

Для цитирования: *Каюкова Е.В.* Возможности жидкостной биопсии в диагностике и мониторинге цервикального рака. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-92-101.
For citation: *Kayukova E.V.* Role of liquid biopsy in the detection and monitoring of cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-92-101.

ВОЗМОЖНОСТИ ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА

Е.В. Каюкова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия
Россия, г. Чита, 672000, ул. Горького, 39А. E-mail: elena_pochta22@mail.ru

Аннотация

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин репродуктивного и трудоспособного возраста. Цитологический скрининг не всегда эффективен по ряду причин, поэтому актуальным является поиск новых предиктивных маркеров малигнизации цервикального эпителия. В качестве новой опции с позиции персонализированного подхода в диагностике и мониторинге РШМ в настоящее время рассматривается жидкостная биопсия. Это совокупность методик по определению дериватов опухоли в биологических средах, чаще всего в крови: циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующие ДНК, РНК, экзосомы и др. **Цель исследования** – анализ данных о возможности использования жидкостной биопсии в диагностике и мониторинге цервикального рака. **Материал и методы.** Источники литературы по теме исследования, найденные в системах PubMed и Elibrary за последние 10 лет. **Результаты.** Наиболее изученными неинвазивными биомаркерами РШМ являются циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующая опухолевая ДНК, РНК и экзосомы, которые играют ключевую роль в цервикальном канцерогенезе, отражают химио- и радиочувствительность опухолевых клеток, наряду с уже известными клинико-морфологическими прогностическими критериями определяют прогноз РШМ. В настоящее время жидкостная биопсия рассматривается как перспективный современный метод диагностики и мониторинга течения РШМ. Диагностическая ценность этого метода исследования заключается в возможности прогнозирования течения РШМ и определения чувствительности к специализированным видам лечения. Учитывая её большой диагностический потенциал, не исключается возможность использования жидкостной биопсии в качестве скринирующей методики РШМ. Однако подобного рода утверждения требуют продолжения исследований в этом направлении. Кроме того, учитывая появляющиеся новые сведения о молекулярном канцерогенезе РШМ, жидкостная биопсия может быть использована и как основа для разработки таргетной терапии местнораспространенного и генерализованного цервикального рака. **Выводы.** Имеющиеся данные указывают на потенциальную возможность использования жидкостной биопсии как метода неинвазивного мониторинга течения РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, жидкостная биопсия, циркулирующие опухолевые клетки, мРНК, экзосомы, цДНК, цРНК, мутация, прогноз.

ROLE OF LIQUID BIOPSY IN THE DETECTION AND MONITORING OF CERVICAL CANCER

E.V. Kayukova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
39A, Gorky Street, 672000-Chita, Russia. E-mail: elena_pochta22@mail.ru

Abstract

Cervical cancer is one of the most common cancers among women of reproductive age. The cytological screening is not always effective and appropriate, therefore the search for new predictive markers of the cervical cancer are of great importance. There are no biomarkers for monitoring patients previously treated

for cervical cancer. Liquid biopsy is a new option of personalized approach to the detection and monitoring of cervical cancer. It is a set of methods for determining the derivatives of a tumor in biological media, most often in the blood: circulating tumor cells, circulating DNA, RNA, exosomes, etc. **The purpose of the study** was to analyze data on the role of liquid biopsy in the diagnosis and monitoring of cervical cancer. **Material and Methods.** We analyzed publications available from PubMed, Elibrary over the past 10 years. **Results.** Circulating tumor cells, circulating tumor DNA and exosomes are the most studied cancer non-invasive biomarkers. These circulating biomarkers play a key role in the understanding of cervical carcinogenesis, chemo- and radioresistance. Currently, liquid biopsy is considered as a promising modern method for the detection and monitoring of cervical cancer. The diagnostic efficiency of this method is good, so it can be used for cervical cancer screening. However, such statements require further research in this direction. In addition, given the emerging information on the molecular carcinogenesis of cervical cancer, liquid biopsy can also be used as a basis for the development of targeted therapy for locally advanced and generalized cervical cancer. **Conclusion.** Liquid biopsy is the non-invasive method of cervical cancer monitoring.

Key words: cervical cancer, liquid biopsy, circulating tumor cells, mRNA, exosomes, cDNA, cRNA, mutation, prognosis.

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических диагнозов у женщин во всем мире. Актуальность проблемы определяется социально-экономической значимостью этого заболевания с учетом возрастной структуры: болеют преимущественно женщины трудоспособного и репродуктивного возраста [1]. Согласно эпидемиологическим данным, в 2017 г. в России 34,38 % первичных случаев РШМ были диагностированы в запущенных стадиях, несмотря на проводимый скрининг среди населения [2]. Следуя рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цервикальный скрининг должен включать PAP- или жидкостную цитологию совместно с ВПЧ-тестированием (вирус папилломы человека) [3]. Наряду с неоспоримыми достоинствами существующей скрининговой программы известен и ряд ее недостатков. Что касается цитологического скрининга, то это большое количество цитологических классификаций, что создает трудности в интерпретации полученных результатов; низкая чувствительность (30–87 %), что требует проведения повторных исследований и уточняющих методов диагностики; ошибки, связанные с неправильным взятием мазков или неверной трактовкой результатов цитологами. Среди главных недостатков ПЦР-тестирования (полимеразно-цепная реакция) ВПЧ-инфекции можно назвать гипердиагностику, так как в 80 % случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса [4]. Биопсия опухоли шейки матки, используемая для верификации диагноза, отражает состояние только первичной опухоли. Вместе с тем понимание модификации раковой клетки в процессе прогрессирования опухолевого процесса очень важно для персонализации лечения таких больных, учитывая гетерогенность многочисленных опухолевых субклонов в процессе эволюции онкологического процесса. Кроме того, не разработаны биомаркеры для осуществления мониторинга за ранее лечеными больными РШМ. Все вышеперечисленное инициирует про-

должающийся поиск новых методик для контроля над цервикальным раком, среди которых особое место занимает жидкостная биопсия.

Внедрение жидкостной биопсии тесно связано с развитием персонализированной медицины, ее принцип заключается в определении дериватов опухоли в биологических средах, чаще всего в крови: циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), циркулирующие ДНК, РНК (цДНК и цРНК), экзосомы и др. Использование этого метода диагностики актуально по нескольким причинам: верификация первичной опухоли (около 30 % онкологических больных, чаще всего при раке поджелудочной железы, печени, легкого, не могут быть подвергнуты инвазивным методам исследования из-за труднодоступного расположения опухоли или тяжелого состояния); стратификация и определение прогноза заболевания; оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению (в процессе лечения опухоль способна приобретать химио- и радиорезистентность, персонализация лечения, выявление рецидива и метастазов) [2, 5, 6].

При проведении жидкостной биопсии возможно изучение следующих параметров:

- ЦОК – пул злокачественных клеток, сепарировавшихся от первичной опухоли и персистирующих в кровотоке. Их детекция является признаком гематогенной диссеминации при многих злокачественных неоплазиях, что коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью [5, 7].

- цДНК, цРНК представляют собой часть обнаруживаемого в крови человека внеклеточного пула циркулирующих нуклеиновых кислот, который несет огромное количество молекулярно-генетической информации об опухоли [5]. Уже известна роль некоторых из них в канцерогенезе рака молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и других [8].

- Экзосомы – мембранные везикулы, играющие роль в межклеточной коммуникации за счет транспортировки функциональных биомолекул (микроРНК, липиды, белки, низкомолекулярные соединения), тем самым потенцируя различные

звенья канцерогенеза: модификация микроокружения, увеличение инвазивной способности опухолевых клеток, усиление ангиогенеза, формирование механизмов лекарственной устойчивости, активация онкогенных и антиапоптотических сигнальных путей, подавление противоопухолевого иммунитета и др. [9].

В настоящее время проводится большое количество исследований с целью изучения жидкостной биопсии как клинически и экономически оправданного способа диагностики многих неоплазий [10]. Несмотря на то, что уже продемонстрирована эффективность этого метода при выявлении мутаций EGFR, PIK3CA, BRAF, KRAS, HER2, ALK, PDGFR и KIT для некоторых видов рака [8, 10], использование жидкостной биопсии в качестве альтернативы трепан-биопсии для верификации многих онкозаболеваний требует дальнейшей валидации. В настоящее время FDA одобрила использование жидкостной биопсии в качестве дополнительного метода диагностики немелкоклеточного рака легкого для выявления EGFR-статуса и решения вопроса о подборе таргетной терапии [10].

ЦОК и рак шейки матки

Определение ЦОК в крови пациентов связано с детекцией клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркеры эпителиальных стволовых клеток (EpCAM, CK7 и CK19) [11]. Наиболее часто для этого используют метод CellSearch [12]. Однако есть данные, указывающие на то, что не стоит полагаться только на эпителиальные характеристики клеток, поскольку в процессе прогрессирования заболевания ЦОК могут приобретать и мезенхимальную дифференцировку, вступая в мезенхимально-эпителиальный переход [13]. Для того чтобы выявить весь пул ЦОК, необходимо оценивать размер клеток (метод ISET), при этом чувствительность теста больше, чем у CellSearch, или использовать методики с диэлектрофорезом [14, 15]. Современные технологии позволяют не только выявить ЦОК, но и произвести исследование транскриптома, генома, метилома и протеома отдельной клетки, что является истинным отражением персонализированной медицины, для проведения диагностики, в том числе молекулярно-генетической, выбора индивидуализированного лечения, мониторинга за опухолевым процессом [16].

С. Pfitzner et al. в 2014 г. впервые использовали цифровую ПЦР с обратной транскрипцией для выявления транскриптов онкогенных вирусов папилломы человека для идентификации ЦОК у больных цервикальным раком [11]. У 66,6 % больных с местнораспространенными и генерализованными формами РШМ были детектированы ЦОК, что коррелировало с неблагоприятным прогнозом, рецидивом заболевания и возникновением отдаленных метастазов. Однако у 1 из 7 пациенток

с I стадией заболевания также выявлены ЦОК, но в процессе последующего наблюдения в течение 30 мес прогрессирования заболевания не было диагностировано. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения свойств и молекулярных особенностей ЦОК с целью улучшения стратификации пациентов по риску прогрессирования заболевания.

D.J. Peeters et al. [17] изучили экспрессию 105 генов ЦОК, выделенных из периферической и центральной венозной крови в двух группах больных: 1 – метастатический рак молочной железы, 2 – генерализованный РШМ. Предпосылкой для исследования послужило выявление у части пациенток с метастатическим раком молочной железы и шейки матки в центральной венозной крови значимо большего количества ЦОК, чем в периферическом кровотоке. В обеих группах транскрипционные характеристики ЦОК, выделенных из периферической и центральной венозной крови, были идентичными.

C. Scheungraber et al. изучали ЦОК в крови и диссеминированные опухолевые клетки (ДОК) в пунктатах костного мозга у больных инвазивными формами РШМ I–IV стадий. У 6 из 24 пациенток результат оказался положительным. Авторы обнаружили наличие достоверной связи между уровнем ДОК и риском рецидивирования заболевания ($p=0,013$) и выживаемостью пациенток ($p=0,0054$) [18].

T. Fehm et al. провели двуцентровое исследование, проанализировав корреляцию ДОК положительного статуса у больных с различными стадиями рака шейки матки с основными клинико-морфологическими и прогностическими показателями [10]. В анализ были включены 325 пациенток, пролеченных в 1994–2010 гг. ДОК были выявлены у 73 (22 %) больных. Частота их обнаружения коррелировала со стадией первичной опухоли: T1 – 18 % (T1a – 13 %, T1b – 19 %), T2 – 30 %, T3–4 – 45 % ($p=0,007$) и наличием регионарных метастазов. У 32 % пациенток с метастазами в регионарных лимфоузлах были детектированы ДОК, тогда как у больных с N0 – в 18 % ($p=0,009$). Не выявлено достоверных корреляций между положительным ДОК-статусом и степенью дифференцировки опухоли, возрастом и общей выживаемостью [10]. Аналогичные данные были получены С. Walter et al. [19]. Одним из возможных объяснений отсутствия прогностической значимости положительного ДОК-статуса может служить неактивное состояние ДОК, которое может наблюдаться годами и десятилетиями, что хорошо изучено при раке молочной железы [20].

цДНК и рак шейки матки

цДНК является одним из кандидатов для использования в качестве биомаркера, позволяющего судить о течении онкологического заболевания.

Ее источником чаще всего оказываются апоптотические или некротизированные клетки (пассивный механизм образования цДНК). Активный путь образования заключается в синтезе цДНК опухолевой клеткой, что, скорее всего, приводит к запуску сигнальных митотических каскадов и прогрессированию заболевания [21].

В большинстве случаев уже имеющиеся исследования цДНК при РШМ посвящены возможности их использования в качестве предиктора и мониторинга этого заболевания. В частности, М. Campitelli et al. оценивали уровень цДНК в крови пациенток с инвазивными формами РШМ, ассоциированного с ВПЧ, параллельно определялась ДНК этого вируса. цДНК выявлена у большинства больных (11 из 16), причем с увеличением стадии онкологического заболевания ее концентрация увеличивалась. ДНК ВПЧ была зарегистрирована в 13 случаях. Негативный результат был характерен для РШМ Ib стадии (3 пациентки). Затем авторы провели мониторинг уровня цДНК и ДНК ВПЧ после лечения у 2 больных. В первом случае пациентка с РШМ Ib стадии получила химиолучевое неоадьювантное лечение с последующей операцией. В процессе лечения уровень цДНК снижился и достиг нуля после радикальной операции. Однако через 2 мес у больной появились метастазы в печени и цДНК вновь определялась. В дальнейшем зарегистрировано повышение уровня цДНК на фоне метастатического поражения абдоминальных лимфоузлов. Во втором случае динамика уровня цДНК была идентична. Пациентка с РШМ IVa стадии получила химиолучевое лечение, после завершения которого на фоне негативной МРТ-картины зарегистрирован рост уровня цДНК. Через 4 мес у больной выявлено прогрессирование за счет поражения парааортальных лимфоузлов на фоне нарастания уровня цДНК. Авторы исследования заключают, что во время лечения больных с инвазивными формами РШМ уровень цДНК может иметь прогностическое значение, а также служить маркером оценки чувствительности опухоли к проводимому лечению. Колебания уровня цДНК, вероятно, можно использовать как предиктор минимальной остаточной опухоли, ранней диагностики субклинического рецидива и прогрессирования заболевания при мониторинге РШМ [22].

В литературе нами найден ряд работ по изучению трансренальных вирусных ДНК (пул цДНК, прошедший почечный барьер), определяемых в моче методом ПЦР, а также с помощью капиллярного электрофореза как способ скрининга РШМ. Однако в большинстве из них сообщается о низкой чувствительности и небольшой специфичности этого способа по сравнению с цитологической диагностикой [23–26].

Некоторые экспериментальные исследования касаются выявления точечных мутаций цДНК для стратификации групп риска пациенток с РШМ и

возможности индивидуализации их лечения. Исследование Т. Chung et al посвящено изучению двух точечных мутаций в гене PIK3CA циркулирующей опухолевой ДНК: p.E542K и p.E545K – с использованием цифровой ПЦР. Объектом исследования служила плазма крови больных РШМ. У 22,2 % пациенток были выявлены мутации исследуемого гена, что коррелировало с худшим течением онкологического заболевания [27].

Таким образом, диагностическая ценность выявления цДНК определяется возможностью прогнозирования течения РШМ, выявлением чувствительности к специализированным видам лечения. Применение современных высокоточных методов молекулярно-генетического анализа позволит в перспективе рассмотреть использование этого направления в качестве основы для разработки точечных мишеней для персонализированной терапии. Кроме того, продолжаются экспериментальные исследования по неинвазивным методам цервикального скрининга, в том числе с применением методик выявления цДНК.

цРНК и рак шейки матки

цРНК являются важными медиаторами внутриклеточной активности с тканевыми специфическими характеристиками. В крови могут быть детектированы некодирующие РНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК, которые могут циркулировать как в составе нуклеопротеиновых комплексов, так и в составе экзосом [28].

Длинные некодирующие РНК (LncRNA) – молекулы РНК с длиной более 200 нуклеотидов, с которых не транслируются белки. Они располагаются в ядре и в цитоплазме и регулируют основные процессы в клетке: экспрессия генов, клеточная дифференцировка, пролиферация, апоптоз и др. Кроме того, есть данные о том, что длинные некодирующие РНК участвуют и в канцерогенезе многих неоплазий [29]. Их характерной особенностью является тканевая специфичность, что в настоящее время используется в экспериментальной медицине для разработки новых методов диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний [30].

В таблице приведены данные об основных LncRN с доказанной ролью в цервикальном канцерогенезе. Учитывая многообразие LncRN и появляющуюся информацию об их участии в развитии злокачественных опухолей, интересной представляется работа ученых из Китая, которые на небольшой выборке (n=43) изучили экспрессию LncRNA в малигнизированных клетках и клетках пограничных здоровых участков цервикального эпителия и попытались классифицировать их. Было выявлено 3356 длинных некодируемых РНК, разделенных на следующие группы:

- смысловые LncRNAs (из них 331 – гиперэкспрессированы, 175 – гипоекспрессированы): пере-

Основные LncRN с доказанной ролью в цервикальном канцерогенезе

LncRNA	Динамика	Метод исследования	Мишень	Связь с биологическими процессами и клиническими характеристиками заболевания	Источник литературы
NEAT1	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	АКТ / PI3K-сигнальный путь	Усиливает пролиферацию, инвазию опухолевых клеток	[31]
BCAR4	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Усиливает пролиферацию, миграцию опухолевых клеток, способствует процессу эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП)	[32]
FEZF1-AS1	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	АКТ/PI3K путь	Независимый отрицательный прогностический фактор, надежно коррелирует с низкой степенью дифференцировки, наличием отдаленных метастазов, стадией опухоли, общей выживаемостью	[33]
BLACAT1	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	Wnt / β -catenin сигнальный путь	Независимый прогностический фактор, положительно коррелирует с наличием отдаленных метастазов, стадией опухоли, степенью дифференцировки, пациенты с высокой экспрессией BLACAT1 имеют худшую общую и безрецидивную выживаемость	[34]
MORT	Снижен	ПЦР в режиме реального времени	Метилирование ДНК	Независимый неблагоприятный прогностический фактор	[35]
PCAT-1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Ингибирование экспрессии c-Мус	Усиливает пролиферацию, инвазию, метастазирование	[36]
RP11-396F22.1	Повышен	Гибридизация in situ	Нет данных	Усиливает пролиферацию, миграцию, ингибирует апоптоз, положительно коррелирует с наличием отдаленных метастазов, стадией опухоли, степенью дифференцировки, обратно коррелирует с уровнем общей и безрецидивной выживаемости	[37]
HOTAIR и STAT3	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Регулирует экспрессию VEGF, MMP-9 и генов, участвующих в регуляции ЭМП	Усиливает пролиферацию, миграцию, инвазивную способность опухолевых клеток	[38]
GAS5	Снижен	ПЦР в режиме реального времени Гибридизация in situ	Модулирует экспрессию гена p24, повышает уровень клеточного транскрипционного фактора E2F1, блокирует киназу CDK6, регулирует фосфорилирование Act	Коррелирует со стадией, уровнем пролиферации, метастатическим потенциалом опухоли, плохим прогнозом, определяет резистентность к цисплатину	[39]
CCAT1		ПЦР в режиме реального времени Проточная цитометрия Иммунопреципитация	Wnt сигнальный путь	Усиливает пролиферацию, ингибирует апоптоз опухолевых клеток	[40]
CCAT2	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Уменьшение экспрессии N-кадгерина, виментина и повышение экспрессии E-кадгерина	Независимый фактор неблагоприятного прогноза, усиливает рост, пролиферацию, миграцию, ЭМП	[41]
UCA1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Усиливает гликолиз	Радиорезистентность	[42]
BDNF-AS	Понижен	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Ингибирует пролиферацию и миграцию	[43]
XLOC_008466	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Регулирует экспрессию РНК-874, увеличивает активность MMP-2, X-связанного ингибитора апоптоза (XIAP)	Усиливает пролиферацию клеток	[44]
ZNF667-AS1	Понижен	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Отрицательно коррелирует со стадией опухоли, показателем общей выживаемости	[45]
XIST	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Фактор благоприятного прогноза у больных местнораспространенным РШМ после химиолучевой терапии	[46]
BCYRN1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Активирует MMP-2 и факторы роста сосудистых эндотелиальных клеток путем увеличения экспрессии mРНК-138	Усиливает пролиферацию, метастазирование	[47]
PVT1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Ингибирует экспрессию mРНК-200b	Коррелирует со стадией, плохим прогнозом, высоким уровнем пролиферации	[48]
SRA	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	NOTCH-сигнальный путь	Усиливает пролиферацию, инвазию опухолевых клеток	[49]
MALAT1	Снижен	ПЦР в режиме реального времени	Дисрегуляция белка DNMT1, модулирующего метилирование ДНК	Моделирует ЭМП	[50]

крывают один или несколько экзонов транскриптов на одной и той же цепи;

- антисмысловые lncRNAs: перекрывают один или несколько экзонов другого транскрипта на противоположной цепи (из них 355 – гиперэкспрессированы, 263 – гипоекспрессированы);

- двунаправленные lncRNAs: могут регулировать экспрессию соседних генов за счет эпигенетической модификации (из них 140 – гиперэкспрессированы, 63 – гипоекспрессированы);

- интронные lncRNAs: расположены внутри интрона другого транскрипта (из них 415 – гиперэкспрессированы, 345 – гипоекспрессированы);

- межгенные lncRNAs: взаимодействуют между двумя генами (из них 613 – гиперэкспрессированы, 808 – гипоекспрессированы) [51].

Таким образом, lncRNAs рассматриваются как участники цервикального канцерогенеза, выступающие как опухолевые супрессоры и/или онкогены, хотя тонкие молекулярные механизмы их взаимодействия полностью еще не изучены.

микроРНК – одноцепочечные небольшие некодируемые РНК длиной 19–25 нуклеотидов, играющие важную роль в экспрессии генов, регулирующие основные звенья канцерогенеза. Для оценки циркулирующих мРНК используются разнообразные методы исследования: секвенирование, блоттинг, клонирование и обратная транскрипционно-полимеразная цепная реакция. В настоящее время мРНК рассматриваются как мишень для генной терапии, учитывая их влияние на экспрессию генов, ответственных за все биологические процессы в клетке [52]. В базе данных MiRBase имеются сведения о 157 микроРНК, участвующих в цервикальном канцерогенезе.

Найденные нами обзоры и метаанализы указывают на изменяющийся профиль многочисленных микроРНК в процессе цервикального канцерогенеза, их взаимосвязь с биологическими характеристиками опухоли и прогрессированием процесса, а также вовлеченность в регуляцию сигнальных путей в клетке [52–57].

Согласно данным A. Lopez et al. [54], в малигнизированных клетках цервикального эпителия по сравнению со здоровыми образцами тканей количество восемнадцати микроРНК повышено (микроРНК-10b, микроРНК-15a, микроРНК-16, микроРНК-17, микроРНК-20b, микроРНК-21, микроРНК-93, микроРНК-106a, микроРНК-106b, микроРНК-130b, микроРНК-146b 5p, микроРНК-155, микроРНК-185, микроРНК-195, микроРНК-339-5p, микроРНК-625, микроРНК-941 и микроРНК-1224-5p) и шестнадцать – снижено (микроРНК-99a, микроРНК-100, микроРНК-125b, микроРНК-139-5p, микроРНК-139-3p, микроРНК-145, микроРНК-199a, микроРНК-199b-5p, микроРНК-149, микроРНК-328, микроРНК-375, микроРНК-379, микроРНК-381, микроРНК-497, микроРНК-574-3p и микроРНК-617).

Большое исследование по изучению влияния ВПЧ-индуцированного канцерогенеза на уровень внутриклеточных и экзосомальных микроРНК провели ученые из Германии [58]. Подавление E6 и E7 онкогенов в клетках цервикального рака влияет на 10 из 52 внутриклеточных мРНК: снижается уровень микроРНК-17-5p, микроРНК-186-5p, микроРНК-378a-3p, микроРНК-378f, микроРНК-629-5p и микроРНК-7-5p и повышается микроРНК-143-3p, микроРНК-23a-3p, микроРНК-23b-3p и микроРНК-27b-3p. В целом ученые делают вывод, что экспрессия E6 и E7 онкогенов в клетках цервикального эпителия приводит к увеличению концентраций пролиферативных и антиапоптотических микроРНК на фоне снижения пула антиапоптотических и антипролиферативных аналогов, тем самым поддерживая цервикальный канцерогенез [58].

C.J. Tseng et al. [59] диагностировали микроРНК гена HPV E6 в периферической крови у больных с местнораспространенным РШМ и оценивали его взаимосвязь с прогностическими факторами. У 18 (51,4 %) из 35 больных РШМ, инфицированных ВПЧ, была выявлена микроРНК, что коррелировало с размером опухоли более 4 см ($p=0,03$) и наличием метастазов в тазовых лимфоузлах ($p=0,03$). Кроме того, у 10 из 18 пациенток, в среднем через 20,7 мес, развился рецидив заболевания, тогда как у 3 из 17 больных без детекции микроРНК рецидив возник в среднем через 12,6 мес. Авторы указывают на наличие значимой связи между наличием микроРНК ВПЧ E6 в крови и появлением отдаленных метастазов ($p=0,01$).

Доказано, что экспрессия определенных микроРНК влияет на фенотип клетки путем регуляции основных сигнальных путей, ответственных за дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, клеточный цикл, старение и др. Экспрессия микроРНК-886-5p уменьшает апоптоз в клетках РШМ путем дисрегуляции функции проапоптотического белка Bax [60]. Гиперэкспрессия микроРНК-10A приводит к дерегулированию MAPK и RAK каскадов, что способствует пролиферации, инвазии и миграции клеток цервикального рака [56]. Высокий уровень микроРНК-21 провоцирует формирование химиорезистентного клона опухолевых клеток [57]. Гиперэкспрессия микроРНК-1, микроРНК-99b-5p, микроРНК-126-3p, микроРНК-140-5p, микроРНК-196a-5p, микроРНК-199a-3p, микроРНК-218 и микроРНК-2497 приводит к активации PI3K/AKT3 сигнального пути, поддерживая основные звенья цервикального канцерогенеза [61]. Таким образом, aberrантная экспрессия клеточных микроРНК рассматривается как необходимое звено цервикального канцерогенеза.

Экзосомы и рак шейки матки

Экзосомы, обладая протуморогенными свойствами, модулируют течение онкологического

процесса, что обусловлено как непосредственно прямыми эффектами за счет возможности передачи биомолекул (ДНК, микроРНК, белки и др.) между клетками, так и косвенными – за счет ремоделирования микроокружения. Источником экзосом могут быть опухолевые клетки и клетки микроокружения. Используя современные методы молекулярно-генетического анализа, возможно секвенирование всей экзосомальной ДНК, РНК, получение комплексной информации об опухоли для индивидуализации лечения и оценки риска прогрессирования [62].

Механизмы экзосом-опосредованного цервикального канцерогенеза до конца еще полностью не изучены. Известно, что HeLa-клетки, инфицированные ВПЧ 18 типа, активно секретируют экзосомы, содержащие белки-ингибиторы апоптоза (IAP, inhibitors of apoptosis protein): сурвивин, клеточный ингибитор белка апоптоза (с-IAP), X-связанный ингибитор белка апоптоза 1/2 (XIAP1/2) [63]. В процессе ВПЧ-индуцированной трансформации клеток плоского эпителия происходит модификация состава экзосомальной микроРНК. In vitro выявлены изменения экспрессий микроРНК-16-5р, микроРНК-21-5р, микроРНК-200b-3р, микроРНК-205-5р, микроРНК-222-3р, микроРНК-320a, микроРНК-378-3р. Интересно отметить, что микроРНК, выборочно упакованные в экзосомы, ингибируют апоптоз и некроз, а также стимулируют пролиферацию клеток. Таким образом, можно утверждать о переносе онкогенных мРНК в процессе ВПЧ-опосредованного канцерогенеза [64]. Установлено, что состав экзосомальных РНК варьирует от гистологического вида опухоли. Экспрессия онкогенов ВПЧ Е6 и Е7 в клетках аденокарциномы шейки матки приводит к снижению пула микроРНК-184 и микроРНК-27a, что способствует увеличению пролиферации, инвазии и метастазированию клеток. В культуре ВПЧ-инфицированных Hela-клеток состав экзосомальных микроРНК иной: высокий уровень экзосомальных let-7d-5р, микроРНК-20a-5р, микроРНК-378a-3р, микроРНК-423-3р, микроРНК-7-5р, микроРНК-92a-3р и низкое содержание микроРНК-21-5р. В целом устойчивая экспрессия онкогенов ВПЧ Е6 и Е7 в клетках цервикального эпителия связана с изменениями состава экзосомальных микроРНК с преобладанием мРНК, стимулирующих пролиферацию и ингибирующих апоптоз опухолевых клеток [65].

Пока не известны механизмы модификации опухолевого микроокружения с участием экзосом при ВПЧ-индуцированных раках. Понимание таких звеньев канцерогенеза имеет важное значение

для обнаружения причин химио- и радиорезистентности и выявления новых мишеней таргетной терапии. Учитывая участие экзосом в канцерогенезе, имеющиеся сведения о модификации их состава в процессе развития опухолей, перспективным направлением в молекулярной онкологии является использование экзосом и их компонентов в качестве биомаркеров опухолей. В частности, зарегистрированы аномально высокие уровни экзосомальных микроРНК-21 и микроРНК-146a в цервико-вагинальном лаваже, что определяет возможность их использования в качестве неинвазивного маркера диагностики РШМ [66].

Применение экзосом в иммунотерапии злокачественных опухолей представляет собой совершенно новую эру в онкологии, основанную на использовании дендритных клеток (ДК) в качестве мощного активатора поликлеточного противоопухолевого иммунного ответа за счет антигенпрезентирующей функции. Незрелые ДК путем эндоцитоза захватывают экзосомы опухолевых клеток и «представляют» их Т-лимфоцитам, запуская иммунный ответ. Экспериментальную работу выполнила группа ученых из Китая в 2018 г., подтвердив возможность стимуляции противоопухолевого иммунного ответа in vitro с использованием выделенных экзосом на культуре Hela-клеток [67].

В литературе есть данные о I фазе клинических исследований по использованию экзосом для вакцинотерапии колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, меланомы [68]. Что касается РШМ, то сведений по использованию экзосом для вакцинотерапии больных, страдающих этим заболеванием, не найдено.

Заключение

Жидкостная биопсия может являться перспективным методом диагностики и мониторинга течения РШМ. Определение ЦОК, цДНК, экзосом рассматривается как важный прогностический фактор, наряду с такими параметрами, как стадия, лимфоваскулярная инвазия, наличие лимфо- и гематогенных метастазов, степень дифференцировки опухоли, инвазия параметриев, возраст. Учитывая большой диагностический потенциал, не исключается возможность использования жидкостной биопсии в качестве скринирующей методики РШМ. Однако подобного рода утверждения требуют продолжения исследований. Кроме того, учитывая новые сведения о молекулярном канцерогенезе РШМ, жидкостная биопсия может быть использована для разработки таргетной терапии цервикального рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shah S.S., Senapati S., Klacsmann F., Miller D.L., Johnson J.J., Chang H.C., Stack M.S. Current Technologies and Recent Developments for Screening of HPV-Associated Cervical and Oropharyngeal Cancers. *Cancers* (Basel). 2016 Sep 9; 8 (9). pii: E85. doi: 10.3390/cancers8090085.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].

3. Информационная записка ВОЗ: Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним – здоровое будущее для девочек и женщин. 2013. 16. [WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 2013. 16. (in Russian)].
4. Каюкова Е.В., Каюкова Т.В. Возможности онкомаркеров в выявлении рака шейки матки. Забайкальский медицинский журнал. 2015; 1: 38–44. [Kayukova E.V., Kayukova T.V. Possibilities of tumor markers in detecting cervical cancer. Zabaikal'skii meditsinskii zhurnal. 2015; 1: 38–44. (in Russian)].
5. Jia S., Zhang R., Li Z., Li J. Clinical and biological significance of circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and exosomes as biomarkers in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017 Apr 18; 8 (33): 55632–55645. doi: 10.18632/oncotarget.17184.
6. Quandt D., Zucht H.D., Amann A., Wulf-Goldenberg A., Borrebach C., Cannarile M., Lambrechts D., Oberacher H., Garrett J., Nayak T., Kazinski M., Massie C., Schwarzenbach H., Maio M., Prins R., Wendik B., Hockett R., Enderle D., Noerholm M., Hendriks H., Zwierzina H., Seliger B. Implementing liquid biopsies into clinical decision making for cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2017 Jul 18; 8 (29): 48507–48520. doi: 10.18632/oncotarget.17397.
7. Каюкова Е.В., Каюкова Т.В. Современные представления о канцерогенезе. Забайкальский медицинский журнал. 2017; 4: 39–43. [Kayukova E.V., Kayukova T.V. Modern ideas about carcinogenesis. Zabaikal'skii meditsinskii zhurnal. 2017; 4: 39–43. (in Russian)].
8. Arneith B. Update on the types and usage of liquid biopsies in the clinical setting: a systematic review. *BMC Cancer*. 2018 May 4; 18 (1): 527. doi: 10.1186/s12885-018-4433-3.
9. Tai Y.L., Chen K.C., Hsieh J.T., Shen T.L. Exosomes in cancer development and clinical applications. *Cancer Sci*. 2018 Aug; 109 (8): 2364–2374. doi: 10.1111/cas.13697.
10. Neumann M.H.D., Bender S., Krahn Th., Schlange T. ctDNA and CTCs in Liquid Biopsy – Current Status and Where We Need to Progress. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018 Jun 1; 16: 190–195. doi: 10.1016/j.csbj.2018.05.002.
11. Pfitzner C., Schröder L., Scheungraber C., Dogan A., Runnebaum I.B., Dürst M., Häfner N. Digital-Direct-RT-PCR: a sensitive and specific method for quantification of CTC in patients with cervical carcinoma. *Sci Rep*. 2014; 4 (3970): 1–7. doi: 10.1038/srep03970.
12. Аликс-Панабьерес Е., Пантел К. Циркулирующие опухолевые клетки: жидкостная биопсия рака. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 4: 60–64. [Alix-Panabieres C., Pantel K. The circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer. *Clinical and Laboratory Diagnostics*. 2014; 4: 60–64. (in Russian)].
13. Takakura M., Matsumoto T., Nakamura M., Mizumoto Y., Myojo S., Yamazaki R., Iwadare J., Bono Y., Orisaka S., Obata T., Iizuka T., Kagami K., Nakayama K., Hayakawa H., Sakurai F., Mizuguchi H., Urata Y., Fujiwara T., Kyo S., Sasagawa T., Fujiwara H. Detection of circulating tumor cells in cervical cancer using a conditionally replicative adenovirus targeting telomerase-positive cells. *Cancer Sci*. 2018 Jan; 109 (1): 231–240. doi: 10.1111/cas.13449.
14. Исмаилова Г., Laget S., Paterlini-Bréchet P. Диагностика циркулирующих опухолевых клеток с помощью технологии ISET и их молекулярная характеристика для жидкостной биопсии. Клиническая медицина Казахстана. 2015; 1 (350): 15–20. [Ismailova G., Laget S., Paterlini-Bréchet P. Detection of Circulating Tumor cells by ISET and their molecular characterization for use as liquid biopsy. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2015; 1 (350): 15–20. (in Russian)].
15. Fabbri F., Carloni S., Zoli W., Ulivi P., Gallerani G., Fici P., Chiadini E., Passardi A., Amadori D. Detection and recovery of circulating colon cancer cells using a dielectrophoresis-based device: KRAS mutation status in pure CTCs. *Cancer Lett*. 2013 Jul 10; 335 (1): 225–31. doi: 10.1016/j.canlet.2013.02.015.
16. Jung A., Kirchner T. Liquid biopsy in tumor genetic diagnosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar 9; 115 (10): 169–174. doi: 10.3238/arztebl.2018.0169.
17. Peeters D.J., Brouwer A., Van den Eynden G.G., Rutten A., Onstenk W., Sieuwerts A.M., Van Laere S.J., Hugen P., Pauwels P., Peeters M., Vermeulen P.B., Dirix L.Y. Circulating tumour cells and lung microvascular tumour cell retention in patients with metastatic breast and cervical cancer. *Cancer Lett*. 2015 Jan 28; 356 (2 Pt B): 872–9. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.039.
18. Scheungraber C., Müller B., Köhler C., Possover M., Leistritz S., Schneider A., Dürst M. Detection of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Jun; 128 (6): 329–35. doi: 10.1007/s00432-002-0340-7.
19. Fehm T., Banys M., Rack B., Jäger B., Hartkopf A., Taran F.A., Janni W. Presence of disseminated tumor cells in bone marrow correlates with tumor stage and nodal involvement in cervical cancer patients. *Int J Cancer*. 2014 Feb 15; 134 (4): 925–31. doi: 10.1002/ijc.28417.
20. Meng S., Tripathy D., Frenkel E.P., Shete S., Naftalis E.Z., Huth J.F., Beitsch P.D., Leitch M., Hoover S., Euhus D., Haley B., Morrison L., Fleming T.P., Herlyn D., Terstappen L.W., Fehm T., Tucker T.F., Lane N., Wang J., Uhr J.W. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (24): 8152–8162. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1110.
21. Cheng F., Su L., Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 26; 7 (30): 48832–48841. doi: 10.18632/oncotarget.9453.
22. Campitelli M., Jeannot E., Peter M., Lappartient E., Saada S., de la Rochefordière A., Fourchette V., Alran S., Petrow P., Cottu P., Pierga J.Y., Lantz O., Couturier J., Sastre-Garau X. Human papillomavirus mutational insertion: specific marker of circulating tumor DNA in cervical cancer patients. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43393. doi: 10.1371/journal.pone.0043393.
23. Guerrero-Preston R., Valle B.L., Jedlicka A., Turaga N., Folawiyo O., Pirini F., Lawson F., Vergura A., Noordhuis M., Dziedzic A., Pérez G., Renahan M., Guerrero-Diaz C., De Jesus Rodriguez E., Diaz-Montes L., Rodriguez Orenco J., Méndez C., Romaguera J., Trock B.J., Flores L., Sidransky D. Molecular triage of premalignant lesions in liquid-based cervical cytology and circulating cell-free DNA from urine, using a panel of methylated Human Papilloma Virus and host genes. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016 Dec; 9 (12): 915–924. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0138.
24. Mendez K., Romaguera J., Ortiz A., López M., Steinau M., Unger E. Urine-based human papillomavirus DNA testing as a screening tool for cervical cancer in high-risk women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Feb; 124 (2): 151–155. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.07.036.
25. Ducancelle A., Legrand M.C., Pivert A., Veillon P., Le Guillou-Guillemette H., De Brux M.A., Beby-Defaux A., Agius G., Hantz S., Alain S., Catala L., Descamps P., Postec E., Caly H., Charles-Pétillon F., Labrousse F., Lunel F., Payan C. Interest of Human Papillomavirus DNA quantification and genotyping in paired cervical and urine samples to detect cervical lesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (2): 299–308. doi: 10.1007/s00404-014-3191-y.
26. Maged A.M., Saad H., Salah E., Meshaal H., AbdElbar M., Omran E., Eldaly A. Urine test for HPV genotypes as a predictor of precancerous cervical lesions and for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Jun; 141 (3): 332–336. doi: 10.1002/ijgo.12453.
27. Chung T.K.H., Cheung T.H., Yim S.F., Yu M.Y., Chiu R.W.K., Lo K.W.K., Lee I.P.C., Wong R.R.Y., Lau K.K.M., Wang V.W., Worley M.J.Jr., Elias K.M., Fiascone S.J., Smith D.I., Berkowitz R.S., Wong Y.F. Liquid biopsy of PIK3CA mutations in cervical cancer in Hong Kong Chinese women. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug; 146 (2): 334–339. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.038.
28. Брызгунова О.Е., Лактионов П.П. Внеклеточные нуклеиновые кислоты мочи: источники, состав, использование в диагностике. *Acta Naturae*. 2015; 3 (26): 54–60. [Bryzgynova O.E., Laktionov P.P. Extracellular Nucleic Acids in Urine: Sources, Structure, Diagnostic Potential. *Acta Naturae*. 2015; 7 (3): 48–54. (in Russian)].
29. Zhu H., Chen X., Yan Hu., Shi Z., Zhou Q., Zheng J., Wang Y. Long non-coding RNA expression profile in cervical cancer tissues. *Oncol Lett*. 2017 Aug; 14 (2): 1379–1386. doi: 10.3892/ol.2017.6319.
30. Сахавтудинова И.В., Капора Е.С. Генетические предикторы экспрессии длинных некодирующих РНК как фактор прогнозирования развития и течения рака шейки матки. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 6 (72): 130–133. [Sakhautdinova I.V., Kapora E.S. Genetic predictors of expression of long non-coding RNAs, as prognostic factor for course and development of cervical cancer. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017; 6 (72): 130–133. (in Russian)].
31. Guo H.M., Yang S.H., Zhao S.Z., Li L., Yan M.T., Fan M.C. LncRNA NEAT1 regulates cervical carcinoma proliferation and invasion by targeting AKT/PI3K. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jul; 22 (13): 4090–4097. doi: 10.26355/eurrev_201807_15400.
32. Zou R., Chen X., Jin X., Li S., Ou R., Xue J., Yan X., Chen L., Hu Y., Zhu H. Up-regulated BCAR4 contributes to proliferation and migration of cervical cancer cells. *Surg Oncol*. 2018; 27 (2): 306–313. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.013.
33. Zhang H.H., Li A.H. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 is up-regulated and associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22 (11): 3357–62. doi: 10.26355/eurrev_201806_15156.
34. Wang C.H., Li Y.H., Tian H.L., Bao X.X., Wang Z.M. Long non-coding RNA BLACAT1 promotes cell proliferation, migration and invasion in cervical cancer through activation of Wnt/β-catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22 (10): 3002–09. doi: 10.26355/eurrev_201805_15057.
35. Vrba L., Futscher B.W. Epigenetic silencing of lncRNA MORT in 16 TCGA cancer types. *F1000Res*. 2018; 7: 211. doi: 10.12688/f1000research.13944.1.
36. Ma T.T., Zhou L.Q., Xia J.H., Shen Y., Yan Y., Zhu R.H. LncRNA PCAT-1 regulates the proliferation, metastasis and invasion of cervical cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Apr; 22 (7): 1907–1913. doi: 10.26355/eurrev_201804_14713.

37. Zhao Y, Huang J, Liu T, He S, Shang C, Guo L, Du Q, Yao S. Overexpression of long non-coding RNA RP11-396F22.1 correlates poor prognosis of patients with early-stage cervical cancer. *Am J Transl Res*. 2018 Mar 15; 10 (3): 684–695.
38. Zhang Y, Cheng X, Liang H, Jin Z. Long non-coding RNA HOTAIR and STAT3 synergistically regulate the cervical cancer cell migration and invasion. *Chem Biol Interact*. 2018; 286: 106–110. doi: 10.1016/j.cbi.2018.03.010.
39. Wen Q, Liu Y, Lyu H, Xu X, Wu Q, Liu N, Yin Q, Li J, Sheng X. Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul; 27 (6): 1096–1108. doi: 10.1097/IGC.0000000000001028.
40. Zhang J, Gao Y. CCAT-1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of cervical cancer cells via the Wnt signaling pathway. *Oncotarget*. 2017 Jul 10; 8(40): 6805968070. doi: 10.18632/oncotarget.19155.
41. Chen X, Liu L, Zhu W, Chen X. Up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 correlates with tumor metastasis and poor prognosis in cervical squamous cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Nov; 480 (4): 508–514.
42. Fan L, Huang C, Li J, Gao T, Lin Z, Yao T. Long noncoding RNA urothelial cancer associated 1 regulates radioresistance via the hexokinase 2/glycolytic pathway in cervical cancer. *Int J Mol Med*. 2018 Oct; 42 (4): 2247–2259. doi: 10.3892/ijmm.2018.3778.
43. Zhang H, Liu C, Yan T, Wang J, Liang W. Long noncoding RNA BDNF-AS is downregulated in cervical cancer and has anti-cancer functions by negatively associating with BDNF. *Arch Biochem Biophys*. 2018 May 15; 646: 113–119. doi: 10.1016/j.abb.2018.03.023.
44. Guo F, Chen YZ, Li L, Chen C, Jin JH, Yang J, Chen JJ, Chen XY, Guo M, Chen YM. Long non-coding RNA XLOC 008466 acts as an oncogenic molecular in cervical cancer tumorigenesis. *Biomed Pharmacother*. 2018 Feb; 98: 88–94. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.143.
45. Zhao L.P., Li R.H., Han D.M., Zhang X.Q., Nian G.X., Wu M.X., Feng Y., Zhang L., Sun Z.G. Independent prognostic Factor of low-expressed LncRNA ZNF667-AS1 for cervical cancer and inhibitory function on the proliferation of cervical cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Dec; 21 (23): 5353–5360. doi: 10.26355/eurrev_201712_13920.
46. Kobayashi R, Miyagawa R, Yamashita H, Morikawa T, Okuma K, Fukayama M, Ohtomo K, Nakagawa K. Increased expression of long non-coding RNA XIST predicts favorable prognosis of cervical squamous cell carcinoma subsequent to definitive chemoradiation therapy. *Oncol Lett*. 2016 Nov; 12 (5): 3066–3074. doi: 10.3892/ol.2016.5054.
47. Peng J, Hou F, Feng J, Xu S.X., Meng X.Y. Long non-coding RNA BCYRN1 promotes the proliferation and metastasis of cervical cancer via targeting microRNA-138 in vitro and in vivo. *Oncol Lett*. 2018 Apr; 15 (4): 5809–5818. doi: 10.3892/ol.2018.8015.
48. Zhang S, Zhang G, Liu J. Long noncoding RNA PVT1 promotes cervical cancer progression through epigenetically silencing miR-200b. *APMIS*. 2016 Aug; 124 (8): 649–58. doi: 10.1111/apm.12555.
49. Eoh K.J., Paek J., Kim S.W., Kim H.J., Lee H.Y., Lee S.K., Kim Y.T. Long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator (SRA), induces tumor proliferation and invasion through the NOTCH pathway in cervical cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017 Dec; 38 (6): 3481–3488. doi: 10.3892/or.2017.6023.
50. Liu S, Song L, Yao H, Zhang L, Xu D, Gao F, Li Q. MiR-375 Is Epigenetically Downregulated by HPV-16 E6 Mediated DNMT1 Up-regulation and Modulates EMT of Cervical Cancer Cells by Suppressing lncRNA MALAT1. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0163460. doi: 10.1371/journal.pone.0163460.
51. Zhu H, Chen X, Hu Y, Shi Z, Zhou Q, Zheng J, Wang Y. Long non-coding RNA expression profile in cervical cancer tissues. *Oncol Lett*. 2017 Aug; 14 (2): 1379–1386. doi: 10.3892/ol.2017.6319.
52. López A, López J. Multistep Model of Cervical Cancer: Participation of miRNAs and Coding Genes. *Int J Mol Sci*. 2014 Sep; 15 (9): 15700–15733. doi: 10.3390/ijms150915700.
53. Архангельская П.А., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Самсонов Р.Б., Иванов М.К., Малек А.В. МикроРНК, ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (4): 88–97. [Arkhangelskaya P.A., Bakhidze E.V., Berlev I.V., Samsonov R.B., Ivanov M.K., Malek A.V. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: molecular aspects and prospects of clinical application. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (4): 88–97. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97.
54. Dai S, Lu Y, Long Y, Lai Y, Du P, Ding N, Yao D. Prognostic value of microRNAs in cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7 (23): 35369–78. doi: 10.18632/oncotarget.9294.
55. Gilabert-Estelles J, Braza-Boils A, Ramon L.A., Zorio E, Medina P, Espana F, Estelles A. Role of microRNAs in gynecological pathology. *Curr Med Chem*. 2012; 19 (15): 2406–2413. doi: 10.2174/092986712800269362.
56. Díaz-González S, Deas J, Benítez-Boijseauneau O, Gómez-Cerón C, Bermúdez-Morales V, Rodríguez-Dorantes M, Pérez-Plasencia C, Peralta-Zaragoza O. Utility of MicroRNAs and siRNAs in Cervical Carcinogenesis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 374924. doi: 10.1155/2015/374924.
57. Servín-González L.S., Granados-López A.J., López J.A. Families of microRNAs Expressed in Clusters Regulate Cell Signaling in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 5; 16 (6): 12773–90. doi: 10.3390/ijms160612773.
58. Hogger A, Schilling D, Bastian S, Sponagel J, Kuryshev V, Sültmann H, Scheffner M, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. Dependence of intracellular and exosomal microRNAs on viral E6/E7 oncogene expression in HPV-positive tumor cells. *PLoS Pathog*. 2015 Mar 11; 11 (3): e1004712. doi: 10.1371/journal.ppat.1004712.
59. Tseng C.J., Pao C.C., Lin J.D., Soong Y.K., Hong J.H., Hsueh S. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 mRNA in peripheral blood of advanced cervical cancer patients and its association with prognosis. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (5): 1391–1396. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1391.
60. Gilabert-Estelles J, Braza-Boils A, Ramon L.A., Zorio E, Medina P, Espana F, Estelles A. Role of microRNAs in gynecological pathology. *Curr Med Chem*. 2012; 19 (15): 2406–2413. doi: 10.2174/092986712800269362.
61. He Y, Lin J, Ding Y, Liu G, Luo Y, Huang M, Xu C, Kim T, Etheridge A, Lin M, Kong D, Wang K. A systematic study on dysregulated microRNAs in cervical cancer development. *Int J Cancer*. 2016 Mar 15; 138 (6): 1312–27. doi: 10.1002/ijc.29618.
62. Yunusova N.V., Tamkovich S.N., Stakheeva M.N., Grigor'eva A.A., Somov A.K., Tugutova E.A., Kolomiets L.A., Molchanov S.V., Afanas'ev S.G., Kakurina G.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. The characterization of exosomes from biological fluids of patients with different types of cancer. *Physics of cancer: Interdisciplinary problems and clinical applications: Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications (PC IPCA'17)*. Book series: AIP Conference Proceedings. Tomsk, 2017; 1882: 020080-1–020080-4. [Электронный ресурс].
63. Balduzuela M.M., Ferguson Bennit H.R., Gonda A., Diaz Osterman C.J., Hibma A., Khan S., Wall N.R. Exosomes Secreted from Human Cancer Cell Lines Contain Inhibitors of Apoptosis (IAP). *Cancer Microenviron*. 2015; 8: 65–73. doi: 10.1007/s12307-015-0167-9.
64. Guenat D., Hermetet F, Prétet J, Mougin C. Exosomes and Other Extracellular Vesicles in HPV Transmission and Carcinogenesis Viruses. 2017 Aug; 9 (8): 211. doi: 10.3390/v9080211.
65. Fang F, Huang B, Sun S, Xiao M, Guo J, Yi X, Cai J, Wang Z. MiR-27a inhibits cervical adenocarcinoma progression by downregulating the TGF-βRI signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2018 Mar; 9 (3): 395. doi: 10.1038/s41419-018-0431-2.
66. Liu J, Sun H, Wang X, Yu Q, Li S, Yu X, Gong W. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer. *Int J Mol Sci*. 2014; 15: 758–773. doi: 10.3390/ijms15010758.
67. Ren G, Wang Y, Yuan S, Wang B. Dendritic cells loaded with HeLa-derived exosomes simulate an antitumor immune response. *Oncol Lett*. 2018 May; 15 (5): 6636–6640. doi: 10.3892/ol.2018.8126.
68. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.А., Петрова Т.Ю., Улейская Г.И., Щёкина Л.А., Семёнова А.И., Михайличенко Т.Д., Телетаева Г.М., Жабина А.С., Волков Н.В., Комаров Ю.И. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных с меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (2): 212–221. [Baldueva I.A., Novik A.V., Moiseenko V.M., Nehaeva T.L., Danilova A.B., Danilov A.O., Protsenko S.A., Petrova T. Yu., Uleyskaya G.I., Schekina L.A., Semenova A.I., Mihaylichenko T.D., Teletaeva G.M., Zhabina A.S., Volkov N.V., Komarov Yu. I. The results of second-phase clinical trial of autologous dendritic cells vaccine with immunologic adjuvant in cutaneous melanoma patients. *Problems in Oncology*. 2012; 58 (2): 212–21. (in Russian)].

Поступила/Received 14.09.17
Принята в печать/Accepted 15.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каюкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чита, Россия). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. SPIN-код: 1066-9708. ORCID: 0000-0001-5231-9273. Researcher ID (WOS): Q-6603-2017. Author ID (Scopus): 26665522800.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор объявляет, что у нее нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Kayukova, MD, PhD, Head of Oncology Department, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5231-9273. Researcher ID (WOS): Q-6603-2017. Author ID (Scopus): 26665522800.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The author declare that che have no conflict of interest.