



Координаты для связи с авторами: Агаева Эльвира Назеритдиновна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: elvira.agayeva2020@mail.ru; Ханахмедова Кизлер Шихахмедовна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8-(8722)-67-49-03; Маллаева Разият Мудуновна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8-(8722)-67-49-03; Яхияев Магомедпазил Атагишиевич – научный сотрудник НИИ экологической медицины, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. +7-928-554-75-16, e-mail: pazil59@mail.ru.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-3-27-30>

УДК 618.146-006:612.017.1

Е.В. Каюкова¹, Л.Ф. Шолохов², Т.Е. Белокриницкая¹, П.П. Терешков¹

ЛОКАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

¹Читинская государственная медицинская академия,

672000, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, г. Чита;

²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,

664003, ул. Тимирязева, 16, тел. 8-(3952)-20-73-67, г. Иркутск

Резюме

Хроническое вирусиндуцированное воспаление является известным фактором развития рака шейки матки (РШМ). Мы предположили, что степень дифференцировки (G) первичной опухоли связана с локальным уровнем некоторых воспалительных маркеров в цервикальной слизи у больных РШМ.

Цель исследования: оценить уровень некоторых воспалительных белков в цервикальной слизи у больных РШМ в зависимости от морфологических особенностей первичной опухоли.

Материал исследования – цервикальный эпителий больных РШМ I-IV стадий (веррукозный плоскоклеточный рак (n=4), РШМ с высокой дифференцировкой опухолевых клеток (G1, n=20), умереннодифференцированный РШМ (G2, n=6), низкодифференцированный рак (G3, n=10)). Образцы контрольной группы были взяты у 15 гинекологически здоровых женщин-добровольцев, ознакомленных с дизайном исследования и давших информированное согласие на участие в нем. Метод исследования – проточная цитометрия. Исследуемые показатели: миоглобин (MG), кальпротектин (Calprotectin), липокалин (Lipocalin), матриксная металлопероксидаза 2 (MMP2), матриксная металлопероксидаза 9 (MMP9), остеопонтин (OPN), миелопероксидаза (MPO), сывороточный амилоид А (SAA-1), белок 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (sVCAM-1), цистатин С (CST). Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики с применением критерия Манна-Уитни.

Для РШМ G3 дифференцировки в отличие от G1 раков характерно повышение величин MG, SAA, ICAM-1 на фоне снижения содержания VCAM-1.

Выявленные особенности локального статуса воспалительных белков у больных РШМ подлежат дальнейшему изучению с целью определения их диагностического и прогностического значения.

Ключевые слова: рак шейки матки, маркеры воспаления, степень дифференцировки опухоли.

E.V. Kayukova¹, L.F. Sholohov², T.E. Belokrinitskaya¹, P.P. Tereshkov¹

LOCAL LEVEL OF CERTAIN INFLAMMATORY PROTEINS IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER DEPENDING ON MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF A PRIMORY TUMOR

¹Chita State Medical Academy, Chita;

²Scientific Center on problems of family health and human reproduction, Irkutsk

Abstract

Chronic, virus-induced inflammation is a well-known factor of cervical cancer (CC) development. We have suggested that the level of primary tumor differentiation (G) is connected with the local level of some inflammatory markers in the cervical mucus in patients with CC.

The goal of the study: to assess the level of some inflammatory proteins in the cervical mucus of patients with CC depending on the morphological peculiarities of a primary tumor.

Study material – cervical epithelium of patients with CC of I-IV stages (verrucous squamous cell cancer, (n=4), CC with a high differentiation of tumor cells (G1, n=20), moderately differentiated CC (G2, n=6,) low-differentiated cancer (G3, n=10)). Samples from the control group were taken in 15 healthy women – volunteers, who were acquainted with the study design and gave informed consent on participation in the study. Investigation methods – flow cytometry. Studied indicators: myoglobin (MG), calprotectin, lipocalin, matrix metalperoxidase 2 (MMP2), matrix metalperoxidase 9 (MMP9), osteopontin (OPN), myeloperoxidase (MPO), serum amyloid A (SAA-1), protein 4, binding insulin-like growth factor, inter-cellular adhesion molecule AM-1), vascular endothelial adhesion molecule 1 (sVCAM-1), cystatin C (CST). Statistic processing was performed with the method of non-parametric statistics using Mann – Whitney criterion.

For CC G3 differentiation in contrast to G1 cancers, increase in MG, SAA, ICAM-1 values at the background of VCAM-1 content decrease is characterized.

Determined peculiarities of local status of inflammatory proteins in CC patients require further studies to reveal their diagnostic and prognostic significance.

Key words: cervical cancer, inflammation markers, tumor differentiation level.

Одним из ключевых аспектов развития современной онкологии является внедрение персонализированного подхода, включающего разработку индивидуального плана профилактики, скрининга, диагностики, лечения, а также прогнозирования исхода онкологического заболевания. Известно, что воспаление является одним из инициальных триггеров развития рака шейки матки (РШМ), провоцирующее длительные диспластические изменения цервикального эпителия, которые при отсутствии лечения малигнизируются в рак [3]. Ранее мы установили, что в процессе цервикального канцерогенеза происходят изменения состава воспа-

лительных белков на системном и локальном уровнях [4]. Так как степень дифференцировки (G) является одним из прогностических критериев течения опухолевого процесса, мы предположили, что существует взаимосвязь между количественным уровнем некоторых воспалительных маркеров в цервикальной слизи и G первичной опухоли [1].

Цель исследования – оценка уровня некоторых воспалительных белков в цервикальной слизи у больных РШМ в зависимости от морфологических особенностей первичной опухоли.

Материалы и методы

Проведено нерандомизированное проспективное контролируемое исследование, участниками которого были пациентки с РШМ I-IV стадии (Ia1 стадия – 6 больных, Ib1 – 10 больных, Ib2 стадия – 10 больных, IIIb стадия 12 больных, IV стадия – 2 больных). Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии.

В соответствии с морфологическими особенностями первичной опухоли по G выделены следующие клинические группы: веррукозный плоскоклеточный рак (n=4), РШМ с высокой дифференцировкой опухолевых клеток (G1, n=20), умеренно дифференцированный РШМ (G2, n=6,) низкодифференцированный рак (G3, n=10). Средний возраст больных составил 39±9,8.

Образцы контрольной группы были взяты у 15 гинекологически здоровых женщин-добровольцев, ознакомленных с дизайном исследования и давших информированное согласие на участие в нем.

Материал для исследования – цервикальный эпителий, полученный по стандартной методике путем забора мазка цервикальной щеточкой с зоны стыка эпи-

телиев. При определяемой визуальной опухоли шейки матки цитологический материал получали непосредственно с опухоли путем соскоба. Методом проточной цитофлуориметрии FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1», изучались следующие показатели: 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 программы «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США) с применением методов непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна–Уитни [7]. Результаты представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me [Q1; Q3]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице.

Не выявлено статистически значимых различий по уровням LCN, MMP-2, OPN, IGFBP-4, MMP-9 и CC ($p > 0,05$).

Уровень MG увеличился с уменьшением степени дифференцировки опухолевых клеток от 6,92 [3,63; 11,22] у больных с G1 РШМ до 11,69 [10,63; 15,69]

у пациенток с РШМ G3 дифференцировкой. Причем эти изменения имели статистически значимые отличия с контролем в 1,96 ($p < 0,05$) и 3,3 раза ($p < 0,01$) для соответствующих групп (таблица).

Содержание Cal имело тенденцию к снижению при РШМ независимо от степени дифференцировки, однако, статистически значимые отличия были выяв-



лены только при G2 РШМ: уровень Cal снизился на 72,3 % ($p<0,05$).

Величина МРО значительно изменилась только у больных с G1 РШМ: уменьшилась на 60 % ($p<0,05$) (таблица 1).

Таблица

Уровень воспалительных факторов в цервикальной слизи у больных РШМ в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли (Ме (25-й; 75-й перцентили)), нг/мл

Показатель, нг/мл	Контроль (n=15)	Веррукозный рак (n=4)	G1 – рак (n=20)	G2 – рак (n=6)	G3 – рак (n=10)
Myoglobin	3,54 [2,92; 5,17]	3,13 [2,65; 3,27]	6,92* [3,63; 11,22]	5,21 [2,9; 7,65]	11,69*# [10,63; 15,69]
Calprotectin	0,83 [0,49; 1,18]	8,49 [4,3; 8,6]	0,45 [0,19; 1,01]	0,23 [0,09; 0,59]	0,41 [0,12; 0,65]
Lipocalin A	2,14 [1,88; 2,97]	1,50 [1,49; 2,28]	2,15 [1,78; 3,2]	2,82 [2,5; 3,16]	2,32 [1,99; 2,46]
MMP-2	0,12 [0,06; 0,15]	0,03 [0,03; 0,04]	0,21 [0,09; 0,53]	0,17 [0,08; 0,36]	0,46 [0,27; 0,57]
Osteopontin	0,81 [0,66; 1,79]	0,4 [0,23; 0,84]	0,93 [0,28; 1,36]	0,55 [0,13; 0,83]	1,21 [0,55; 1,84]
Myeloperoxidase	9,70 [5,03; 13,49]	5,3 [4,02; 7,52]	3,91* [2,16; 7,31]	6,24 [4,4; 9,29]	3,65 [3,12; 4,71]
Serum Amyloid A	1,00 [0,75; 1,23]	3,65* [3,17; 3,98]	1,82* [1,04; 2,86]	4,34* [2,78; 4,96]	4,71*# [4,47; 6,4]
IGFBP-4	1,92 [1,39; 3,1]	2,78 [1,97; 3,29]	2,85 [1,11; 3,72]	1,07 [0,32; 2,37]	2,87 2,09; 3,56
ICAM-1	1,07 [0,67; 1,78]	3,77* [3,04; 3,98]	2,34* [1,74; 3,12]	3,82* [3,48; 4,9]	5,99# [5,13; 6,76]
VCAM-1	0,15 [0,03; 0,23]	4,3* [2,72; 5,56]	0,34* [0,18; 0,87]	1,82* [0,98; 2,23]	2,09# [2,03; 2,76]
MMP-9	2,94 [2,59; 5,1]	4,3 [3,96; 5,3]	3,95 [2,59; 5,72]	3,88 [1,71; 4,79]	2,98 [2,34; 3,49]
Cystatin C	4,92 [2,87; 5,67]	3,23 [2,48; 3,77]	5,06 [3,79; 6,26]	4,35 [3,56; 4,73]	4,69 [4,13; 6,36]

Примечание. Жирным выделены статистически значимые отличия: * – уровень значимости различий между значениями клинических групп и контролем, $p\leq 0,05$; # – уровень значимости различий между значениями G1 и G3, $p\leq 0,05$.

Однонаправленная динамика была характерна для SAA и ICAM-1 значения которых возросли с уменьшением степени дифференцировки первичной опухоли ($p<0,05$). Максимальный уровень этих величин

был зарегистрирован у больных с G3 РШМ, что в 1,3 ($p<0,01$) и 1,6, ($p<0,01$) превышало соответствующие показатели контроля (таблица).

Противоположные изменения выявлены для VCAM-1, максимальное значение которой было у больных веррукозным и G3 РШМ ($p<0,01$) (таблица).

Подгрупповой анализ исследуемых параметров между группами G1 и G3 РШМ показал, статистически значимые отличия по уровням MG, SAA, ICAM-1 и VCAM-1. Следует отметить, что величины MG, SAA, ICAM-1 у больных РШМ с G3 дифференцировкой превышали соответствующие показатели у пациенток с G1 РШМ в 1,7 ($p<0,01$), 1,3 ($p<0,05$) и 1,6 ($p<0,01$). Величина VCAM-1 у больных РШМ G3, напротив, была снижена в 2,08 раза ($p<0,05$) по сравнению с показателями у больных с G1 опухолями (таблица).

Биологическая роль изучаемых величин в канцерогенезе была указана в предыдущих наших публикациях [3]. Поэтому в этом разделе статьи остановимся только на обсуждении полученных результатов исследования.

Сопоставляя полученные результаты с уже имеющимися данными видно, что уровень не всех воспалительных белков изменяется на локальном уровне в зависимости от степени дифференцировки опухоли, что может отражать биологическую особенность РШМ [4]. Для РШМ G3 дифференцировки в отличие от G1 раков характерно повышение величин MG, SAA, ICAM-1 на фоне снижения содержания VCAM-1, что кажется обоснованным в связи с их известной коканцерогенной ролью в развитии некоторых неоплазий [3].

В частности, известно, что SAA участвует в малигнизации эпителия на фоне длительного хронического воспаления за счет участия в механизмах деградации внеклеточного матрикса, активации адгезии, клеточной миграции, ангиогенеза [2]. Молекулы ICAM-1 и VCAM-1 участвуют в межклеточной адгезии, регулируют опухолевое микроокружение [5]. Патологическая роль MG в канцерогенезе продолжает изучаться [3].

Выявленные особенности локального статуса воспалительных белков у больных РШМ подлежат дальнейшему изучению с целью определения их диагностического и прогностического значения.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

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

Литература

- 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. – С. 42-48.
- Короленкова Л.И., Степанова Е.В., Барышников 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. – Т. 10, № 2. – С. 13-17.

3. Макарова Е.В., Сеньчукова М.А. Влияние некоторых клинико-морфологических факторов прогноза на 5-летнюю выживаемость пациенток с I стадией рака шейки матки / Е.В. Макарова, М.А. Сеньчукова // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 34-44.

4. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 140-150.

5. Brambs C.E., Höhn A.K., Hentschel B., et al. The Prognostic Impact of Grading in FIGO IB and IIB

Squamous Cell Cervical Carcinomas // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2019. – Vol. 79, № 2. – P. 198-204. doi: 10.1055/a-0828-7681.

6. 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, № 62. Available by: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425599>. (01.02.2020).

7. Murata M. Inflammation and cancer // Environ Health Prev Med. – 2018. – 23, 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195709>. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1 (01.12.2020).

Literature

1. Kayukova E.V., Belokrinskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. The study of the local level of inflammatory proteins in cervical cancerogenesis // Transbaikal Medical Bulletin. – 2020. – № 2. – P. 42-48.

2. Korolenkova L.I., Stepanova E.V., Baryshnikova A.Yu. Molecular biomarkers of development and progression of cervical intraepithelial neoplasia. Markers of adhesion, loss of intercellular connections, invasion and neoangiogenesis // Russian Journal of Biotherapy. – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 13-17.

3. Makarova E.V., Senchukova M.A. The influence of some clinical and morphological prognosis factors on the 5-year survival of patients with stage I cervical cancer // Research and Practical Medicine Journal. – 2019. – Vol. 6, 4. – P. 34-44. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-3.

4. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the

SPSS software package // Transbaikal Medical Bulletin. – 2020. – № 1. – P. 140-150.

5. Brambs C.E., Höhn A.K., Hentschel B., et al. The Prognostic Impact of Grading in FIGO IB and IIB Squamous Cell Cervical Carcinomas // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2019. – Vol. 79, № 2. – P. 198-204. doi: 10.1055/a-0828-7681.

6. 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, № 62. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425599> (Date of access: 01.02.2020).

7. Murata M. Inflammation and cancer // Environ Health Prev Med. – 2018. – 23, 1. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195709>. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1 (Date of access: 01.12.2020).

Координаты для связи с авторами: Каюкова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. кафедрой онкологии ЧГМА, тел. +7-914-520-83-04, e-mail: elena_pochta22@mail.ru, ORCHID 0000-0001-5231-9273; Шолохов Леонид Федорович – зав. лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», тел. 8-(3952)-20-76-36, e-mail: lfshol@mail.ru, ORCHID 0000-0003-3588-6545; Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, e-mail: zoag75@mail.ru, ORCHID 0000-0002-5447-4223; Терешков Павел Петрович – канд. мед. наук, зав. лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ЧГМА, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCHID 0000-0002-8601-3499.

