

УДК 616-006.61: 616-092.4

¹Каюкова Е.В., ¹Белокриницкая Т.Е., ²Шолохов Л.Ф., ¹Терешков П.П.**ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО УРОВНЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ
В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А;²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из актуальных онкологических заболеваний для женщин во всем мире. Хроническое вирусиндуцированное воспаление является одним из этапов цервикального канцерогенеза.

Цель исследования. Установить количественные особенности некоторых сосудисто-воспалительных белков в цервикальной слизи на разных этапах развития РШМ.

Материалы и методы исследования. Объекты исследования – пациентки с предопухолевыми заболеваниями и РШМ I-IV стадии. В группе больных с РШМ выделены подгруппы: НИ – неинвазивный, ИЛ – инвазивный локализованный, МР – местнораспространенный, Г – генерализованный рак. Контрольная группа – 15 гинекологически здоровых женщин. Материал для исследования – цервикальная слизь, анализируемая методом проточной цитофлуометрии с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1». Исследуемые параметры: миоглобин (MG), кальпротектин (CAL), липокалин А (LCN), матриксная металлопероксидаза 2 и 9 (MMP-2, MMP-9), 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), цистатин С (CC). Статистический анализ проведен с применением U-критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования. В группах сравнения отмечалось увеличение содержания SAA, ICAM и VCAM без достоверных различий между группами. У больных РШМ выявлено повышение уровня MG в 1,9 на фоне снижения Cal на 56,6% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В качестве дифференциального неинвазивного критерия между предопухолевой патологией и РШМ может быть использовано определение уровня MPO в цервикальной слизи. Биохимический дифференциальный маркер отличия Г и МР РШМ – снижение уровня MMP-2 на 47,6% $p < 0,05$ в цервикальной слизи у больных Г РШМ.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы для разработки новых неинвазивных критериев скрининга, диагностики патологии цервикального эпителия, а также для обоснования методов персонализированной терапии РШМ.

Ключевые слова: воспалительные маркеры, рак шейки матки, воспаление, канцерогенез, дифференциальные молекулярные критерии

¹Kayukova E.V., ¹Belokrinitskaya T.E., ²Sholokhov, L.F., ¹Tereshkov P.P.**STUDY THE LOCAL LEVEL OF INFLAMMATORY PROTEINS
IN CERVICAL CANCEROGENESIS**¹ Chita state medical academy, 672000, Chita, 39A Gorky str.;² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, 16 Tyumruazeva str

Cervical cancer (CC) is one of the important oncological diseases for women around the world. Chronic virus-induced inflammation is one of the stages of cervical carcinogenesis.

The aim of the research was to study the cervical mucus levels of some vascular inflammatory proteins in the cervical cancerogenesis.

Materials and methods. The objects of study were the patients with precancer cervical diseases and CC patients I-IV stage. The studied subgroups: NI - non-invasive, IL - invasive localized, LD - locally distributed, M – metastatic CC. Samples of the control group were taken from 15 healthy women. The material of study was cervical smear. The research method was flow cytometry. Test parameters were myoglobin (MG), calprotectin (CAL), lipocalin A (LCN), matrix metalloperoxidase 2, 9 (MMP-2, MMP-9), osteopontin (OPN), myeloperoxidase (MPO), serum amyloid A (SAA), protein 4, insulin-like binding growth factor (IGFBP-4),

cell-cell adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), cystatin C (CC). Statistical analysis was carried out using the Mann – Whitney U-test.

Results. *The levels of SAA, ICAM and VCAM were increased in the comparison groups. The contents of MG and Cal were reduced by 1,9 times and 56,6% in the CC smears compared to control. MPO local level can be used as a differential non-invasive criterion between precancer diseases and CC. The levels of MMP-2 can be used as biochemical differential marker between M, LD CC.*

Conclusion. *The obtained data can be used to develop new non-invasive screening criteria, diagnostics cervical pathology, to study methods for personalized cervical cancer treatment.*

Key words: *inflammatory markers, cervical cancer, inflammation, carcinogenesis, differential molecular criteria*

Рак шейки матки остается одним из самых актуальных онкологических заболеваний для женщин во всем мире [1]. Известно, что хроническое воспаление, индуцируемое вирусом папилломы человека, лежит в основе диспластических изменений цервикального эпителия, трансформирующихся в карциному [2]. Учитывая несовершенство имеющегося цервикального скрининга и цитологической диагностики [3], в настоящее время актуальными являются работы по поиску новых молекулярных неинвазивных критериев малигнизации клеток шейки матки.

Цель исследования: оценить количественные особенности некоторых сосудисто-воспалительных белков в цервикальной слизи на разных этапах развития рака шейки матки.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациентки с предопухолевыми заболеваниями шейки матки – цервикальной интраэпителиальной неоплазией III степени (I клиническая группа, n=13) и РШМ I-IV стадии (II клиническая группа, n=49), проходившие лечение в Забайкальском краевом онкологическом диспансере в 2018 г. Средний возраст составил 39±9,8 лет. Во II группе выделены следующие подгруппы по распространению опухолевого процесса: НИ – неинвазивный РШМ (рак in situ) (n=8), ИЛ – инвазивный локализованный (n=18), МР – местнораспространенный (n=19), Г – генерализованный РШМ (n=4). В контрольную группу вошли 15 гинекологически здоровых женщин-добровольцев, ознакомленных с дизайном исследования и давших информированное согласие на участие в нем (средний возраст - 30,0±4,4).

Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 2013 ред.) с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии.

Материалом для исследования служила цервикальная слизь. Биологический материал забирался браш-щеточкой, помещался в стерильную транспортную среду. Методом проточной цитофлуометрии 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 непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни (компьютерная программа «BIOSTAT»). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

При межгрупповом сравнении исследуемых параметров рак-предрак выявлены следующие особенности (таблица 1).

Таблица 1

Уровень некоторых сосудисто-воспалительных факторов в сыворотке крови у больных РШМ в зависимости от опухолевого распространения (медиана (25-й; 75-й перцентили)), нг/мл

группа показатель	контроль (n=13)	I группа предрак (n=13)	II группа РШМ (n=49)
MG	3,54 [2,92; 5,17]	4,59 [3,17; 10,55]	6,87* [3,4; 10,63]
Cal	0,83 [0,49; 1,18]	0,51 [0,23; 0,92]	0,36* [0,19; 0,74]
LCN	2,14 [1,88; 2,97]	2,82 [2,12; 3,42]	2,32 [1,9; 3,05]
MMP-2	0,12 [0,06; 0,15]	0,27 [0,16; 0,41]	0,22 [0,07; 0,55]
OPN	0,81 [0,66; 1,79]	1,03 [0,82; 1,29]	0,75 [0,29; 1,35]
MPO	9,70 [5,03; 13,49]	8,15 [4,49; 14,4]	3,93*# [2,69; 7,86]
SAA	1,00 [0,75; 1,23]	2,87* [1,06; 3,73]	2,28* [1,5; 4,59]
IGFBP-4	1,92 [1,39; 3,1]	1,91 [1,00; 2,72]	2,27 [1,15; 3,42]
ICAM-1	1,07 [0,67; 1,78]	2,57* [1,15; 4,08]	2,65* [1,71; 4,92]
VCAM-1	0,15 [0,03; 0,23]	0,37* [0,17; 1,5]	0,75* [0,28; 2,15]
MMP-9	2,94 [2,59; 5,1]	5,10 [1,98; 6,09]	3,69 [2,41; 5,49]
CC	4,92 [2,87; 5,67]	4,10 [3,79; 5,28]	4,56 [3,58; 5,8]

Примечание: жирным цветом выделены статистически значимые различия (*статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$); # статистически значимые различия между группами рак и предрак $p < 0,05$).

У больных с предопухолевыми заболеваниями шейки матки различия обнаружены по уровням SAA, ICAM и VCAM, значения которых были увеличены в 2,8, 2,4 и 2,5 раза соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

У больных РШМ в цервикальной слизи содержание MG, SAA, ICAM и VCAM превышали соответствующие величины контроля в 1,9, 2,3, 2,5 и 5 раз, соответственно ($p < 0,05$). При этом значения Cal и MPO были снижены на 56,6% и 60%, соответственно ($p < 0,05$).

Межгрупповой анализ показал различия только по низкой величине MPO у больных РШМ по сравнению с больными с предраковыми заболеваниями цервикального эпителия ($p < 0,05$).

При анализе полученных данных, в зависимости от распространения опухолевого процесса, не было выявлено достоверных различий по уровням LCN2, OPN, IGFBP-4, MMP-9, CC по сравнению с величинами контроля ($p > 0,05$). Отличия по содержанию MG на локальном уровне были обнаружены у больных MP и Г РМ. При этом у больных с MP РШМ в цервикальной слизи уровень MG превышал величину контроля в 2,1 раза ($p < 0,001$), а у больных с Г РШМ – в 1,25 раза ($p < 0,001$) (таблица 2).

Величина Cal на локальном уровне была снижена только у пациенток с MP РШМ в 3,7 раза по сравнению с контролем $p < 0,05$.

Противоположная направленность выявлена для MMP-2, содержание которой изменилось только в пробах у больных с ИЛ РШМ (увеличение в 2 раза по сравнению с контролем $p < 0,05$).

Установлено, что у больных МР и Г РШМ уровень МРО на локальном уровне был ниже контрольной величины в 2,4 и 2,7 раза соответственно ($p < 0,05$). Содержание SAA, напротив, было максимально в цервикальной слизи среди больных МР и Г РШМ ($p < 0,05$).

Однонаправленные изменения зарегистрированы для величин ICAM-1 и VCAM-1: повышение у пациенток с ИЛ, МР и Г РШМ ($p < 0,05$) с максимальными значениями у больных с Г РШМ, превышающими контрольные показатели в 5,6 и 2 раза для величин ICAM-1 и VCAM-1 соответственно ($p < 0,05$).

При сравнении межгрупповых показателей среди больных РШМ выявлены различия между подгруппами ИЛ и МР, а также МР и Г РШМ.

У больных МР РШМ по сравнению с ИЛ процессом уровни LCN, SAA, ICAM-1 и VCAM-1 превышали соответствующие величины в группе пациенток с ИЛ РШМ на 25,3%, в 2,5, 1,9 и 5 раз, соответственно ($p < 0,05$). При этом содержания Cal, OPN и IGFBP-4 были снижены на 48,8%, 42,5% и 28,6%, соответственно ($p < 0,05$).

У пациенток с Г РШМ статистически значимые отличия по сравнению с МР процессом зарегистрированы лишь по низкому уровню MMP-2 ($p < 0,05$).

Таблица 2

Уровень некоторых сосудисто-воспалительных факторов в сыворотке крови у больных РШМ в зависимости от опухолевого распространения (медиана (25-й; 75-й перцентили)), нг/мл

группа показатель	контроль (n=13)	ИЛ РШМ (n=8)	ИЛ РШМ (n=18)	МР РШМ (n=19)	Г РШМ (n=4)
MG	3,54 [2,92; 5,17]	6,05 [3,73; 11,66]	7,04 [3,18; 10,02]	7,56* [4,88; 11,18]	4,45* [4,31; 6,15]
Cal	0,83 [0,49; 1,18]	0,48 [0,4; 0,76]	0,45* ** [0,62; 1,03]	0,23* [0,12; 0,67]	2,84 [0,05; 0,38]
LCN	2,14 [1,88; 2,97]	2,16 [1,99; 4,19]	2,05** [0,79; 2,37]	2,57 [2,23; 3,05]	2,61 [2,4; 3,43]
MMP-2	0,12 [0,06; 0,15]	0,23 [0,12; 0,62]	0,24* [0,68; 0,58]	0,21 [0,07; 0,41]	0,11^ [0,11; 11,39]
OPN	0,81 [0,66; 1,79]	0,91 [0,23; 1,39]	1,13** [1,09; 1,39]	0,65 [0,25; 1,21]	0,46 [0,14; 1,24]
MPO	9,70 [5,03; 13,49]	5,89 [2,30; 12,64]	3,54 [1,26; 7,54]	3,99* [3,09; 7,48]	3,56* [2,8; 5,31]
SAA	1,00 [0,75; 1,23]	1,89 [1,08; 2,82]	1,8** [1,12; 2,35]	4,51 [2,21; 5,32]	4,5* [2,84; 4,5]
IGFBP-4	1,92 [1,39; 3,1]	2,81 [0,92; 3,48]	2,76** [1,16; 3,58]	1,97 [1,04; 2,80]	2,2 [1,36; 2,2]
ICAM-1	1,07 [0,67; 1,78]	2,05 [1,12; 2,67]	2,20* ** [0,98; 2,98]	4,18* [2,66; 5,34]	5,97* [1,56; 5,97]
VCAM-1	0,15 [0,03; 0,23]	0,28 [0,12; 0,41]	0,34* ** [0,68; 0,71]	2,06* [1,19; 2,38]	3,01* [0,16; 3,01]
MMP-9	2,94 [2,59; 5,1]	4,73 [3,27; 9,42]	3,86 [3,18; 5,31]	3,52 [2,17; 5,18]	3,56 [1,93; 3,56]
CC	4,92 [2,87; 5,67]	5,0 [4,35; 10,4]	4,29 [3,68; 5,95]	4,26 [3,43; 5,04]	5,39 [3,81; 5,39]

Примечание: жирным цветом выделены статистически значимые различия (* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия между подгруппами ИЛ и МР ($p < 0,05$); ^ – статистически значимые различия между подгруппами МР и Г ($p < 0,05$)).

Патофизиологическая роль изучаемых параметров была рассмотрена нами ранее [4]. В настоящем работе мы приводим только рассуждения, касающиеся полученных результатов.

В опухолевых клетках человека гиперэкспрессия **MG** индуцируется различными сигналами, связанными с канцерогенезом, включая митогенные стимулы, окислительный стресс и гипоксию. Накопленные данные о его патофизиологической роли в канцерогенезе свидетельствуют об антиканцерогенном действии за счет торможения деления и метастазирования опухолевых клеток путем воздействия на кинетику клеточного цикла и состояние митохондрий [5]. В настоящее время высокая экспрессия **MG** рассматривается как механизм локальной противоопухолевой защиты, что согласуется с результатами нашего исследования по значимо большему уровню **MG** у больных **MP РШМ** и крайне низкому показателю у пациенток **Г РШМ** по сравнению с контролем [6].

Cal, вероятно, является опухолевым супрессором. В литературе есть указания о негативной регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток за счет высокой локальной экспрессией **Cal** опухолевыми клетками [7]. В связи с этим можно предположить, что низкий уровень **Cal** у больных **М РШМ**, выявленный нами, отражает активность канцерогенеза.

Мы не выявили значимых различий по локальному уровню **LCN** в зависимости от вида цервикального поражения, а также при подгрупповом анализе у больных **РШМ**, что можно интерпретировать его неоднозначной патофизиологической ролью. В литературе описаны сведения как о его проканцерогенной функции путем активации ряда сигнальных белков, эпителиально-мезенхимального перехода и метастазирования [8], так и об отсутствии его влияния на опухолевую прогрессию, в частности, рака молочной железы *in vitro* [9].

Полученные данные об уровнях **MMP-2** и **MMP-9** в цервикальной слизи согласуются с результатами прошлого исследования и не коррелируют со стадией **РШМ**. Величина **MMP-2** значимо выше у больных с **ИЛ РШМ** и ниже у пациенток с **Г РШМ**, что связано с участием этих ферментов в метастатическом каскаде. Подробное объяснение этому изменению нами было дано ранее [6].

OPN – один из прогностических маркеров, коррелирующих с плохой безрецидивной и общей выживаемостью, неблагоприятными морфологическими факторами прогноза при многих злокачественных опухолях, что объясняется его коканцерогенным действием (ингибирование апоптоза, активирующим влиянием на сигнальные митотические пути, лежащие в основе метастазирования опухолей [9]). Мы не получили значимых различий по уровню **OPN** в цервикальной слизи у больных **РШМ**. Возможно, это связано с необходимостью определения его отдельных изоформ [10].

Установленное нами снижение уровня **MPO** в цервикальной слизи у больных **MP** и **Г РШМ** ($p < 0,05$) кажется логичным, сопоставимо с полученными ранее результатами у больных со **IIb**, **IV** стадиями **РШМ** в сыворотке крови ($p < 0,05$), а также с тенденцией уменьшения этого показателя в крови у больных **РШМ** низкой степени дифференцировки ($p > 0,05$) [4, 6]. В-первую очередь, это может быть отражением измененной активности нейтрофильных гранулоцитов на этапах канцерогенеза, что дает возможность избегать воздействия иммунной системы опухолевыми клеткам [6].

Учитывая установленную коканцерогенную роль **SAA** при многих неоплазиях [11], полученные данные о значимо большем локальном уровне **SAA** у больных **MP** и **Г РШМ** подтверждают участие этого соединения в опухолевой прогрессии, что также согласуется с полученными нами ранее результатами [4, 6].

Предельно низкий уровень **IGFBP 4** у больных **MP РШМ** 1,97 [1,04; 2,80] с первого взгляда кажется противоречивым, учитывая разнообразные коканцерогенные механизмы этого белка. Однако, опираясь на результаты других исследований, можно говорить о тканеспецифических и молекулярных особенностях действия **IGFBP 4**, что также было описано в процессе развития рака печени, предстательной железы и рака шейки матки [12].

Закономерным фактом выглядят полученные данные о возрастающих локальных уровнях молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при увеличении стадии РШМ, что отражает их коканцерогенное действие.

Мы не выявили изменения уровня СС в цервикальной слизи у больных РШМ, как и в крови ранее, что может указывать на отсутствие патофизиологической роли в цервикальном канцерогенезе и согласуются с результатами исследований об отсутствии изменения сывороточного уровня СС в у больных РШМ [4, 6].

Выводы.

1. В цервикальной слизи у больных I и II групп отмечалось увеличение содержания SAA, ICAM и VCAM, при этом достоверных различий между группами по этим показателям получено не было.
2. У больных РШМ в цервикальной слизи выявлено повышение уровня MG в 1,9 на фоне снижения Cal на 56,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, при этом выявленные особенности были характерны только для МР (по обоим показателям) и Г (только по MG) РШМ.
3. В качестве дифференциального неинвазивного критерия между предопухоловой патологией и РШМ может быть использовано определение уровня МРО в цервикальной слизи.
4. Биохимический дифференциальный маркер отличия Г и МР РШМ - снижение уровня MMP-2 на 47,6% $p < 0,05$ в цервикальной слизи у больных Г РШМ.

Заключение. Полученные нами данные могут быть использованы для разработки новых неинвазивных критериев скрининга, диагностики патологии цервикального эпителия, а также для патогенетического обоснования методов персонализированной терапии РШМ.

Список литературы:

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal Siegel A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018. 68 (1). 7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med.* 2018. 23 (1). [cited 2010 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195709>. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1.
3. Мочалова М.Н., Пономарева Ю.Н., Ахметова Е.С. Современные аспекты диагностики цервикальной неоплазии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2014. 2. 134-143.
4. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Терешков П.П., Шолохов Л.Ф. Сосудисто-воспалительные белки у больных раком шейки матки. *Современные проблемы науки и образования.* 2019. 6. [дата обращения: 1 июня 2020]. Доступно: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29391>.
5. Flonta S., Arena S., Pisacane A., Michieli P., Bardelli A. Expression and Functional Regulation of Myoglobin in Epithelial Cancers. *Am J Pathol.* 2009. 175(1). 201–206. doi: 10.2353/ajpath.2009.081124.
6. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Уровень некоторых гематологических воспалительных маркеров у больных раком шейки матки в зависимости от морфологических особенностей первичной опухоли. *Успехи молекулярной онкологии.* 2019. 6(3). 49-56. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-3-49-56>.
7. Argyris P.P., Slama Z.M., Ross K.F., Khammanivong A., Herzberg M.C. Calprotectin and the Initiation and Progression of Head and Neck Cancer. *J Dent Res.* 2018. 97(6). 674–682. doi: 10.1177/0022034518756330.
8. Vitkauskaitė A., Celiešiūtė J., Paškauskas S., Skrodenienė E., Nadišauskienė R.J., Burkauskienė A., Vaitkienė D. Associations among Serum Lipocalin-2 Concentration, Human Papilloma Virus and Clinical Stage of Cervical Cancer. *Medicina (Kaunas).* 2019. 55 (6). [cited 2010 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630730>. doi: 10.3390/medicina55060229.
9. Hao Ch., Cui Y., Owen S., Li W., Cheng Sh., Jiang W. Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review). *Int J Mol Med.* 2017. 39(6). 1327–1337. doi: 10.3892/ijmm.2017.2964.

10. Cramer E., Glenthøj A., Häger M., Juncker-Jensen A., Engelholm L., Santoni-Rugiu E., Lund L., Laerum O., Cowland J., Borregaard N. No Effect of NGAL/lipocalin-2 on Aggressiveness of Cancer in the *MMTV-PyMT/FVB/N* Mouse Model for Breast Cancer. *PLoS One*. 2012.7(6). [cited 2010 May 31]. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0039646.
11. 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. 19 (62). [cited 2010 May 10]. Available from: <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-019-0783-4>. doi: 10.1186/s12935-019-0783-4.
12. Xiao Y., Zhu S., Yin W., Liu X., Hu Y. IGFBP-4 expression is adversely associated with lung cancer prognosis. *Oncol Lett*. 2017. 14(6). [cited 2010 June 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686515>. doi: 10.3892/ol.2017.7014.

References:

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal Siegel A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018. 68 (1). 7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018. 23 (1). [cited 2010 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195709>. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1.
3. Mochalova M.N., Ponomareva J.N., Achmetova E.S. Modern aspects of cervical neoplasia diagnosis. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2014. 2. 134-143.
4. Kayukova E.V., Belokrinskaya T.E., Sholokhov, L.F., Tereshkov P.P. Vascular inflammatory proteins in cervical cancer patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019. 6. [cited 2020 June 1]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29391>.
5. Flonta S., Arena S., Pisacane A., Michieli P., Bardelli A. Expression and Functional Regulation of Myoglobin in Epithelial Cancers. *Am J Pathol*. 2009. 175(1). 201–206. doi: 10.2353/ajpath.2009.081124.
6. Kayukova E.V., Belokrinskaya T.E., Sholokhov, L.F., Tereshkov P.P. The level of some blood serum inflammatory factors in depending on the morphological features of the primary tumor of of cervical cancer. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii*. 2019. 6(3). 49-56. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-3-49-56>.
7. Argyris P.P., Slama Z.M., Ross K.F., Khammanivong A., Herzberg M.C. Calprotectin and the Initiation and Progression of Head and Neck Cancer. *J Dent Res*. 2018. 97(6). 674–682. doi: 10.1177/0022034518756330.
8. Vitkauskaitė A., Celiešiūtė J., Paškauskas S., Skrodenienė E., Nadišauskienė R.J., Burkauskienė A., Vaitkienė D. Associations among Serum Lipocalin-2 Concentration, Human Papilloma Virus and Clinical Stage of Cervical Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2019. 55 (6). [cited 2010 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630730>. doi: 10.3390/medicina55060229.
9. Hao Ch., Cui Y., Owen S., Li W., Cheng Sh., Jiang W. Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review). *Int J Mol Med*. 2017. 39(6). 1327–1337. doi: 10.3892/ijmm.2017.2964.
10. Cramer E., Glenthøj A., Häger M., Juncker-Jensen A., Engelholm L., Santoni-Rugiu E., Lund L., Laerum O., Cowland J., Borregaard N. No Effect of NGAL/lipocalin-2 on Aggressiveness of Cancer in the *MMTV-PyMT/FVB/N* Mouse Model for Breast Cancer. *PLoS One*. 2012.7(6). [cited 2010 May 31]. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0039646.
11. 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. 19 (62). [cited 2010 May 10]. Available from: <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-019-0783-4>. doi: 10.1186/s12935-019-0783-4.
12. Xiao Y., Zhu S., Yin W., Liu X., Hu Y. IGFBP-4 expression is adversely associated with lung cancer prognosis. *Oncol Lett*. 2017. 14(6). [cited 2010 June 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686515>. doi: 10.3892/ol.2017.7014.