al. Expression of serum amyloid A in uterine cervical cancer. *Diagn Pathol*. 2014; (9): 16. doi.org/10.1186/1746-1596-9-16
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». – URL: <http://base.garant.ru/70317796/> [дата доступа: 20.06.21]
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями». – URL: <http://base.garant.ru> [дата доступа: 20.06.21]

10. Lin HY, Tan GQ, Liu Y, Lin SQ The prognostic value of serum amyloid A in solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019; 19: 62. doi.org/10.1186/s12935-019-0783-4
11. Zhang D, Bi J, Liang Q, Wang Sh, Zhang L, Han F VCAM1 Promotes Tumor Cell Invasion and Metastasis by Inducing EMT and Transendothelial Migration in Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10: 1066. doi.org/10.3389/fonc. 2020.01066
12. Wei H, Wang Z, Kuang Y, Wu Zh, Zhao Sh, Zhang Z Inter cellular Adhesion Molecule-1 as Target for CAR-T-Cell Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *Front Immunol.* 2020; 11: 573823. doi.org/10.3389/fimmu. 2020.573823
13. Harjunpää H, Lllort Asens M, Guenther C, Fagerholm SC Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10: 1078. doi.org/10.3389/fimmu.2019.01078
14. Завьялова М.В., Денисов Е.В., Таширева ЛА, Савельева О.Е. Кайгородова Е.В., Крахмаль Н.В. и др. Интравасация опухолевых клеток – важнейшее звено метастазирования. *Биохимия.* 2019; 84 (7): 972–984. doi: 10.1134/S0320972519070078

REFERENCES

1. Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Frolova NI. Prevalence of cervical cancer in the far eastern federal district and ways to improve early detection of the disease. *Obstetrics and gynecology.* 2020; 1: 63–68. doi.org/10.18565/aig. 2020.1. (In Russian)
2. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020; 65: 98–108. doi: 10.1016/j.bpobgyn. 2020.02.008
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal Siegel. A Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac. 21442
4. Murata M Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med.* 2018; 23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195709>. [date of access: 25 May, 2021]. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1
5. Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, Bahmanpour Z, Karimzadeh M, Nasiri M, et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *Int J Cancer.* 2020; 146 (2): 305–320. doi.org/10.1002/ijc. 32688
6. Kayukova EV, Belokrinitskaya TE, Sholokhov LF, Tereshkov PP. Study the local level of inflammatory proteins in cervical cancerogenesis. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2020; 2: 42–48 Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnja-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitiya-raka-shejki-matki> [date of access: 28.05.21] (In Russian)
7. Ren Y, Wang H, Lu D, Xie X, Chen X, Peng J et al. Expression of serum amyloid A in uterine cervical cancer. *Diagn Pathol.* 2014; (9): 16. doi.org/10.1186/1746-1596-9-16
8. The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 N 915n «On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the» oncology «profile. – URL: <http://base.garant.ru/70317796/> [date of access 06.20.21]
9. The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 04.06.2020 No. 548n «On approval of the procedure for dispensary observation of adults with cancer.» – URL: <http://base.garant.ru> [date of access 20.06.21]
10. Lin HY, Tan GQ, Liu Y, Lin SQ. The prognostic value of serum amyloid A in solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019; 19:62. doi.org/10.1186/s12935-019-0783-4
11. Zhang D, Bi J, Liang Q, Wang Sh, Zhang L, Han F, et al. VCAM1 Promotes Tumor Cell Invasion and Metastasis by Inducing EMT and Transendothelial Migration in Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10. doi.org/10.3389/fonc. 2020.01066
12. Wei H, Wang Z, Kuang Y, Wu Zh, Zhao Sh, Zhang Z. Inter cellular Adhesion Molecule-1 as Target for CAR-T-Cell Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *Front Immunol.* 2020; 11: 573823. doi.org/10.3389/fimmu. 2020.573823
13. Harjunpää H, Lllort Asens M, Guenther C, Fagerholm SC. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10: 1078. doi.org/10.3389/fimmu. 2019.01078
14. Zavyalova MV, Denisov V, Tashireva LA, Savelieva OE, Kaigorodova EV, Krakhmal NV, y et al. Intravasation as a key step in cancer metastasis. *Biochemistry.* 2019; 84 (7): 972–984. (In Russian)

Сведения об авторах

Каюкова Елена Владимировна – заведующая кафедрой онкологии, кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; e-mail: elena_pochta22@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Мудров Виктор Андреевич – доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; e-mail: mudrov_viktor@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

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

Information about the authors

Elena V. Kayukova – Head of the Department of Oncology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chita State Medical Academy, 39a Gorky St. (39A Gor'kogo st., Chita, 672000); e-mail: elena_pochta22@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Viktor A. Mudrov– Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine and Dentistry, Candidate of Medical Sciences, Chita State Medical Academy, 39a Gorky St. (39A Gor'kogo st., Chita, 672000); e-mail: mudrov_viktor@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

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

Вклад авторов:

Каюкова Е. В. – дизайн исследования, выполнение экспериментальной работы

Мудров В. А. – статистический анализ данных, моделирование, программирование

Шолохов Л. Ф. – анализ публикаций по теме исследования