

Для цитирования: Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Каюкова Т.В., Хышиктеев Б.С. Патогенетические и корреляционные взаимосвязи между уровнем короткоцепочечных жирных кислот и характером биологических процессов в клетках экзоцервикса в процессе канцерогенеза. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 32–37. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-32-37.

For citation: Kayukova E. V., Belokrinitskaya T. E., Kayukova T. V., Khyshiktuev B. S. Pathogenic and correlative relationship between the level of short-chain fatty acids and the intensity of biological process in cervical cancer cells during cancerogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 32–37. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-32-37.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ КОРТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ХАРАКТЕРОМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ЭКЗОЦЕРВИКСА В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Е.В. Каюкова¹, Т.Е. Белокриницкая¹, Т.В. Каюкова¹, Б.С. Хышиктеев²

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия¹
672000, г. Чита, ул. Горького, 39А. E-mail: elena_pochta22@mail.ru¹

ООО «Медиком», г. Москва, Россия. E-mail: apexmed@apexmed.ru²
129366, г. Москва, пр. Мира, 150. E-mail: apexmed@apexmed.ru²

Аннотация

Введение. Изменение спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) является одним из звеньев канцерогенеза. **Цель исследования:** используя ранее полученные нами данные о составе КЖК, параметрах пролиферативной активности, апоптоза и кинетики фаз клеточного цикла экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации, провести корреляционный анализ между этими показателями. **Результаты.** Вероятнее всего, КЖК обладают антиканцерогенным действием, реализуя его через следующие эффекты: антипролиферативный, проапоптотический, а также модулирующее влияние на фазы клеточного цикла. **Заключение.** Наличие большого количества корреляционных взаимосвязей между уровнем КЖК и параметрами апоптоза, некроза, фазами клеточного цикла указывает на их тесное патогенетическое участие в процессах цервикального онкогенеза.

Ключевые слова: рак шейки матки, короткоцепочечные жирные кислоты, апоптоз, пролиферативная активность клеток, канцерогенез.

Альтерация липидного гомеостаза является одним из проявлений метаболического перепрограммирования опухолевой клетки [1]. Имеется большое количество публикаций, посвященных изучению модификации состава высших жирных кислот мембран клеток при разных онкологических заболеваниях [2–4]. Появляются научные данные об участии короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в процессе канцерогенеза, при этом последние в основном рассматриваются как продукт жизнедеятельности микроорганизмов [5, 6]. Крайне малочисленны и противоречивы сведения, касающиеся особенностей метаболизма и патогенетической роли КЖК у больных злокачественными новообразованиями [7–9].

Цель исследования – провести корреляционный анализ полученных нами ранее величин спектра КЖК клеток плоского цервикального эпителия, с одной стороны, и параметров пролиферативной активности, апоптоза и кинетики фаз клеточного

цикла клеток экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации – с другой.

Материал и методы

В работе были использованы полученные нами ранее лабораторные данные [7, 10]. В качестве образцов для исследования служили фрагменты шейки матки, полученные путем прицельной ножевой биопсии или в ходе проведения оперативного пособия. Одновременно проводился их морфологический контроль. В соответствии с данными гистологического исследования было выделено 2 сопоставимые клинические группы:

– I клиническая группа – 32 больных с предраковыми заболеваниями шейки матки: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени, средний возраст которых составил $38 \pm 8,26$ года;

– II клиническую группу составили 45 пациенток с впервые выявленными инвазивными формами плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) Ia–Ib стадии аналогичного возраста.

В каждой группе выделены 2 фрагмента исследования: А – локус злокачественной трансформации или предопухоловое поражение шейки матки; Б – интактная ткань без признаков злокачественного роста и предраковых изменений.

Образцы контрольной группы были взяты у 25 гинекологически здоровых женщин-добровольцев, средний возраст – 34,5 ± 6,5 года, ознакомленных с дизайном исследования и давших информированное согласие на участие. Выполнялся морфологический контроль биоптатов.

Для получения клеточной суспензии кусочки биоптата измельчали и гомогенизировали в гомогенизаторе Gentle MACS Dissociator (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) с пробирками С типа и с использованием набора реагентов Tumor Dissociation Kit (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Затем суспензию клеток фильтровали через капроновый фильтр с размером ячеек 30 мкм. Полученные клетки отмывали в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % телочьей сыворотки и стандартного набора антибиотиков.

Исследование состава КЖК в отмытой суспензии клеток проводили по методике М.Д. Ардатской (2004). Регистрацию апоптоза, фаз клеточного цикла в выделенных клетках осуществляли с помощью проточной цитофлуориметрии FC500 с использованием набора реагентов Annexin V Kit.

Расшифровка обозначений: спектр короткоцепочечных жирных кислот: C_{3:0} – пропионовая, C_{4:0} – масляная, isoC_{4:0} – изомасляная, C_{5:0} – валериановая, C_{6:0} – капроновая кислоты; пролиферативная активность, апоптотическая реактивность, некротический потенциал клеток: CD45 (–), Ki67 (+) эпителиальные, пролиферирующие клетки; CD45–, Ki67+, A+ клетки, находящиеся в раннем

апоптозе; CD45–, Ki67+, A+, P+ клетки, находящиеся в позднем апоптозе; CD45–, Ki67+, P+ клетки, находящиеся в стадии некроза; для оценки кинетики клеточного цикла изучали следующие параметры соответственно его фазам: SubG0 (%) клетки, G0–G1 (%) клетки, S (%) клетки, G2–M (%) клетки.

Для выявления патогенетических и корреляционных взаимосвязей между изучаемыми параметрами производился корреляционный анализ изучаемых величин с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Результаты корреляционного анализа представлены в виде схем (за исключением табл. 1), на которых отражены только статистически значимые зависимости. Все остальные выявленные нами корреляции не показаны, чтобы не перегружать текст лишней информацией. При оценке изучаемых взаимосвязей в здоровых клетках экзоцервикса (контрольная группа) выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы между уровнем iC_{4:0} (r=0,5; p<0,05), C_{5:0} (r=0,5; p<0,05) и пулом клеток, находящихся в фазе G0–G1 клеточного цикла (рис. 1). Кроме того, установлена обратная взаимосвязь (r от –0,71 до –0,78; p≤0,003) между концентрацией всех КЖК и долей клеток в фазе G2–M.

Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми параметрами в I группе выявил множество статистически значимых связей (табл. 1). Так, в IA группе установлена тесная прямая зависимость между концентрацией C_{3:0}, iC_{4:0}, C_{5:0}, C_{6:0} и пулом клеток, находящихся в фазе SubG0, G1, S (r от 0,75 до 0,84; p≤0,001).

Таблица 1

Коэффициент корреляции Спирмена между величинами КЖК, пролиферативной активностью, апоптотической реактивностью, некротическим потенциалом, параметрами клеточного цикла в очаге диспластической трансформации (IA группа)

Параметры	C _{3:0}	C _{4:0}	iC _{4:0}	C _{5:0}	C _{6:0}
CD45-, Ki67+	0,84 p<0,001	0,62 p=0,011	0,75 p<0,001	0,82 p<0,001	0,85 p<0,001
CD45-, Ki67+,A+	0,85 p<0,001	0,62 p=0,011	0,82 p<0,001	0,84 p<0,001	0,82 p<0,001
CD45-, Ki67+, A+PI+	0,85 p<0,001	0,62 p=0,011	0,94 p<0,001	0,85 p<0,001	0,83 p<0,001
CD45-, Ki67+, PI+	0,83 p<0,001	0,62 p=0,011	0,86 p<0,001	0,85 p<0,001	0,81 p<0,001
SubG0	0,85 p<0,001	0,62 p=0,011	0,82 p<0,001	0,78 p<0,001	0,84 p<0,001
G1	0,84 p<0,001	0,62 p=0,011	0,75 p<0,001	0,84 p<0,001	0,89 p<0,001
S	0,83 p<0,001	0,62 p=0,011	0,88 p<0,001	0,87 p<0,001	0,84 p<0,001
G2-M	-0,51 p=0,04	0,62 p=0,011	-0,51 p=0,04	-0,51 p=0,04	-0,51 p=0,04

	G0-G1	G2-M
C _{3.0}		-0.77 (p=0.001)
C _{4.0}		-0.71 (p=0.003)
iC _{4.0}	0.5 (p<0.05)	-0.78 (p=0.001)
C _{5.0}	0.5 (p<0.05)	-0.78 (p=0.001)
C _{6.0}		-0.71 (p=0.003)

Рис. 1. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК и параметрами клеточного цикла в клетках шейки матки контрольной группы

	CD45-, Ki-67+	SubG0	S
C _{3.0}	0.86 (p<0.001)	0.86 (p<0.001)	0.86 (p<0.001)
C _{4.0}	0.88 (p<0.001)	0.82 (p<0.001)	0.96 (p<0.001)
iC _{4.0}	0.82 (p<0.001)	0.86 (p<0.001)	0.82 (p<0.001)
C _{5.0}	0.86 (p<0.001)	0.88 (p<0.001)	0.80 (p<0.001)
C _{6.0}	0.86 (p<0.001)	0.88 (p<0.001)	0.86 (p<0.001)

Рис. 2. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК, пролиферативной активностью, параметрами клеточного цикла в парадиспластических клетках шейки матки (IB группа)

	CD45-, Ki-67+, A+, PI+	G2-M
C _{3.0}	-0.65 (p=0.004)	0.51 (p=0.032)
C _{4.0}	-0.65 (p=0.004)	0.51 (p=0.032)
iC _{4.0}	-0.70 (p=0.002)	0.62 (p=0.007)
C _{5.0}	-0.70 (p=0.002)	0.62 (p=0.007)
C _{6.0}	-0.70 (p=0.002)	0.62 (p=0.007)

Рис. 3. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК, апоптотической реактивностью, параметрами клеточного цикла в малигнизированных клетках шейки матки (IIA группа)

Аналогичные взаимосвязи были выявлены и для C_{4.0}; однако их сила была немного слабее (r=0,62; p=0,011). Кроме того, зарегистрирована прямая корреляционная зависимость между уровнем КЖК и пролиферативной, апоптотической способностью клеток цервикального эпителия в I группе (r от 0,62 до 0,85; p≤0,011).

Оценивая взаимосвязи изучаемых параметров в IB группе, мы обнаружили сильную прямую корреляционную зависимость между концентрациями КЖК и пролиферативным потенциалом клеток (r от 0,82 до 0,88; p<0,001), а также долей клеток, находящихся в фазе SubG0 (r от 0,82 до 0,88; p<0,001) и синтетической фазе (r от 0,80 до 0,96; p<0,001) (рис. 2).

В очаге цервикального рака статистически значимая взаимосвязь средней силы выявлена между концентрацией всех КЖК и пулом клеток, находящихся в стадии позднего апоптоза, при этом установленная зависимость носила обратный характер (r от -0,65 до -0,70; p≤0,004) (рис. 3). Кроме того, в данных клетках зарегистрирована прямая зависимость средней силы между короткоцепочечными аналогами и долей клеток, находящихся в фазе G2-M клеточного цикла (r от 0,51 до 0,62; p≤0,032).

Во IIB группе корреляционные взаимосвязи между величинами КЖК, параметрами апоптоза и клеточного цикла были иные (рис. 4). Обратная сильная зависимость зарегистрирована между пулом iC_{4.0} (r=-0,75; p<0,001), C_{5.0} (r=-0,75; p<0,001), C_{6.0} (r=-0,75; p<0,001) и уровнем CD45 негативных клеток, экспрессирующих маркер Ki67. Аналогичные корреляции наблюдались между всеми представителями КЖК и количеством некротических клеток (r=-0,8; p<0,001), а также G2-M-клеток (r=-0,6; p=0,009). Пул G0-G1 клеток находился в прямой сильной зависимости от концентрации iC_{4.0} (r=0,72; p<0,001), C_{5.0} (r=0,72; p<0,001), C_{6.0} (r=0,72; p<0,001).

Обсуждение

На основе анализа выявленных корреляционных взаимоотношений между пролиферативной активностью, параметрами апоптоза, клеточного цикла и пулом короткоцепочечных жирных кислот в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации можно сделать заключение об их тесном взаимодействии в процессе малигнизации цервикального эпителия. Основываясь на сведениях современной литературы и результатах собственных исследований, мы полагаем, что КЖК обладают антиканцерогенным действием, реализуя его через следующие эффекты: во-первых, антипролиферативный, проявляющийся наличием отрицательных взаимосвязей между концентрациями КЖК, с одной стороны, и пулом CD45 негативных клеток, экспрессирующих Ki67 (IIB группа – -0,75; p<0,001), долей G2-M клеток (IA

	CD45-, Ki-67+	CD45-, Ki-67+, PI+	G0-G1	G2-M
iC _{4,0}	-0,75 (p<0,001)	-0,8 (p<0,001)	0,72 (p<0,001)	-0,60 (p=0,009)
C _{5,0}	-0,75 (p<0,001)	-0,8 (p<0,001)	0,72 (p<0,001)	-0,60 (p=0,009)
C _{6,0}	-0,75 (p<0,001)	-0,8 (p<0,001)	0,72 (p<0,001)	-0,60 (p=0,009)

Рис. 4. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК, пролиферативной активностью, некротическим потенциалом, параметрами клеточного цикла в паранеопластических клетках шейки матки (IIB группа)

группа – $-0,51$; $p < 0,05$; IIB группа – $-0,6$; $p = 0,009$ и контроль – от $-0,71$ до $-0,78$, $p < 0,05$ – с другой. Наличие положительных корреляций уровня бутирата с долей пролиферирующих клеток ($0,62$, $p = 0,011$) и G2-M клеток ($0,62$, $p = 0,011$) в I группе, вероятнее, следует считать «парадоксальным» эффектом последних, что нашло свое отражение и в литературных источниках. Показано, что бутират стимулирует физиологическую пролиферацию в криптах толстой кишки, в то время как в локусе аденокарциномы его эффект противоположный [8, 11]. Выявление прямых взаимосвязей между величиной КЖК и G2-M клетками в локусе рака (r от $0,51$ до $0,62$; $p < 0,05$), вероятно, следует рассматривать как участие первых в формировании G2-M клеточного блока [4].

Во-вторых, КЖК проявляют проапоптотический эффект, что ярко визуализируется в IA группе, где обнаружена сильная связь последних с клетками, находящимися в разных стадиях апоптоза. Кроме того, КЖК оказывают модулирующее влияние на фазы клеточного цикла, что установлено в каждой исследуемой группе.

Выявленные механизмы действия КЖК на клетки цервикального эпителия при предопухоловой трансформации и малигнизации отражают их степень участия в опухолевом процессе. Известно, что КЖК являются ингибиторами гистоновых деацетилаз и способны изменять экспрессию некоторых генов, влияя на процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза и некроза. Так, установлено, что КЖК возбуждают работу транскриптора *p21waf1*, ингибирующего циклинзависимую киназу *CIP1*, что нарушает нормальное прохождение клетки по циклу и приводит к ее остановке в фазе G1 [12]. Кроме того, они увеличивают уровень *p27kip1*, супрессорного белка, предотвращающего активацию киназы *cdk4*, что останавливает жизнедеятельность клетки в фазе G0 или ранней фазе G1 [8].

КЖК повышают экспрессию «рецепторов смерти» – DR4 и DR5, индуцирующих TRAIL-

опосредованный апоптоз (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз) [13, 14]. КЖК способны подавлять синтез антиапоптотических белков – Bcl-2, Bcl-x; c-FLIP, а также стимулируют выброс цитохрома, что в конечном итоге активирует апоптоз в клетках [8].

B.R. Han et al. [8] приводят данные о стимуляции апоптоза в культуре клеток РШМ под действием представителя короткоцепочечных аналогов – вальпроата. Следует отметить, что механизмы *C_{5,0}* действия, за счет которых реализуется его проапоптотическое действие, разнообразны. Установлено, что под влиянием пентановой кислоты в клетках повышается активность каспаз 3, -8, -9. Кроме того, *C_{5,0}* ингибирует PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) – ферменты, участвующие в репарации поврежденной ДНК и ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. Пентаноат изменяет трансмембранный потенциал митохондрий, потенцируя проапоптотический механизм.

Обобщая полученные данные, можно сделать заключение, что в условиях дефицита КЖК в клетках экзоцервикса как при предраковых состояниях, так и при малигнизации цервикального эпителия антиканцерогенный эффект КЖК минимален, что приводит к дестабилизации фаз клеточного цикла, повышению пролиферативного потенциала, изменению апоптотической реактивности клеток.

Заключение

Таким образом, наличие большого количества корреляционных взаимосвязей между уровнем КЖК и параметрами апоптоза, некроза, фазами клеточного цикла указывает на их тесное патогенетическое участие в процессах цервикального онкогенеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (договор № 14.W01.18.6143-МК от 17.01.18).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюкова Е.В., Терешков П.П. Изменение состава короткоцепочечных жирных кислот в клетках шейки матки при тяжелой дисплазии и злокачественной трансформации. Современные проблемы науки и образования. 2015; 21. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18999> (дата обращения: 06.01.2017).

2. Каюкова Е.В. Проллиферативная активность и апоптотическая реактивность клеток шейки матки при предраковых состояниях и неоплазии шейки матки. Врач-аспирант. 2015; 2.1 (69): 117–124.

3. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток. Вестник ВГМУ. 2013; 12 (2): 6–18.

4. Хышиктюев Б.С., Каюкова Е.В., Каюков В.А., Терешков П.П. Спектр высших жирных кислот опухолевой ткани при раке шейки матки с различной степенью дифференцировки. Сибирский онкологический журнал. 2013; 1 (55): 47–51.

5. Alrawi S.J., Schiff M., Carroll R.E., Dayton M., Gibbs J.F., Kulavlat M., Tan D., Berman K., Stoler D.L., Anderson G.R. Aberrant crypt foci. *Anticancer Res.* 2006; 26: 107–119.

6. Al-Yacoub N., Fecker L.F., Möbs M., Plötz M., Braun F.K., Sterry W., Eberle J. Apoptosis induction by SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells is related to downregulation of c-FLIP and enhanced TRAIL signaling. *J Invest Dermatol.* 2012 Sep; 132 (9): 2263–74. doi: 10.1038/jid.2012.125.

7. Baumann J., Sevinsky C., Conklin D.S. Lipid biology of breast cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct; 1831(10): 1509–17.

8. Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 28; 17 (12): 1519–28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.

9. Chen Y.X., Fang J.Y., Lu J., Qiu D.K. Regulation of histone acetylation on the expression of cell cycle-associated genes in human colon cancer cell lines. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004 Feb 17; 84 (4): 312–7.

10. Cox M.A., Jackson J., Stanton M., Rojas-Triana A., Bober L., Lavery M., Yang X., Zhu F., Liu J., Wang S., Monsma F., Vassileva G., Maguire M., Gustafson E., Bayne M., Chou C.C., Lundell D., Jenh C.H. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol.* 2009 Nov 28; 15 (44): 5549–57.

11. Das U.N., Madhavi N. Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro. *Lipids Health Dis.* 2011 Sep 14; 10: 159. doi: 10.1186/1476-511X-10-159.

12. Han B.R., You B.R., Park W.H. Valproic acid inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via caspase-dependent apoptosis. *Oncol Rep.* 2013 Dec; 30(6): 2999–3005. doi: 10.3892/or.2013.2747.

13. Steliou K., Boosalis M.S., Perrine S.P., Sangerman J., Faller D.V. Butyrate histone deacetylase inhibitors. *Biores Open Access.* 2012 Aug; 1 (4): 192–8. doi: 10.1089/biores.2012.0223.

14. Venza I., Visalli M., Oteri R., Teti D., Venza M. Class I-specific histone deacetylase inhibitor MS-275 overrides TRAIL-resistance in melanoma cells by downregulating c-FLIP. *Int Immunopharmacol.* 2014 Aug; 21 (2): 439–46. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.024.

Поступила 29.01.17
Принята в печать 24.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каюкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. AuthorID: 818313.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: zoag75@mail.ru. SPIN-код: 7823-5179.

Каюкова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: inet2005@list.ru. AuthorID: 769200.

Хышиктюев Баир Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, зам. генерального директора по инновациям, ООО «Медиком» (г. Москва, Россия). E-mail: apexmed@apexmed.ru. SPIN-код: 8572-4313.

PATHOGENIC AND CORRELATIVE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF SHORT-CHAIN FATTY ACIDS AND THE INTENSITY OF BIOLOGICAL PROCESS IN CERVICAL CANCER CELLS DURING CANCEROGENESIS

E.V. Kayukova¹, T.E. Belokrinitskaya¹, T.V. Kayukova¹, B.S. Khyshiktuev²

Chita State Medical Academy, Chita, Russia¹
39A, Gorkogo Str., 672000-Chita. E-mail: elena_pochta22@mail.ru¹
Medicom LLC, Moscow, Russia²
150, Mira Prospect, 129366-Moscow, Russia. E-mail: apexmed@apexmed.ru²

Abstract

Background. The change in the spectrum of short-chain fatty acids (SCFA) is known to be one of the links of carcinogenesis. **The aim of study** was to assess the correlation between the levels of cell proliferation, apoptosis, cell cycle kinetics and the spectrum of short-chain fatty acids in cervical dysplasia and cancer cells. **Methods.** To analyze the association between the variables, the Spearman's rank correlation was used. **Results.** The SCFA is likely to have anti-proliferative, pro-apoptotic, and modulatory effects on the cell cycle phase. **Conclusion.** Correlations between the level of SCFA and parameters of apoptosis, necrosis, and cell cycle phases indicates their pathogenetic participation in the cervical carcinogenesis.

Key words: cervical cancer, short chain fatty acids, apoptosis, proliferation, cancerogenesis

REFERENCES

1. *Kayukova E.V., Tereshkov P.P.* The short chain fatty acid spectrum of cervical dysplasia and cancer cells. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 2–1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18999> (дата обращения: 06.01.2017). [in Russian]
2. *Kayukova E.V.* Cell proliferation, apoptosis and cell cycle of cervical dysplasia and cancer cell. *Physician-Postgraduate*. 2015; 2.1 (69): 117–124. [in Russian]
3. *Kulicov V.A., Beliaeva L.E.* Metabolic reprogramming cancer cells. *Newsletter of VG MU*. 2013; 12 (2): 6–18. [in Russian]
4. *Khyshiktuev B.S., Kayukova E.V., Kayukov V.A., Tereshkov P.P.* The spectrum of higher fatty acids tumor tissue of cervical cancer with varying degrees of differentiation. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 1 (55): 47–51. [in Russian]
5. *Alrawi S.J., Schiff M., Carroll R.E., Dayton M., Gibbs J.F., Kulavlat M., Tan D., Berman K., Stoler D.L., Anderson G.R.* Aberrant crypt foci. *Anticancer Res*. 2006; 26: 107–119.
6. *Al-Yacoub N., Fecker L.F., Möbs M., Plötz M., Braun F.K., Sterry W., Eberle J.* Apoptosis induction by SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells is related to downregulation of c-FLIP and enhanced TRAIL signaling. *J Invest Dermatol*. 2012 Sep; 132 (9): 2263–74. doi: 10.1038/jid.2012.125.
7. *Baumann J., Sevinsky C., Conklin D.S.* Lipid biology of breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct; 1831(10): 1509–17.
8. *Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 28; 17 (12): 1519–28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.
9. *Chen Y.X., Fang J.Y., Lu J., Qiu D.K.* Regulation of histone acetylation on the expression of cell cycle-associated genes in human colon cancer cell lines. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004 Feb 17; 84 (4): 312–7.
10. *Cox M.A., Jackson J., Stanton M., Rojas-Triana A., Bober L., Lavery M., Yang X., Zhu F., Liu J., Wang S., Monsma F., Vassileva G., Maguire M., Gustafson E., Bayne M., Chou C.C., Lundell D., Jenh C.H.* Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28; 15 (44): 5549–57.
11. *Das U.N., Madhavi N.* Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro. *Lipids Health Dis*. 2011 Sep 14; 10: 159. doi: 10.1186/1476-511X-10-159.
12. *Han B.R., You B.R., Park W.H.* Valproic acid inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via caspase-dependent apoptosis. *Oncol Rep*. 2013 Dec; 30(6): 2999–3005. doi: 10.3892/or.2013.2747.
13. *Steliou K., Boosalis M.S., Perrine S.P., Sangerman J., Faller D.V.* Butyrate histone deacetylase inhibitors. *Biores Open Access*. 2012 Aug; 1 (4): 192–8. doi: 10.1089/biores.2012.0223.
14. *Venza I., Visalli M., Oteri R., Teti D., Venza M.* Class I-specific histone deacetylase inhibitor MS-275 overrides TRAIL-resistance in melanoma cells by downregulating c-FLIP. *Int Immunopharmacol*. 2014 Aug; 21 (2): 439–46. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.024.

Received 29.01.17

Accepted 24.01.18

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Kayukova, MD, PhD, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Oncology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. AuthorID: 818313.

Tatyana E. Belokrinitskaya, MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: zoag75@mail.ru. SPIN-code: 7823-5179.

Tatyana V. Kayukova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Oncology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: inet2005@list.ru. AuthorID: 769200.

Bair S. Khyshiktuev, MD, DSc, Professor, Deputy General Director for Innovations, Medicom LLC (Moscow, Russia). E-mail: apexmed@apexmed.ru. SPIN-code: 8572-4313.

The study was carried out with financial support of Russian Federation President Council on Grants for governmental support for young Russian scientists MK-6143.2018.7 (agreement No. 14.W01.18.6143-MK of 17.01.18).