

УДК 618.146-006.6-07

*Р.В.Сенютович, Н.В.Зелінська, В.П.Унгурян***МАРКЕРИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Представлений огляд зарубіжних робіт щодо дослідження різних онкомаркерів раку шийки матки. На даний час маркери шийки матки вивчаються на основі біофізичних, гістохімічних, біохімічних та

цитохімічних методів, які є перспективними і потребують подальшого вивчення.

**Ключові слова:** рак, шийка матки, маркер.

Одним із напрямів сучасної онкології є вивчення різних біохімічних речовин, генів, імунних показників у зв'язку з наявністю або відсутністю хвороби та її перебігом (маркери раку). Основне застосування онкомаркерів у клінічній діагностиці – моніторинг перебігу захворювання й ефективності проведеного лікування, променевої, хіміо- і гормонотерапії, хірургічного лікування, призначення, за необхідності, іншої схеми терапії, отримання прогностичної інформації. Рівні пухлинних маркерів враховують також при вирішенні питань про завершення чи продовження консервативної терапії хворих. На жаль, до нині не охарактеризований ні один пухлинний маркер, який володіє 100% специфічністю по відношенню до будь-якого органа.

Знайомство з цими даними необхідне кожному онкологу – науковцю, метою роботи якого є покращання діагностики, ефективності лікування та спостереження за станом пацієнтів із патологією шийки матки.

У даній роботі представлений опис 32 статей, реферати яких наявні на сайті PubMed.

Von Eggeling et al. [14] досліджували ДНК-чип технології, як найцікавіші геномні інструменти, які розроблені протягом останніх кількох років. Очевидним є те, що знання послідовності гена або кількості експресії генів не є достатнім для прогнозування біологічної природи і функції білка. Це може бути особливо важливим у дослідженні раку, де пост-трансляційна модифікація білків може сприяти саме цьому захворюванню. Для вирішення цієї проблеми, розроблені кілька протеомних інструментів. У даний час найбільш широко використовується протеомний інструмент – це двовимірний гель-електрофорез білків (2-DE), який може відображати модель експресії білка з високим ступенем дозволу. Як альтернатива 2-DE, попередні дослідження з використанням нової техніки використані для створення моделей експресії білка з цілих екстрактів тканини. Гігантська лазерна десорбція / іонізація (SELDI) дозволяє зберегти білки на твердій фазі хроматографічної поверхні (ProteinChip Array), з точною реєстрацією збереженого білка за часом прольоту-мас-спектрометрії (TOF-MS). Використовуючи цю систему, проаналізували вісім випадків нирково-клітинної карциноми (RCC), включаючи нормальну, периферичну та центральну локалізацію пухлини тканини, а також чотири

мікродисекції випадків цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) та три мікродисекції випадків раку шийки матки. Диференційно виражені білки виявлені шляхом порівняння моделей експресії білка, які створені за допомогою основної SELDI TOF-MS пухлинної тканини з нормальною та пухлинною тканиною, відповідно. Застосовуючи цю швидку і потужну технологію ProteinChip стає можливим досліджувати складні зміни на рівні білка в раковому новоутворенні, пов'язаних із розвитком пухлини і її ростом.

Haugland et al. [9] вивчали відношення між гіпоксія-індукованим фактором 1 (ГІФ), пухлинною оксигенацією та клінічною кореляцією у хворих на місцево-поширений рак шийки матки. Результати показують, що експресія ГІФ-1 альфа може являти собою корисний біологічний маркер при пухлинній гіпоксії і раку шийки матки.

Метою роботи Lee et al. [10] стало дослідження оцінки експресії судинного ендотеліального фактору росту в аденокарциномі шийки матки і його кореляції з клінічно патологічними особливостями, ангиогенезом та експресією p53 та C-erbB-2 протеїнів. Пухлини, які виражають VEGF, мали значно вищу ЩМС, ніж ті, які не виражають VEGF ( $P < 0,05$ ). VEGF експресія істотно пов'язана з C-erbB-2 експресією білка ( $P < 0,05$ ). Просторовий розподіл VEGF експресії та з C-erbB-2 експресії схожі в пухлинних тканинах. В аналізі стадія ( $p = 0,0250$ ), інвазія лімфоваскулярного простору ( $p = 0,0156$ ) та ЩМС ( $p = 0,0360$ ) асоційовані зі скороченням виживання. Висновок: VEGF експресія відіграє важливу роль у сприянні ангиогенезу в аденокарциномі шийки матки і C-ErbB-2, швидше за все, брали участь у до регуляції експресії.

Метою дослідження Lenczewski et al. [21] стала оцінка ангиогенезу, як незалежного прогностичного фактору та для визначення співвідношення щільності мікросудин (ЩМС) з метастазами в лімфатичні вузли, та виживаності в 73 жінок, прооперованих з приводу інвазивної плоскоклітинної карциноми шийки матки в клінічній стадії 1a та 2a (FIGO). У ході дослідження відмінності виявлені шляхом порівняння ЩМС між двома групами. П'ятирічне виживання в пацієнтів із високою щільністю мікросудин значно нижче ніж у людей з низькою ЩМС ( $p < 0,003$ ). Кореляція виявлена між інтенсивністю ангиогенезу та судинною участю, а також частотою метаста-

зів у лімфатичні вузли. Таким чином, тканинна експресія CD34 у плоскоклітинному раку є вагомим прогностичним показником.

Widschwendter et al. [12] досліджували корисність сироватки ВПЛ ДНК як маркер пухлини шийки матки у хворих на рак. Сироватка ВПЛ ДНК, швидше за все, відображає біологічну активність пухлини. Результати показують, що сироватка ВПЛ ДНК може бути корисним додатковим методом для раннього виявлення рецидивів у хворих на рак шийки матки.

У своїй праці Molina et al. [22] дослідили, що збільшення попереднього рівня карциномбріонального антигену (КЕА) вказує на параметріальне вторгнення з імовірністю 82 %. Багатовимірний аналіз показав, що параметріальне вторгнення, вік, розмір пухлини і КЕА були незалежними прогностичними чинниками. Отже, КЕА ПКР цінні маркери пухлини раку шийки матки з відомими прогностичними факторами (параметріальне вторгнення, лімфовузли).

Balachandra et al. [20] досліджували чутливість та специфічність системи «білок чіп» для серодіагностики багатьох пухлинних маркерів десяти типів раку і зрозуміли можливість клінічного застосування цього «білка чіпа» для Тайського населення. Значення одночасного вимірювання декількох маркерів пухлин із використанням «білка чіпа» для скринінгу раку полягало в більш високій чутливості в порівнянні з використанням одного пухлинного маркера для кожного типу раку. Отже, «білок чіп» може бути корисним як при масовому скринінгу раку під час оглядів, так і для визначення наступного метастазування у хворих на рак.

Метою досліджень Bender et al. [24] було вивчення прогностичного значення попередньої обробки сироватки CA-125 у пацієнтів, в яких діагностована аденокарцинома шийки матки. Клінічні зміни попередньої обробки CA-125 включаючи вік, стадію та діаметр пухлини, оцінені в моделі пропорційних ризиків Кокса, зростання значення CA-125 було найважливішим прогностичним фактором виживання ( $P < 0.01$ ). Висновок: сироватка CA-125 є незалежним прогностичним маркером для пацієнтів, хворих на аденокарциному шийки матки.

Kazbariene et al. [3] визначили зміни показників імунної та антиоксидантної систем у хворих на рак шийки матки і порівнювали їх із відповідними даними, отриманими від здорових жінок. Результати дослідження показали, що клітинні функції імунітету хворих на рак шийки матки пригнічені порівняно з тими же у здорових жінок. Хоча залежно від віку, у групі жінок 35-49 років, хворих на рак шийки матки, деякі показники знижені (кількість Т-, В-лімфоцити, NK), однак для того, щоб зберегти імунний гомеостаз організму, інші функції імунної системи компенсаторно стимулювалися (нейтрофіли і фагоцитарна активність, CD8 (+), IgG та IgA), їх концентрація була вища. Активність антиоксидантної сис-

теми у хворих на рак шийки матки порушена: концентрація продуктів перекисного окиснення ліпідів збільшена, рівень ендogenous антиоксиданту вітаміну Е та активність антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази знижені порівняно з контрольною групою.

Wong et al. [23] виявили, що досліджуваний білок біочіпів SELDI може диференціювати рак шийки матки від неракових. Результати цього дослідження показують, що протеомічний підхід мас-спектрометрії SELDI, у поєднанні з простою бальною системою, може виділити рак шийки матки від норми. Якщо цей підхід також діє в аналізі раку шийки матки, він потенційно може бути використаний у ранній діагностиці. Крім того, ідентифікація цих специфічних білків при раку шийки матки також може сприяти відкриттю нових пухлинних маркерів шийки матки.

Dai et al. [27] досліджували експресію циклооксигенази-2 (COX-2), фактору росту судин (VEGF), простагландинів (PGs) у тканинах шийки матки при різних патологічних типах, особливо при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії (CIN) і раку шийки матки, а також їх можливих відносинах у канцерогенезі COX-2. Все вище наведене бере участь на початку канцерогенезу раку шийки матки, ріст пухлини прискорює збільшення PGs і VEGF. Тому вираження PGs може бути прогностичним маркером для клінічної діагностики.

Chen et al. [15] у своїх дослідженнях не виявили ніякого зв'язку між поліморфізмом генів MICA і раком шийки матки. Різні гістологічні типи раку шийки матки також не мають значної кореляції з поліморфізмом гена MICA. Це показує, що поліморфізм гена MICA не має ніякого відношення до раку шийки матки і різних гістологічних типів раку шийки матки. Потрібні подальші дослідження для виявлення чинників, що викликають диференціацію клітин раку шийки матки.

Télez-Avila et al. [26] ретроспективно вивчали питання виявлення антигену плоскоклітинного раку (ПКР) як пухлинного маркера в сироватці крові. У цьому ретроспективному аналізі значення маркера пухлин антигену плоскоклітинного раку корелюється з прогнозом плоскоклітинного раку шийки матки, незалежно від розмірів пухлини, стану тазових лімфовузлів, інфільтрації строми, параметріального поширення пухлини та класифікації.

Dammann et al. [29] дослідили, що втрата гетерозиготою малого плеча хромосоми 3 є одним із найбільших чинників розвитку ракових захворювань у людини. Зокрема сегмент 3p21.3 часто губиться при раку легенів і при інших карциномах. Визначили новий Ras ефектор у цьому сегменті, який названий Ras асоціація домену сім'ї RASSF1A ген. RASSF1A складається з двох варіантів (RASSF1A і RASSF1C), які розшифровані різними CpG промоторами. Аберантне метилування ділянки RASSF1A промотора є одним із найбільш частих епігенетичних активаторів виявлення ракових захворювань людини. Гіперметилування RASSF1A зазвичай спостерігається

у первинних пухлинах, включаючи пухлини легень, молочної залози, підшлункової залози, нирок, печінки, шийки матки, носоглотки, простати, щитоподібної залози та інших видах раку. Крім того, RASSF1A метилування часто виявляється в рідинах організму, включаючи кров, сечу, сік простати, мокротиння і бронхіальні змиви. Інактивація RASSF1A пов'язана з початковою стадією пухлини (наприклад: сечового міхура, головного мозку, передміхурової залози, пухлин шлунка) і несприятливим прогнозом (саркома і рак молочної залози). Виявлення аномального метилування RASSF1A може служити діагностичним і прогностичним маркером. Функціональний аналіз RASSF1A дозволяє виявити участь апоптичної сигналізації, стабілізації мікротрубочок та мітотичної прогресії. Супресори пухлин RASSF1A можуть виступати як негативний Ras ефектор інгібування клітин і викликати загибель клітин. Таким чином, RASSF1A може виступати епігенетичним інактиватором супресорів пухлини в людському карциногенезі.

Зв'язок між ангиогенезом і патолого-анатомічними особливостями раку шийки матки з використанням анти-CD34 моноклональних антитіл встановили Vieira et al. [2]. Це дослідження показало, що анти-CD34 антитіла реактивності раку шийки матки пов'язані з патолого-анатомічною особливістю і вказують на менш сприятливий прогноз.

Bozsakyová et al. [25] досліджували питання про відмінності в спонтанному і гамма-індукованому геномі лімфоцитів периферичної крові між хворими на РШМ і здоровими жінками. Використовують аналіз обміну сестринського хроматиду (SCE) як індикатор хромосомної нестабільності. Результати дозволяють припустити, що хворих на рак шийки матки мають місце хромосомні зміни стабільності, відображені в статистично різних рівнях спонтанних і індукованих SCE порівняно зі здоровими особами. Незважаючи на невідомі механізми формування SCE, було очевидно, що змінилися SCE частоти, особливо після мутагенного лікування, і тому ці дані можуть бути використані як маркер підвищеного ризику розвитку раку.

Ibrahim et al. [8] припустили, що Fas / FasL взаємодія дозволяє раковим клітинам шийки матки індукувати апоптоз клітин імунної системи і тим самим залишатися непомітними для неї.

Vordermark et al. [18] розглядали пухлинно асоційований глікопротеїн остеопонтину (OPN) як маркера пухлинної гіпоксії і як індикатор наявності плевральної мезотеліоми в опроміненіх осіб.

Maldonado et al. [17] досліджували ефект окисного лікування на стан хворих після хірургічного та радіотерапевтичного лікування для SIL (плоскоклітинного інтраепітеліального ураження), і окисного профілю в пацієнтів із вперше встановленим діагнозом раку шийки матки без лікування.

У нелікованих пацієнтів TBARS і карбонільний вміст білка, GSH рівні і активність каталази збільшені порівняно з пацієнтами контрольної групи, що вказує вплив пухлини на окиснювальний профіль і антиоксидантну активність.

Дослідження Lin et al. [19] полягало у виявленні декількох плазмових білків-маркерів, які можуть бути характерні для *in situ* і інвазивного раку шийки матки. Це дослідження вперше демонструє можливість диференціації раку *in situ* та інвазивного раку шийки матки через плазму профілювання білка. Визначення білків різних видів інвазивного і *in situ* раку може мати велике значення в розумінні раку шийки матки і в розробці нового терапевтичного втручання.

Tsai et al. [32] досліджували передопераційне значення CA-125 у сироватці для прогнозування гістопатологічних прогностичних чинників на ранній стадії аденокарциноми шийки матки без метастазів у лімфатичні вузли. У ранній стадії аденокарциноми шийки матки без метастазів у лімфатичні вузли, передопераційне значення CA-125 у сироватці вище 26 од/мл впливало на гістопатологічні прогностичні чинники.

Grigsby et al. [6] визначали молекулярні маркери, пов'язані з гіпоксією і (60) Cu позначені діацетил-біс (N4-methylthiosemicarbazone). (60) Cu-ATSM гіпоксії корелює з надекспресією VEGF, EGFR, COX-2, CA-9, збільшення апоптозу, і несприятливим результатом.

Cho et al. [5] досліджували клінічне значення вираження остеопонтину (OPN) як діагностичного і прогностичного біомаркера раку шийки матки. Отримані результати дозволяють припустити, що плазмові рівні OPN є потенційно корисними як діагностичні та прогностичні біомаркери раку шийки матки.

Lindström et al. [13] виявили, що LRIG1 є добрим предиктором прогнозу в ранній стадії раку шийки матки, незалежно від інших маркерів пухлин, які вивчені. Зменшення його рівня на пізніх стадіях і зворотної кореляції з прогестероном сироватки означає, що LRIG1 є супресором пухлинного росту в шийці матки.

Метою дослідження Chen et al. [4] було вивчення прогностичної значимості попереднього рівня карциноембріонального антигену (CEA) за результатами лікування порівняно з плоскоклітинним антигеном карциноми (SCC) у хворих на РШМ, які отримували хіміотерапію (CCRT). Виявили, що не зважаючи на низьку чутливість CEA >10нг/мл можна передбачити несприятливий результат.

Rusiecka et al. [30]. досліджували кореляцію між рівнем проангіогенних факторів запалення – VEGF, sTNF-R1, IL-6 та клінічною стадією на початку терапії. Статистично значущий зв'язок між рівнем sTNF-R1 і IL-6 і клінічною стадією з раннім лікуванням не виявлено. Статистично значуща кореляція між всіма дослідженими параметрами сироватки крові і клінічною стадією раку шийки матки помічена. VEGF не був

незалежним прогностичним фактором у дослідженні, але прогностичне значення ІЛ-6 показано.

Hammes et al. [31] вивчали фактор росту ендотелію судин (VEGF), прото-онкогенів, макрофагоколонієстимулювальний фактор рецептора (C-FMS) і циклооксигенази-2 (COX-2) у цервікальному канцерогенезі і проаналізували співвідношення VEGF з C-FMS і вираженням COX-2. На підставі отриманих даних, ці фактори можуть брати участь у розвитку та прогресуванні CIN, з можливістю взаємодії C-FMS і COX-2 на експресію VEGF, і можуть бути потенційними молекулярними мішенями для дослідження щодо профілактики раку шийки матки і лікування.

Guzmán-Bistoni et al [7] займалися вивченням експресії антигенів групи крові в нормальних, диспластичних тканинах і пухлинах шийки матки. Аномальну експресію антигенів групи крові в передракових станах шийки матки не виявлено. Виявили часткову експресію антигенів групи крові та деяких лектинів при різних видах цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, і не виявили повної втрати вираження в CIN III і раку шийки матки. Результати описаних досліджень підтверджують важливість цих антигенів як пухлинних маркерів, і вони можуть бути корисні для дослідження канцерогенезу раку шийки матки.

Дослідження Looi et al. [16] спрямоване на визначення статусу окисного пошкодження шляхом вимірювання плазми малонового альдегіду (МА), рівня сечовивідних 8-гідрооксигенази (8-OHdG), і рівня антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази CIN, глутатіонпероксидази і каталази в пацієнтів із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN) та плоскоклітинним раком (SCC) шийки матки. Виявили, що плазмові МА повинні бути збільшені в CIN і SCC пацієнтів порівняно з контрольною групою (P=0,002). Активність глутатіонпероксидази збільшена (P=0,0001) у той час, як супероксиддисмутази і каталази – знизилася (P=0,019 і 0,0001 відповідно) в обох CIN і SCC пацієнтів порівняно з контролем. Сечовий 8-OHdG не може бути достовірним маркером при раку шийки матки. Окисні пошкодження, про що свідчить рівень МА, помітно збільшилися в CIN і SCC у пацієнтів із змінами ферментативних антиоксидантів.

Lawicki et al. [28] досліджували плазмовий рівень клітинного стовбурового фактору SCF і макрофаг-колонієстимулювальний фактор (M-CSF) порівняно із загальноприйнятими маркерами пухлин, таких, як CA-125 і SCC-Ag у хворих на РШМ до операції і в здорових осіб. Дослідження показує, що M-CSF, може бути клінічно корисним у діагностиці раку шийки матки, але для подальших досліджень та підтвердження їх перспективи дослідження необхідне подальше вивчення цього питання.

У праці Davelaar et al. [1] вивчалось питання попередньої обробки сировоки крові плоскоклітинного раку (SCC), антигену (SCC-Ag), цитокератин 19 (CYFRA 21-1) і два муцин

(CA 15-3 і CA-125) для виявлення пацієнтів з прихованою хворобою на початковому етапі SCC шийки матки. Поєднання SCC-Ag і CYFRA 21-1 може допомогти виявити на ранній стадії рак шийки матки.

Kohaar et al. [11] досліджували потенціал асоціації гемоцистеїну та MTHFR поліморфізму з раком шийки матки у 203 гістологічно підтверджених випадках захворювання, у тому числі 39 випадків передракових та 231 здорових людей із нормальною цитологією шийки матки. Виявили, що рівень гемоцистеїну і, отже, рівень цистеїну значно вищі у випадку раку і передраку шийки матки (p<0,001), ніж у контрольній групі. Однак поліморфізм у гені MTHFR (677C/T і 1298A/C) не пов'язаний із хворобою. Таким чином, дослідження встановило зв'язок асоціації загального рівня гемоцистеїну з ризиком розвитку раку шийки матки.

### Висновок

За останні роки зроблено значний крок у вивченні маркерів раку шийки матки.

### Література

1. A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer / E.M.Davelaar, J.van de Lande, S.von Mensdorff-Pouilly [et al.] // *Tumour Biol.* – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 9-17.
2. CD34 as a marker for evaluating angiogenesis in cervical cancer / S.C.Vieira, B.B.Silva, G.A.Pinto [et al.] // *Pathol Res Pract.* – 2005. – Vol. 201, № 4. – P. 313-318.
3. Changes in the parameters of immune and antioxidant systems in patients with cervical cancer / B.Kazbariene, G.Prasnickiene, A.Kriks-taponiene [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2004. – Vol. 40, № 12. – P. 1158-1164.
4. Clinical implications of elevated pretreatment carcinoembryonic antigen in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix / S.W.Chen, J.A.Liang, Y.C.Hung [et al.] // *Tumour Biol.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 255-261.
5. Clinical significance of osteopontin expression in cervical cancer / H.Cho, S.W.Hong, Y.J.Oh [et al.] // *Cancer Res Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 134, № 8. – P. 909-917.
6. Comparison of molecular markers of hypoxia and imaging with (60)Cu-ATSM in cancer of the uterine cervix / P.W.Grigsby, R.S.Malyapa, R.Higashikubo [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 278-283.
7. Expression of blood group-related antigens in neoplastic uterine cervix / C.Guzmán-Bistoni, B.Pinillos, M.C.Blanco-Arias [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 227-230.
8. Expression of FasL in squamous cell carcinomas of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia and its role in tumor escape mechanism / R.Ibrahim, H.Frederikson, A.Parr

- [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106, № 5. – P. 1065-1077.
9. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in cervical carcinomas: correlation with tumor oxygenation / H.K.Haugland, V.Vukovic, M.Pintilie [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 53, № 2. – P. 854-861.
  10. Expression of vascular endothelial growth factor in adenocarcinomas of the uterine cervix and its relation to angiogenesis and p53 and c-erbB-2 protein expression / J.S.Lee, H.S.Kim, J.J.Jung [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 85, № 3. – P. 469-475.
  11. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylene tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population / I.Kohaar, J.Kumar, N.Thakur [et al.] // *Biomarkers*. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 61-68.
  12. Human papillomavirus DNA in sera of cervical cancer patients as tumor marker / A.Wid-schwendter, A.Blassnig, A.Wiedemair [et al.] // *Cancer Lett.* – 2003. – Vol. 202, № 2. – P. 23-27.
  13. LRIG1 and squamous epithelial uterine cervical cancer: correlation to prognosis, other tumor markers, sex steroid hormones, and smoking / A.K.Lindström, K.Ekman, U.Stendahl [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 312-317.
  14. Mass spectrometry meets chip technology: a new proteomic tool in cancer research / F.von Eggeling, K.Junker, W.Fiedle [et al.] // *Electrophoresis*. – 2001. – Vol. 22, № 14. – P. 2898-2902.
  15. MHC class I chain-related gene A (MICA) polymorphism and the different histological types of cervical cancer / J.R.Chen, Y.J.Lee, T.Chen [et al.] // *Neoplasma*. – 2005. – Vol. 52, № 5. – P. 369-373.
  16. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix / M.L.Looi, A.Z.Mohd Dali, S.A.Md Ali [et al.] // *Eur. J. Cancer. Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 555-560.
  17. Oxidative status in patients submitted to conization and radiation treatments for uterine cervix neoplasia / P.A.Maldonado, L.A.Negrini, R.R.Kaizer [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 366, № 1-2. – P. 174-178.
  18. Plasma osteopontin levels in patients with head and neck cancer and cervix cancer are critically dependent on the choice of ELISA system / D.Vordermark, H.M.Said, A.Katzer [et al.] // *BMC Cancer*. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 207.
  19. Plasma proteomic profiling for detecting and differentiating in situ and invasive carcinomas of the uterine cervix / Y.W.Lin, H.C.Lai, C.Y.Lin [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 1216-1224.
  20. Preliminary clinical evaluation of a protein chip for tumor marker serodiagnosis of various cancers / K.Balachandra, P.Laisupasin, P.Dhepakson [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 171-178.
  21. Prognostic significance of CD34 expression in early cervical squamous cell carcinoma / A.Lenczewski, S.J.Terlikowski, M.Sulkowska [et al.] // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 205-206.
  22. Prospective evaluation of squamous cell carcinoma and carcinoembryonic antigen as prognostic factors in patients with cervical cancer / R.Molina, X.Filella, J.A.Lejarcegui [et al.] // *Tumour Biol.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 156-164.
  23. Protein profiling of cervical cancer by protein-biochips: proteomic scoring to discriminate cervical cancer from normal cervix / Y.F.Wong, T.H.Cheung, K.W.Lo [et al.] // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 211, № 2. – P. 227-234.
  24. Serum CA-125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma / D.P.Bender, J.I.Sorosky, R.E.Buller [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189, № 4. – P. 113-117.
  25. Spontaneous and gamma-ray-induced sister chromatid exchanges in patients with carcinoma of cervix uteri / E.Bozsakyová, L.Wsolova, I.Chalupa [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2005. – Vol. 81, № 2. – P. 177-185.
  26. The carcinoembryonic antigen: apropos of an old friend / F.I.Tellez-Avila, S.M.Garsia-Osogobio, N.Kirma [et al.] // *Rev. Invest. Clin.* – 2005. – Vol. 57, № 6. – P. 814-819.
  27. The expression of cyclooxygenase-2, VEGF and PGs in CIN and cervical carcinoma / Y.Dai, X.Zhang, Y.Peng [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 96-103.
  28. The plasma levels and diagnostic utility of stem cell factor (SCF) and macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in cervical cancer patients / S.Lawicki, E.Bedkowska, E.Gacuta-Szumarska [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2008. – Vol. 25, № 145. – P. 38-42.
  29. The tumor suppressor RASSF1A in human carcinogenesis: an update / R.Dammann, U.Schagdarsurengin, C.Seidel [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 645-663.
  30. The value of the cytokines and the solubility of their receptors in the serum of the patients with the cervical cancer / M.Rusiecka, P.Sedlaczek, L.Rusiecki [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2007. – Vol. 78, № 9. – P. 691-695.
  31. Up-regulation of VEGF, c-fms and COX-2 expression correlates with severity of cervical cancer precursor (CIN) lesions and invasive disease / L.S.Hammes, R.R.Tekmal, P.Naud [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 110, № 3. – P. 445-451.
  32. Value of preoperative serum CA125 in early-stage adenocarcinoma of the uterine cervix without pelvic lymph node metastasis / C.C.Tsai, Y.S.Liu, E.Y.Huang [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 100, № 3. – P. 591-595.

**МАРКЕРЫ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

*Р.В.Сенютович, Н.В.Зелинская, В.П.Унгурян*

**Резюме.** Представлено описание зарубежных работ по исследованию различных онкомаркеров рака шейки матки. В данное время идёт изучение маркеров шейки матки на основании биофизических, гистохимических, биохимических и цитохимических методов, которые являются перспективными и требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** рак, шейка матки, маркер.

**MARKERS OF CERVICAL CARCINOMA**

*R.V.Senutovych, N.V.Zelinska, V.P.Ungyryan*

**Abstract.** A review of foreign researches, concerning various oncomarkers of cervical carcinoma is presented. At present markers of the uterine cervix are being studied on the basis of biophysical, histochemical, biochemical and cytochemical methods which are promising and require further investigation.

**Key words:** carcinoma, uterine cervix, marker.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.А.Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 120-125

Надійшла до редакції 9.12.2010 року