

11. Beyer, M. Regulatory T-cells in cancer / M. Beyer, J. L. Schultze // *Blood*. – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 804–811.
12. Kono, K. CD4+CD25 high regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers / K. Kono, H. Kawada, A. Takahashi [et al.] // *Cancer Immunol. and Immunother.* – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 1064–1071.

References

1. Arhipova O. E., Chernogubova E. A., Lihtanskaja N. V., Tarasov V. A., Kit O. I., Matishov D. G. *Fundamental'nye issledovanija. – Fundamental Studies*. 2013;9(3):504-510.
2. Kit O. I., Francijanc E. M., Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Ushakova N. D., Popova N. N., Jakushin A. V. *Nauchnyj zhurnal KubGAU. – Scientific Journal of KubSAU*. 2016;3:472-486.
3. Kovchur P. I., Olejnik E. K., Bahlaev I. E., Churov A. V., Olejnik V. M. *Materialy 10 Vserossijskogo nauchnogo foruma forum «Mat' i ditja»*. 2009;127.
4. Korolenkova L. I. *Akusherstvo i ginekologija. – Obstetrics & Gynaecology*. 2012;4(2):78-82.
5. Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Francijanc E. M., Ushakova N. D., Nazaralieva N. A. *Fundamental'nye issledovanija. – Fundamental Studies*. 2015;1(8):1629-1633.
6. Nerodo G. A., Ushakova N. D., Goroshinskaja I. A., Mkrтчjan Je. T., Men'shenina A. P. *Izvestija vuzov. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki. – News of Higher Educational Institutions. North-Caucasian region. Natural science*. 2014;(1):98-102.
7. Novikov V. V., Aljasova A. V., Utkin O. V., Ljutina E. V., Novikov D. V., Varshavskaja L. V. *Rossijskij bioterapevtičeskij zhurnal – Russian biotherapeutic Journal*. 2005;3(4):46-51.
8. Ushakova N. D., Nerodo G. A., Goroshinskaja I. A., Zlatnik E. Ju., Mkrтчjan Je. T., Men'shenina A. P. *Rossijskij medicinskij zhurnal. – Russian medical journal*. 2014;3:21-26.
9. Shihljaroa A. I., Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Ushakova N. D. *Izvestija vuzov. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki. – News of Higher Educational Institutions. North-Caucasian region. Natural science*. 2015;(1):114-118.
10. Bambauer R., Latzo R., Schiel R. *Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results*. Lengerich: PABST Science Publishers, Fourth Edition, 2013.
11. Beyer M., Schultze J. L. *Blood*. 2006;108(3):804-811.
12. Kono K., Kawada H., Takahashi A., Sugai H., Mimura K., Miyagawa N., Omata H., Fujii H. *Cancer Immunol. and Immunother.* 2006;55(9):1064-1071.

Сведения об авторах:

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей; тел.: 88632001000; e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Меньшенина Анна Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы; тел.: 88632001000; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

Загора Галина Ивановна, научный сотрудник лаборатории; тел.: 88632001000; e-mail: gzakora@gmail.com

Селютина Олеся Николаевна, научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: o.prosvetova@rambler.ru

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: iftrnoi.@yandex.ru

Ушакова Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, врач анестезиолог-реаниматолог; тел.: 88632001000; e-mail: ndu2000@rambler.ru

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории; тел.: 88632001000; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 618.11-006.6-018:612.015

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12013>

ISSN – 2073-8137

ФАКТОРЫ РОСТА В ТКАНИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ РАКА ЯИЧНИКОВ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Т. И. Моисеенко, Е. В. Вереникина,
Н. Д. Черярина, Л. С. Козлова, Ю. А. Погорелова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону,
Россия

GROWTH FACTORS IN TISSUES OF OVARIAN CANCER AT VARIOUS STAGES

Kit O. I., Frantsiyants E. M., Moiseenko T. I., Verenikina E. V.,
Cheryarina N. D., Kozlova L. S., Pogorelova Yu. A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Изучены уровни эндотелиального фактора роста VEGF-A и его рецептора sVEGF-R1, эпидермального фактора роста EGF и его рецептора sEGF-R, фактора некроза опухоли TNF- α в образцах тканей, полученных от 76 больных эпителиальным раком яичников (серозная цистаденокарцинома) и 47 больных доброкачествен-

ными опухолями яичников (цистаденома). В качестве условно интактной ткани использовали 20 образцов ткани яичников, удаленных во время хирургического вмешательства по поводу миомы матки. Выявлено, что развитие эпителиального рака яичников сопровождается прогрессивной активацией ангиогенной активности ткани опухоли, обусловленной повышенной экспрессией свободных форм ростовых факторов: сначала VEGF, а затем EGF, и поддерживаемой повышенным уровнем TNF- α . Особый интерес представляют результаты, полученные при изучении ткани контралатерального яичника, дающие определенные возможности приоткрыть патогенез злокачественного перерождения яичников.

Ключевые слова: рак яичников, факторы роста, контралатеральный яичник, VEGF-A, sVEGF-R1, EGF, sEGF-R, TNF- α

Levels of endothelial growth factor VEGF-A and its receptor sVEGF-R1, epidermal growth factor EGF and its receptor sEGF-R and tumor necrosis factor TNF- α were studied in tissue samples obtained from 76 patients with epithelial ovarian cancer (serous cystadenocarcinoma) and 47 patients with benign ovarian tumors (cystadenoma). 20 ovarian tissue samples obtained during the surgery for hysteromyoma were used as conditionally intact tissue. Development of epithelial ovarian cancer was revealed to be accompanied by a progressive activation of angiogenic activity in tumor tissue due to the increased expression of the free forms of growth factors: first VEGF and then EGF, and maintained by the increased TNF- α level. The results obtained for the contralateral ovaries are of special interest, as they allow lifting the veil on pathogenesis of ovarian malignant transformation.

Keywords: ovarian cancer, growth factors, contralateral ovary, VEGF-A, sVEGF-R1, EGF, sEGF-R, TNF- α

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее злокачественных новообразований, уровень заболеваемости которым в течение последних десятилетий остается достаточно высоким [1]. Неблагоприятный прогноз РЯ связан со сложностями ранней диагностики и отсутствием специфической клинической картины. Этиология и патогенез РЯ остаются неизвестными и малоизученными, отчасти потому, что не существует облигатных предраковых состояний, а с другой стороны, потому что этот рак, как правило, имеет сложный и полиморфный гистогенез, который не поддается рациональному биологическому объяснению. Отсутствие эффективных методов скрининга и патогномоничных симптомов на ранних стадиях развития опухоли обуславливают трудности успешного лечения заболевания. Несмотря на чувствительность РЯ к химиотерапии, эффективность лечения остается низкой, поскольку более 80 % первично выявленных больных оказываются с III–IV стадиями заболевания [4]. Основными причинами неэффективности усилий по улучшению отдаленных результатов лечения больных РЯ являются отсутствие представлений об этиологии и патогенезе этого недуга и четкой клинической картины различных стадий заболевания.

Развитие эпителиальной опухоли яичников, как и других злокачественных новообразований, имеет выраженную зависимость от патологической сосудистой сети, обусловленной системой ростовых факторов, а одним из наиболее эффективных факторов ангиогенеза, как известно, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [6]. РЯ характеризуется дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами в пользу активации ангиогенеза [7]. Прогрессирование неоангиогенеза при РЯ происходит с увеличением активности опухолевых проангиогенных факторов: эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора некроза опухоли- α , ангиопоэтина, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), а также уменьшением антиангиогенных факторов: ангиостатина, эндостатина и других [12]. Ангиогенез играет важную роль в формировании асцита, частого клинического признака РЯ, накопление которого происходит, в том числе, из-за повышенной проницаемости перитонеальных капилляров. Ключевую роль в этом процессе играет

VEGF, известный как «сосудистый фактор проницаемости». Углубленное изучение биологии опухолевого роста поможет выявить факторы, позволяющие понять патогенетические механизмы развития процессов метастазирования и рецидивирования РЯ, а также стать теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к лечению данного заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение в ткани РЯ на I–IV стадии заболевания уровня эндотелиального фактора роста VEGF-A и его рецепторов VEGF-R1, эпидермального фактора роста EGF и его рецептора sEGF-R, фактора некроза опухоли TNF- α .

Материал и методы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 76 больных с эпителиальной опухолью яичников (серозная цистаденокарцинома), 47 больных с доброкачественными опухолями яичников (цистаденома), поступивших на оперативное лечение в отделение онкогинекологии РНИОИ. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных: при злокачественных новообразованиях – $51,5 \pm 1,7$ лет, при доброкачественных опухолях – $48,8 \pm 2,7$ лет.

В ходе оперативного вмешательства производилось удаление злокачественных образований с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли. В качестве условно интактной ткани использовали яичники, удаленные во время хирургического вмешательства по поводу миомы матки ($n=20$). Возраст больных с миомой матки был $52,3 \pm 1,9$ лет. В 10 % цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20, методом ИФА, с использованием стандартных тест-систем, определяли уровень ростовых факторов – sVEGF-A и его рецептора sVEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), sEGFR (R&DSYSTEM, США), TNF- α (BenderMedSystem, Австрия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$. Различия оценивали по t-критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты изучения ростовых факторов в тканях яичников различного гистогенеза представлены в таблице.

Уровень факторов роста при доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичников

Образцы	VEGF-A (пг/г тк)	sVEGF-R1 (нг/г тк)	EGF (пг/г тк)	sEGFR (нг/г тк)	TNF-α (пг/г тк)
Условно интактные	225,7 ±19,8	25,1 ±2,3	53,1 ±5,6	189,1 ±24,6	178,6 ±14,3
Цистаденомы	275,4 ±31,6	18,3 ±1,7 ¹	59,6 ±5,3	141,9 ±23,1	328,9 ±29,7 ¹
Цистаденокарцинома					
T ₁ N ₀ M ₀ (n=14) контралатеральный (непораженный) яичник	4921,8 ±316,5 ^{1,2} 716,5 ±64,2 ^{1,2}	25,0 ±2,2 ² 12,9 ±1,3 ^{1,2}	84,3 ±9,3 ^{1,2} 49,9 ±4,7	138,1 ±18,2 ¹ 178,1 ±16,3 ²	262,1 ±24,5 ^{1,2} 334,9 ±31,3 ¹
T ₂ N ₀ M ₀ (n=18)	9310,3 ±483,7 ^{1,2}	37,9 ±3,5 ^{1,2}	156,5 ±14,6 ^{1,2}	148,9 ±16,9 ¹	282,1 ±12,9 ^{1,2}
T ₃ N _x M ₀ (n=27)	7604,1 ±522,8 ^{1,2}	36,5 ±2,9 ^{1,2}	211,5 ±18,3 ^{1,2}	142,8 ±19,4 ¹	276,1 ±19,4 ^{1,2}
T ₄ N _{x-1} M ₀ (n=17)	5533,4 ±396,4 ^{1,2}	10,9 ±1,2 ^{1,2}	89,7 ±8,6 ^{1,2}	65,4 ±7,3 ^{1,2}	231,1 ±21,6 ^{1,2}

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к ткани условно интактных яичников; ² – достоверно по отношению к ткани цистаденомы.

Было установлено, что уровень VEGF-A в ткани доброкачественных опухолей яичников (цистаденом) не имел достоверных отличий от показателя в условно интактной ткани, хотя имела место выраженная тенденция к увеличению. При этом уровень sVEGF-R1 был достоверно ниже на 27 % (P<0,05). Известно, что sVEGF-R1 является растворимым рецептором, который ингибирует VEGF-A – опосредованные сигналы в эндотелиальных клетках, блокируя ангиогенез. Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 показывает содержание свободного эндотелиального фактора и характеризует ангиогенную активность в ткани. Оказалось, что показатель VEGF-A/sVEGF-R1 в ткани доброкачественной опухоли яичников значимо повышался в 1,7 раза относительно условно интактной ткани. При развитии РЯ в ткани отмечено резкое возрастание не только абсолютного уровня VEGF-A, но и соотношения его с рецептором-1. Так, в ткани опухоли при стадии T₁N₀M₀ (односторонний процесс) содержание VEGF-A превосходило значения в условно интактной ткани в 21,8 раза при неизменном содержании sVEGF-R1. Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 было в 21,9 раза выше.

Мы сочли целесообразным изучить указанные факторы в контралатеральном, непораженном опухоли яичнике. Обнаружено, что уровень VEGF-A был выше, чем в условно интактной ткани, в 3,2 раза, но значительно (в 6,9 раза) ниже, чем в ткани злокачественно перерожденного яичника. Содержание sVEGF-R1 при этом было снижено в 1,9 раза (P<0,01), а соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 превосходило контрольный показатель в 6,2 раза, но было снижено относительно ткани опухоли в 3,5 раза. При прогрессировании РЯ до T₂N₀M₀ и T₃N_xM₀ отмечено дальнейшее нарастание уровня VEGF-A (в 1,9 раза и 1,5 раза соответственно) относительно показателя при T₁N₀M₀ и увеличение содержания sVEGF-R1 (в 1,5 раза). Это, естественно, сопровождалось повышенной ангиогенной активностью ткани опухоли: при T₂N₀M₀ показатель VEGF-A/sVEGF-R1 составил 245,7±31,5 против 196,9±23,6 при T₁N₀M₀ и 8,9±2,1 в условно интактной ткани яичников; при T₃N_xM₀ этот коэффициент составил 208,3±35,9.

Крайне важным являлось снижение уровня VEGF-A и sVEGF-R1 в ткани опухоли при T₄N_{x-1}M₀ относительно показателей при II и III стадиях процесса. Однако соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 показало дальнейшее нарастание ангиогенной активности ткани (507,7±65,6). В то время как VEGF играет важную роль в физиологии

Таблица

нормальных яичников, этот фактор вносит значительный вклад в рост и развитие эпителиальных опухолей, в основном за счет индукции ангиогенеза опухоли и повышения проницаемости сосудов [13]. Кроме того, высказывалось предположение, что VEGF может непосредственно способствовать росту и пролиферации клеток рака яичников через аутокринную петлю [5]. Доклинические исследования показали, что избыточная экспрессия VEGF может преобразовать обычный функциональный эпителий яичников в неопластическую асцит-продуцирующую ткань [17]. Предполагается, что уровень внутриопухолевой экспрессии VEGF непосредственно коррелирует с прогрессированием заболевания и плохой выживаемостью [5]. Наши результаты согласуются с опубликованными иммуногистохимическими исследованиями, по-

казавшими повышенную экспрессию VEGF в эпителиальной опухоли яичников [16]. Изменения уровня VEGF-A, sVEGF-R1 и их соотношения в контралатеральном яичнике свидетельствуют о предпосылках его малигнизации или, во всяком случае, об изменении ангиогенных характеристик ткани еще не пораженного злокачественной опухолью органа.

Изучение содержания в тканях яичников уровня EGF и его рецептора sEGFR показало, что в ткани цистаденом их уровни не имели достоверных отличий от значений в условно интактной ткани яичников. Однако при РЯ они претерпевали значимые изменения. Так, в ткани опухоли при стадии T₁N₀M₀ содержание EGF превосходило значения в условно интактной ткани в 1,6 раза (P<0,01), при несколько сниженном содержании sEGFR: на 27 % (P<0,05) относительно контрольных величин. Уровень EGF и его рецептора sEGFR в ткани контралатерального яичника не имел достоверных отличий от показателей в условно интактной ткани.

В ткани рака при T₂N₀M₀ и T₃N_xM₀ отмечено дальнейшее нарастание уровня EGF (в 1,9 раза и 2,5 раза соответственно) относительно показателя при T₁N₀M₀, при этом содержание sEGFR оставалось неизменным. В ткани опухоли при T₄N_{x-1}M₀ обнаружено снижение уровня EGF до значений, характерных для T₁N₀M₀, а содержание sEGFR оказалось ниже контрольных величин в 2,9 раза и было более чем в 2 раза ниже, чем при II и III стадиях процесса. EGF представляет собой хорошо исследованный белок, который стимулирует пролиферацию клеток рака, в том числе яичников [15]. Семейство рецепторов EGF человека опосредует важные клеточные процессы (роста, пролиферации и выживания) и состоит из четырех трансмембранных белков: HER1 (EGFR), HER2, HER3 и HER4. EGFR широко экспрессируется в различных опухолях человека, в том числе яичников [8]. От 60 до 98 % всех случаев эпителиального РЯ демонстрируют высокие уровни EGFR. В то же время в исследовании [20] было показано, что EGFR отражает интенсивность роста опухоли и прогрессию. Две отдельные группы исследователей показали обратную корреляцию между EGFR и выживаемостью при РЯ [11, 14]. В данных работах рассматривался мембраносвязанный рецептор эпидермального фактора роста. Однако в нашем исследовании изучался растворимый рецептор sEGFR, изменения уровня которого

трактуются несколько иначе. Растворимые формы рецептора сохраняют способность связываться с лигандом и могут димеризоваться с мембраносвязанным EGFR, что приводит к ингибированию эффектов последнего и снижению тирозинкиназной активности [2]. Изучая sEGFR в сыворотке крови больных РЯ, авторы отмечают его снижение по мере прогрессирования процесса и даже предлагают этот показатель использовать в качестве вспомогательного теста для определения запущенных стадий процесса. Данный факт согласуется с полученными нами результатами.

Изучение уровня TNF- α в ткани доброкачественных опухолей яичников показало увеличение содержания этого цитокина относительно ткани условно интактных яичников в 1,8 раза ($p < 0,01$). Увеличенное содержание (относительно контрольных величин) определялось и в тканях при РЯ: в 1,5 раза при T₁N₀M₀ ($p < 0,05$), в 1,6 раза при T₂N₀M₀ ($p < 0,05$) и в 1,5 раза при T₃N_{x-1}M₀ ($p < 0,05$). Однако в ткани злокачественных опухолей вне зависимости от стадии процесса показатели уровня TNF- α были ниже, чем в ткани цистаденом: в 1,3 раза ($p < 0,05$), 1,2 раза ($p < 0,05$) и 1,2 раза ($p < 0,05$) соответственно. Вместе с тем в ткани контралатерального яичника, не пораженного злокачественной опухолью, при T₁N₀M₀ содержание TNF- α было выше, чем в ткани условно интактного яичника, в 1,9 раза ($p < 0,01$) и не имело достоверных отличий от показателя в ткани доброкачественных опухолей. Известно, что уровень TNF- α увеличивается в злокачественных опухолях яичников по сравнению с нормальным овариальным поверхностным эпителием [18]. Несколько исследований показали связь между воспалением и онкогенезом яичников, предполагая, что TNF- α имеет решающее значение в регуляции инвазии, ангиогенеза и метастазирования опухолей [18]. Биологическая активность TNF- α

может модулировать на поверхности мембраны рецептор (TNF-R), который способен связывать TNF с высоким сродством [3]. Регулирование TNF-R имеет важное значение для реагирования опухолевых клеток. Исследования также показали, что TNF- α имеет решающее значение в развитии опухолевого роста и прогрессии овариальных злокачественных опухолей [9]. Сочетание высокого уровня TNF- α и высокого уровня IL-6 в асците при первичной циторедуктивной операции предсказывает худшую выживаемость, независимо от продолжительности ремиссии у пациенток с распространенным РЯ [10]. Тем не менее TNF- α не всегда может быть обнаружен у больных РЯ, и его концентрации могут варьировать у различных больных на протяжении всего течения заболевания [19]. Наши результаты согласуются также с данными литературы, показавшими более высокий уровень TNF- α в ткани злокачественных опухолей яичников.

Заключение. Анализируя полученные результаты, следует заключить, что развитие эпителиальной опухоли яичников сопровождается прогрессивной активацией ангиогенной активности ткани опухоли, обусловленной повышенной экспрессией свободных форм ростовых факторов: сначала VEGF, а затем EGF, и поддерживаемой повышенным уровнем TNF- α . Особый интерес представляют результаты, полученные при изучении ткани контралатерального яичника. По нашему мнению, основой для малигнизации ткани яичников является асептическое (иммунологическое) воспаление, о чем свидетельствует повышенный уровень TNF- α , сопровождаемое повышенным уровнем VEGF-A (особенно его свободной формы – VEGF-A/sVEGF-R1). Аналогичное состояние метаболизма ткани контралатерального яичника соответствует изменениям, характерным для цистаденомы, в которой также повышены уровень TNF- α и содержание свободной формы VEGF-A.

Литература

1. Архипова, О. Е. Уровень онкологической заболеваемости как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Ростовской области) / О. Е. Архипова, Е. А. Черногубова, В. А. Тарасов [и др.] // Вестник Южного научного центра РАН. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 7–14.
2. Baron, A. T. Clinical implementation of soluble EGFR (sEGFR) as theragnostic serum biomarkers for breast cancer, lung cancer and ovarian cancer / A. T. Baron, J. A. Wilken, D. E. Haggstrom [et al.] // IDrugs. – 2009. – Vol. 12, № 5. – P. 302–308.
3. Bertazza, L. Tumor necrosis factor (TNF) biology and cell death / L. Bertazza, S. Mocellin // Front Biosci. – 2008. – Vol. 13. – P. 2736–2743. doi: 10.2741-2881
4. Bhaskari, J. Investigating the effect of vascular endothelial growth factor polymorphisms in epithelial ovarian cancer: a study of the Indian population / J. Bhaskari, V. Shilpa, B. Rahul [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. 131–190.
5. Chen, H. VEGF, VEGFRs expression and activated STATs in ovarian epithelial carcinomas / H. Chen, X. Xie, W. Chen // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 94, № 3. – P. 630–635.
6. Crawford, J. VEGF inhibition: findings from preclinical and clinical studies / J. Crawford, N. Ferrara // Studies of cells and tissues. – 2009. – Vol. 335, № 1. – P. 261–269.
7. Duhoux François, P. Antivascular therapy for epithelial ovarian cancer / P. Duhoux François, Jean-Pascal Machiels // J. Oncology. – 2010. – Vol. 372. – P. 547.
8. Huang, J. Prognostic biomarkers in ovarian cancer / J. Huang, W. Hu, A. K. Sood // Cancer Biomark. – 2010–2011. – Vol. 8, № 4-5. – P. 231–251.
9. Jammal, M. P. Immunohistochemical staining of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 in benign and malignant ovarian neoplasms / M. P. Jammal, A. A. Da Silva, A. M. Filho [et al.] // Oncol. Lett. – 2015. – Vol. 9, № 2. – P. 979–983.
10. Kolomeyevskaya, N. Cytokine Profiling ascites in primary operations identifies interaction opuholinekroza factor-alpha and interleukin-6 in predicting survival bezprogressirovaniya reduction in epithelial ovarian cancer / N. Kolomeyevskaya, K. H. Eng, A. N. Khan [et al.] // Gynecol. Oncology. – 2015. – Vol. 138, № 2. – P. 352–357.
11. Maihle, N. J. EGF / ErbB receptor family in ovarian cancer / N. J. Maihle, A. T. Baron, B. A. Barrette [et al.] // Cancer. Treat. Res. – 2002. – Vol. 107. – P. 247–258.
12. Martin, L. New approaches in advancing the treatment of epithelial ovarian cancer: the role of inhibition of angiogenesis / L. Martin, N. Schilder // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25, № 20. – P. 2894–2901.
13. Masumi Moghaddam, S. Significance of vascular endothelial growth factor in the growth and proliferation of peritoneal ovarian cancer / S. Masumi Moghaddam, A. Amini, D. L. Morris, M. H. Pourgholami // Cancer Metastasis Rev. – 2012. – Vol. 31, № 1-2. – P. 143–162.
14. Nicholson, R. EGFR and cancer prognosis / R. Nicholson, J. I. M. Gee, M. E. Harper // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37, № 4. – P. 9–15.
15. Qiu, X. EGF-Induced Connexin43 Negatively Regulates Cell Proliferation in Human Ovarian Cancer / X. Qiu, J. C. Cheng, C. Klausen [et al.] // J. Cell Physiol. – 2016. – Vol. 231, № 1. – P. 111–119.
16. Ravikumar, G. Vascular endothelial growth factor expression in ovarian serous carcinomas and its effect on tumor proliferation / G. Ravikumar, J. A. Crasta // J. Cancer. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 87–90.
17. Schumacher, J. J. Modulation angiogenic phenotype changes in the rat carcinogenicity ovarian epithelial cells / J. J. Schumacher, R. P. Dings, J. Cosin [et al.] // Cancer Research. – 2007. – Vol. 67, № 8. – P. 3683–3690.
18. Szlosarek, P. W. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant epithelial ovarian / P. W. Szlosarek, M. J. Grimshaw, H. Kulbe [et al.] // Mol. Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 382–390.
19. Szlosarek, P. W. Abnormal regulation argininosuccinate synthetase using TNF-alpha in human epithelial ovarian

- cancer / P. W. Szlosarek, M. J. Grimshaw, G. D. Wilbanks [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2007 – Vol. 121, № 1. – P. 6–11.
20. Vaidya, A. P. Rationale and clinical experience with the receptor inhibitors of the epidermal growth factor in gynecological malignancies. / A. P. Vaidya, A. D. Parnes, M. V. Seiden // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 103–114.

References

- Arhipova O. E., Chernogubova E. A., Tarasov V. A., Litanskaja N. V., Kit O. I., Eremeeva A. A., Matishov D. G. *Vestnik Juzhnogo nauchnogo centra RAN. – Bulletin of the southern scientific center of RAS.* 2013;9(3):7-14.
- Baron A. T., Wilken J. A., Haggstrom D. E., Goodrich S. T., Maihle N. J. *IDrugs.* 2009;12(5):302-308.
- Bertazza L., Mocellin S. *Front Biosci.* 2008;13:2736-2743. doi: 10.2741-2881
- Bhaskari J., Shilpa V., Rahul B., Chennagiri S. P., Venkateshihi R. P., Gawari R., Krishnamurthy L. *PLoS One.* 2015;10(7):131-190.
- Chen H., Xie X., Chen W. *Gynecol. Oncol.* 2004;94(3):630-635.
- Crawford J., Ferrara N. *Studies of cells and tissues.* 2009; 335(1):261-269.
- Duhoux François P., Machiels J.-P. *J. Oncology.* 2010;372:547.
- Huang J., Hu W., Sood A. K. *Cancer Biomark.* 2010-2011; 8(4-5): 231-251.
- Jammal M. P., Da Silva A. A., Filho A. M., De Castro E., Adad S. J., Murta E. F. C., Nomelini R. S. *Oncol Lett.* 2015;9(2):979-983.
- Kolomeyevskaya N., Eng K. H., Khan A. N., Grzankowski K. S., Singel K. L., Moysich K., Segal B. H. *Gynecol. oncology.* 2015;138(2):352-357.
- Maihle N. J., Baron A. T., Barrett B. A., Boardman C. H., Christensen T. A., Cora E. M., Faupel-Badger J. M., Greenwood T., Juneja S. C., Lafky J. M., Lee H., Reiter J. L., Podratz K. C. *Cancer Treat. Res.* 2002;107:247-258.
- Martin L., Schilder N. *J. Clin. Oncology.* 2007;25(20):2894-2901.
- Masumi Moghaddam S., Amini A., Morris D. L., Pourgholami M. H. *Cancer Met. Rev.* 2012;31(1-2):143-162.
- Nicholson R., Gee J. I. M., Harper M. E. *Eur. J. Cancer.* 2001;37(4):9-15.
- Qiu X., Cheng J. C., Clausen C., Chang H. M., Fan Q., Leung P. C. *J. Cell. Physiol.* 2016;231(1):111-119.
- Ravikumar G., Crasta J. A. *J. Cancer.* 2013;2(2):87-90.
- Schumacher J. J., Dings R. P., Cosin J., Subramanian I. V., Auersperg N., Ramakrishnan S. *Cancer Research.* 2007;67(8):3683-3690.
- Szlosarek P. W., Grimshaw M. J., Kulbe H., Wilson J. L., Wilbanks G. D., Burke F., Balkwill F. R. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5(2):382-390.
- Szlosarek P. W., Grimshaw M. J., Wilbanks G. D., Hagemann T., Wilson J. L., Burke F., Stamp G., Balkwill F. R. *Int. J. Cancer.* 2007;121(1):6-11.
- Vaidya A. P., Parnes A. D., Seiden M. V. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2005;6(2):103-114.

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор Ростовского научно-исследовательского онкологического института; тел.: (863)3003005; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: 89185354388; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения онкогинекологии; тел.: 89185488662; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-онколог; тел.: 89185572216; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант; тел.: 89518413654; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Козлова Лариса Степановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89094277471; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории; тел.: 89515163988; e-mail: super.gormon@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616-006.699-618.146:612.018-616.022.7

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12014>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ КО-ИНФИЦИРОВАНИЯ HPV/CHLAMYDIA TRACHOMATIS НА ЛОКАЛЬНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Е. М. Франциянц, Н. К. Гуськова, В. А. Бандовкина, Т. И. Моисеенко, М. А. Вовкочина, Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

EFFECT OF CO-INFECTION WITH HPV/CHLAMYDIA TRACHOMATIS ON LOCAL HORMONAL PROFILE IN CERVICAL CANCER

Frantsiyants E. M., Guskova N. K., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Vovkochina M. A., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Представлены результаты исследования состояния гормонального статуса опухолевой и визуально неизмененной тканей шейки матки у 49 больных плоскоклеточным РШМ T1b-2aN0M0 стадии в зависимости от форм роста опухоли и наличия ко-инфекции HPV/Ch. tr. Уровень гормонов определяли методом твердофазно-