

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Коваленко Н.В.<sup>1</sup>, Кит О.И.<sup>2</sup>, Максимов А.Ю.<sup>2</sup>, Демидова А.А.<sup>3</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА РАКА ТЕЛА МАТКИ ПО СОДЕРЖАНИЮ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В МОЧЕ И ВАГИНАЛЬНО-ЦЕРВИКАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», 400138, Волгоград, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава РФ, 344019, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия

*Цель исследования – разработать эффективный способ раннего выявления рака тела матки (РТМ) путем определения концентрации маркера пролиферации MCM5 в осадке мочи и вагинально-цервикальном секрете. Обследованы 104 пациентки с диагнозом РТМ I-II стадий и 32 здоровые пациентки контрольной группы в возрасте от 53 до 76 лет. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию белка минихромосомной защиты 5 MCM5 в осадке мочи и вагинально-шеечном секрете. При масс-спектрометрическом исследовании белков мочи у больных РТМ протеин MCM5 идентифицировался. У пациенток с диагнозом РТМ содержание MCM5 в осадке мочи по сравнению с контрольной группой было выше в 5,2 раза ( $13,83 \pm 1,87$  нг/мл против  $2,65 \pm 0,62$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Концентрация MCM5 в осадке мочи не зависела от гистотипа опухоли. Дифференциальная разделительная точка концентрации MCM5 в осадке мочи, позволяющая разграничить больных РТМ и здоровых пациенток, составила 3,55 нг/мл. Диагностическая чувствительность соответствовала 73,68%, а специфичность 87,76%. Содержание MCM5 в вагинально-цервикальном секрете у больных РТМ и у здоровых пациенток статистически значимо не различалось. В результате была доказана эффективность определения концентрации MCM5 как маркера пролиферативной активности в осадке мочи при реализации ранней неинвазивной диагностики злокачественных новообразований эндометрия. Определение концентрации MCM5 в вагинально-цервикальном секрете для проведения скрининговых мероприятий по выявлению РТМ неэффективно.*

**Ключевые слова:** рак тела матки; онкологические маркеры; скрининг; моча; вагинально-шеечный секрет.

**Для цитирования:** Коваленко Н.В., Кит О.И., Максимов А.Ю., Демидова А.А. Возможности скрининга рака тела матки по содержанию молекулярных маркеров в моче и вагинально-цервикальном секрете. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (3). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-3-141-145>

**Для корреспонденции:** Демидова Александра Александровна, д-р мед. наук, доц., зав. каф. медицинской и биологической физики; e-mail: [alald@inbox.ru](mailto:alald@inbox.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.01.2023

Принята к печати 06.02.2023

Опубликовано 20.03.2023

*Kovalenko N.V.<sup>1</sup>, Kit O.I.<sup>2</sup>, Maksimov A.Yu.<sup>2</sup>, Demidova A.A.<sup>3</sup>*

## POSSIBILITIES OF SCREENING FOR CANCER OF THE UTERINE BODY BY THE CONTENT OF MOLECULAR MARKERS IN URINE AND VAGINAL-CERVICAL SECRETION

<sup>1</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, 400138, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup>«National Medical Research Center of Oncology» of Ministry of Health of the Russian Federation, 344019, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>3</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344002, Rostov-on-Don, Russia

*The aim of the study was to develop an effective method for early detection of uterine cancer (UC) by determining the concentration of the MCM5 proliferation marker in urine sediment and vaginal-cervical secretions. 104 patients diagnosed with UC stages I-II and 32 healthy patients of the control group aged 53 to 76 years were examined. The concentration of the minichromosomal protection protein 5 MCM5 in the urine sediment and vaginal-cervical secretion was determined by enzyme immunoassay. Mass spectrometric study of urine proteins in UC patients identified the MCM5 protein. In patients diagnosed with UC, the content of MCM5 in the urine sediment compared with the control group was 5.2 times higher ( $13,83 \pm 1,87$  pg/ml versus  $2,65 \pm 0,62$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). The concentration of MCM5 in the urine sediment did not depend on the histotype of the tumor. The differential dividing point of the concentration of MCM5 in the urine sediment, which makes it possible to distinguish between patients with UC and healthy patients, was 3.55 pg/ml. Diagnostic sensitivity was 73.68% and specificity was 87.76%. The content of MCM5 in the vaginal-cervical secretion in patients with UC and in healthy patients did not differ statistically significantly. As a result, the effectiveness of determining the concentration of MCM5 as a marker of proliferative activity in the urine sediment was proved in the implementation of early non-invasive diagnosis of endometrial malignancies. Determining the concentration of MCM5 in the vaginal-cervical secretion for screening activities to detect UC is ineffective.*

**Key words:** cancer of the uterine body; oncological markers; screening; urine; vaginal-cervical secretion.

**For citation:** Kovalenko N.V., Kit O.I., Maksimov A.Yu., Demidova A.A. Possibilities of screening for cancer of the uterine body by the content of molecular markers in urine and vaginal-cervical secretion. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (3): 141-145 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-3-141-145>

**For correspondence:** Demidova A.A., doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics; e-mail: [alald@inbox.ru](mailto:alald@inbox.ru)

**Information about authors:**

Kovalenko N.V., <https://orcid.org/0000-0001-6375-9039>;  
Kit O.I., <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>;  
Maksimov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>;  
Demidova A.A., <https://orcid.org/0000-0003-3545-9359>.

**Acknowledgments.** *The study had no sponsor support.*

**Conflict of interest.** *The authors declare absence of conflicts of interests.*

Received 15.01.2023

Accepted 06.02.2023

Published 20.03.2023

**Введение.** Ежегодно в мире рак тела матки (РТМ) диагностируется с частотой 300 тыс. новых случаев, что составляет 8,2% от первичной заболеваемости раком среди женщин [1]. При выявлении заболевания на I стадии пациентки с диагнозом РТМ имеют высокие показатели 5-летней выживаемости (95,3%) [2], что накладывает обязательство на совершенствование скрининговых мероприятий. Расширение системы скрининга онкологических заболеваний возможно за счет повышения числа изучаемых молекулярных маркеров, использования новых биологических сред для исследования, подключения к цитологическим и гистологическим методам молекулярно-генетических, лабораторных, современных протеомных технологий.

Эпителиальные клетки эндометрия у здоровых женщин, а также опухолевые клетки при РТМ, слущиваясь, могут спонтанно попадать в вагинально-шеечный секрет и мочу. В научных исследованиях было доказано, что опухолевые клетки эндометрия обнаруживаются в вагинально-шеечном секрете и моче [3,4]. Генетический анализ вагинально-цервикальной жидкости, полученной с помощью вагинальных тампонов, позволил установить наличие эпителиальных клеток эндометрия, шейки матки и влагалища в биологическом секрете [5]. Эта жидкость содержит белки, преимущественно синтезируемые эндоцервиксом и вагинальными клетками, но также содержит белки из выделений эндометрия, маточных труб, перитонеальной жидкости [6]. Безусловно, в секрет нижних половых путей и мочу через фаллопиевы трубы, полость матки и шейку матки, могут попасть раковые клетки и при злокачественных новообразованиях яичников, снижая специфичность диагностических тестов при выявлении онкологической патологии эндометрия. Но к скрининговым методам предъявляются требования высокой диагностической чувствительности, а специфичность может уступать и повышаться при последующих дифференциальных диагностических мероприятиях. В связи с вышеизложенным, обнаружение и количественная оценка содержания молекулярных маркеров, экспрессирующихся опухолевыми клетками путем лабораторного исследования вагинально-шеечного секрета и осадка мочи, видится перспективной и актуальной.

Целью исследования явилась разработка эффективного способа раннего выявления рака тела матки путем определения концентрации маркера пролиферации MCM5 в осадке мочи и вагинально-цервикальном секрете.

**Материал и методы.** Обследованы 104 пациентки с диагнозом РТМ и 32 здоровые пациентки контрольной группы. Критериями включения в исследование явились: подтвержденный гистологически диагноз рака тела матки (С54 по МКБ 10) при исследовании соскоба эндометрия, полученного при прицельном диагностическом выскабливании полости матки. Критерии исключения: декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний с развитием сердечной, дыхательной или почечной недостаточности, онкологические заболевания иной локализации, гормональное лечение женскими половыми гормонами непосредственно перед забором биологического материала. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие для участия в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Возраст больных РТМ колебался от 53 до 76 лет (в среднем 63,7±2,1 лет). Здоровые пациентки контрольной группы имели сходные параметры возраста: размах от 51 до 73 лет, в среднем 60,3±1,5 года. По гистологическому типу у 79 (76%) пациенток выявлен эндометриальный рак (ЭК), у 16 (15%) – серозный (СР) и у 9 (9%) светлоклеточный рак (СКР). Среди 79 больных с эндометриальной аденокарциномой по результатам ультразвукового исследования, магнитно-резонансной терапии, цитологического и гистологического исследования соскобов эндометрия I стадия диагностирована у 53 (67%), II стадия – у 26 (33%) пациенток. Больные с серозным и светлоклеточным раком имели II стадию. При последующем оперативном лечении по итогам ревизии органов во время операции и результатам гистологического исследования операционных образцов тканей стадия и тип РТМ были подтверждены.

У пациентов первую и вторую порции мочи в объеме 50-70 мл собирали утром. Мочу взбалтывали и переносили 50 мл в центробежную трубку. Образцы мочи центрифугировали при комнатной температуре в течение 5 мин при оборотах 1500 g. Супернатант над осадком аккуратно собирали и удаляли. Далее пробирки укладывали вверх дном на впитывающую бумагу для сбора осадка. Клетки осадка мочи ресуспендировали в подходящем объеме буфера ADXLYSIS (Arquer Diagnostics Ltd) (10 мкл на 1 мл мочи) и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа, далее замораживали и хранили при температуре -20°C.

При сборе влагалищно-шеечного секрета пациентки посредством картонного аппликатора по-

мешали вагинальный тампон на 6–8 часов до посещения врача. Далее тампон удаляли и помещали в центрифужную пробирку с 50 мл забуференного солевого раствора PBS для фосфатизации. После тампон помещали в большой шприц и максимально отжимали, чтобы высвободить PBS/клетки из тампона. PBS/клетки из тампона собирали в следующую центрифужную пробирку объемом 50 мл. Жидкость, содержащую PBS/клетки, центрифугировали при комнатной температуре с оборотами 1500 g в течение 5 минут. Супернатант удаляли, стараясь не перемешивать с осадком. Далее пробирки укладывали на впитывающую бумагу вверх дном для сбора осадка. Клеточный осадок ресуспендировали в 300 мкл лизирующего буфера и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, замораживали и хранили при температуре -20°C.

Идентификацию белков осадка мочи осуществляли с помощью времяпролетной масс-спектрометрии на матрице (MALDI-TOF) на масс-спектрометре Ultraflextreme («Bruker», Германия) с УФ-лазером (336 нм). Масс-спектры калибровали по известным пикам аутолиза трипсина. Для идентификации белков использовали программу Mascot, опция Peptide Fingerprint («Matrix Science», США).

Определение концентрации белка минихромосомной защиты 5 MCM5 осуществляли с помощью иммуноферментного анализа с помощью специфических тест-систем MCM5 ELISA (Arquer Diagnostics Ltd., Сандерленд, Великобритания).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft, США). Для сравнения показателей применяли дисперсионный анализ с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса и критерия Манна-Уитни. Для определения дифференциально разделительного уровня концентрации маркера применяли метод ROC-анализа. Площадь под ROC кривой детализировали для определения диагностической специфичности и чувствительности.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе проводили масс-спектрометрическую идентификацию белков мочи у больных РТМ в сравнительном аспекте с контрольной группой (табл. 1). В табл. 1 представлены белки, которые идентифицировались с высокой надежностью (Score >2), и по площади пятен на электрофореграммах отличались между больными РТМ ранних стадий и в контрольной группе здоровых пациенток.

Среди мажорных белков протеомного профиля осадка мочи у больных РТМ был идентифицирован белок минихромосомной защиты 5 (Mini chromosome maintenance 5, MCM). В ранее проведенных научных исследованиях была доказана диагностическая значимость MCM5 как маркера активности пролиферации опухолевых клеток при раке мочевого пузыря, простаты, шейки матки, пищеводе Баррета, легких, поджелудочной железы [7-9]. Белок MCM5, участвующий в пролиферации клеток, играет важную роль в репликации ДНК и экспрессируется в любой клетке,

Таблица 1

Сравнение результатов масс-спектрометрической идентификации белков мочи у больных РТМ и в контрольной группе

Белок (наименование рус./англ.)	Ген	Функция	Score	V% M±SD	p
Белок минихромосомной защиты 5 / Mini chromosome maintenance 5 (MCM5)	<i>MCM5</i>	Регуляция клеточного цикла и пролиферации	35,7	68,3±5,6	<0,001
Витронектин / Vitronectin (VTN)	<i>VTN</i>	Регуляция адгезии и подвижности клеток	28,9	57,2±4,8	<0,001
Гепарансульфат протеогликан 2 (перлекан) / heparan sulfate proteoglycan 2 (perlecan)	<i>HSPG2</i>	Структурный белок внеклеточного матрикса и базальной мембраны	44,1	53,1±4,2	<0,001
Неоптерин / neopterin	-	Продукт катаболизма гуанозинтрифосфата. Маркер активации клеточного иммунитета	39,3	48,5±3,9	<0,001
Матриксная металлопротеиназа 9 / Matrix metalloproteinase 9 (MMP9)	<i>MMP9</i>	Фермент ремоделирования структур внеклеточного матрикса	56,3	42,8±3,5	<0,001
Цинк α-2 гликопротеин / Zinc alpha-2-glycoprotein	<i>AZGP1</i>	Метаболическая активность, регуляция жирового обмена	30,8	39,4±4,7	0,009
α1-кислый гликопротеин / α1-acid-glycoprotein (α1AGp)	<i>ORM1</i>	Провоспалительный фактор, белок острой фазы воспаления	28,9	35,8±4,1	0,005
MAC-ингибирующий протеин или гликопротеин CD59 / MAC-inhibitory protein (CD59)	<i>CD59</i>	Регуляторный белок системы комплемента, мембранный ингибитор реактивного лизиса	48,2	30,6±3,8	0,007
Эпидермальный фактор роста / Epidermal growth factor (EGF)	<i>EGF</i>	Регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки клеток	33,5	25,1±3,3	0,008
Кадгерин-1 / Cadherin-1	<i>CDH1</i>	Связывающий белок, регуляция адгезии	64,9	0,28±0,03	0,005

Примечание. Score – параметр надежности идентификации белков («счет баллов»), V% =  $V_{РТМ}/V_{контрольная\ группа}$  в %. V = V пятна одного белка / V общего пятна. p – доверительная вероятность при оценке различий больных РТМ и контрольной группы.

способной к пролиферации [10]. Протеин MCM5 активируется при переходе от фазы G0 к фазе G1 / S клеточного цикла и активно участвует в регуляции клеточного цикла [11]. Экспрессия MCM5 теряется в терминально дифференцированных клетках и сохраняется в стволовых клетках базального отдела. Слущенные эпителиальные клетки, попавшие в биологические жидкости (маточный аспират, влагалищные выделения, моча) в норме не экспрессируют MCM5 [12]. Однако, в случае злокачественного новообразования, при котором опухолевые клетки неконтролируемо делятся, увеличивается число незрелых недифференцированных клеток, экспрессия белка возрастает, протеин может идентифицироваться в контактных биологических средах [11]. В связи с этим, MCM5 в биологических жидкостях можно измерить с помощью такого широко доступного метода как иммуноферментный анализ. Определение концентрации MCM5 методом ИФА в биологических жидкостях яв-

ляется несложной диагностической процедурой, подходящей по экономическим затратам для скрининга. В связи с вышесказанным, в нашу задачу входило установить, можно ли использовать определение концентрации MCM5 в осадке мочи и вагинально-цервикальном секрете для скрининга РТМ.

В осадке мочи у больных РТМ концентрация MCM5 колебалась от 9,1 до 18,4 пг/мл и в среднем составила 13,83±1,87 пг/мл (табл. 2). В контрольной группе размах показателя составил 1,4-3,95 пг/мл, а средняя выборочная величина соответствовала 2,65±0,62 пг/мл. Содержание MCM5 в осадке мочи у больных РТМ по сравнению с контрольной группой было выше в 5,2 раза ( $p < 0,001$ ).

Концентрация MCM5 в осадке мочи у больных РТМ не зависела от гистотипа опухоли. Содержание маркера в моче при СКР (14,19±1,06 пг/мл), СР (14,24±1,16 пг/мл) и ЭК (13,71±1,03 пг/мл) не имело статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Методом ROC-анализа определяли разделительную точку cut-off концентрации MCM5 в моче для выделения контингента с подозрением на РТМ при скрининговых мероприятиях.

Дифференциальная разделительная точка концентрации MCM5 в осадке мочи, позволяющая разграничить больных РТМ и здоровых пациенток составила 3,55 пг/мл. При этом диагностическая чувствительностью соответствовала 73,68%, а специфичность 87,76% (см. рисунок).

Площадь под ROC кривой соответствовала 0,775±0,049 (доверительный интервал 0,695-0,842) ( $z=5,51$ ;  $p < 0,001$ ), что указывало на хорошее качество диагностического правила. При превышении уровня

Таблица 2  
 Результаты определения концентрации MCM5 (пг/мл) в осадке мочи у больных РТМ по сравнению с контрольной группой

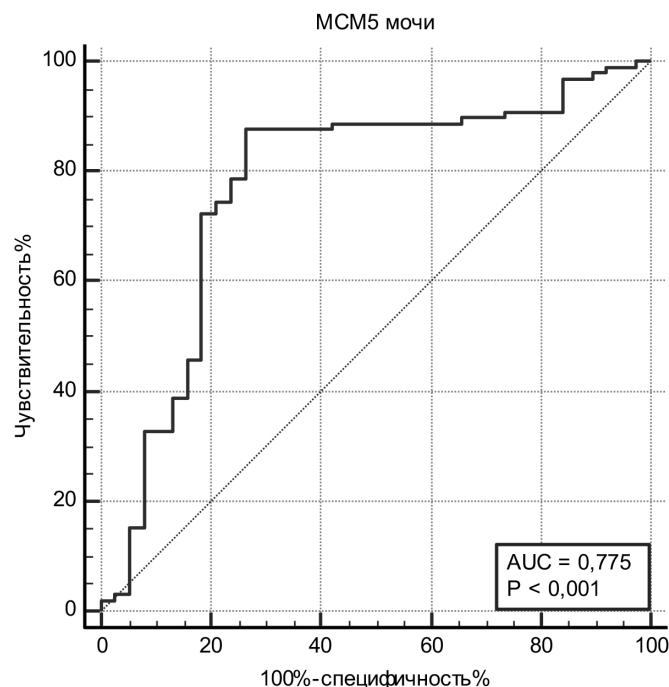
Параметры	Больные РТМ, n=104	Контрольная группа, n=32
M±SD	13,83±1,87	2,65±0,62
Медиана	13,57	2,7
Межквартильный диапазон	12,5-15,2	2,2-3,0
Доверительный интервал 95%	13,5-14,2	2,4-2,9
Размах (min-max)	9,1-18,4	1,4-3,95
<i>p</i>	$p < 0,001$	

Примечание. *p* – различие между группами определяли по критерию Манна-Уитни.

Таблица 3  
 Результаты определения концентрации MCM5 (пг/мл) в осадке мочи у больных РТМ с учетом гистотипа по сравнению с контрольной группой

Параметры	ЭК, n=79	СР, n=16	СКР, n=9	Контрольная группа, n=32
M±SD	13,71±1,03	14,24±1,16	14,19±1,06	2,65±0,62
Me	13,6	14,4	15,3	2,7
[25-75]	12,5-14,7	12,9-15,9	12,8-15,6	2,2-3,0
ДИ 95%	13,3-14,1	13,2-15,3	12,1-16,3	2,4-2,9
Размах (min-max)	10,4-18,4	10,7-17,0	9,1-17,1	1,4-3,95
<i>p</i> *	$p^* < 0,001$			
	$p_{ЭК-К} < 0,001, p_{СР-К} < 0,001, p_{СКР-К} < 0,001, p_{ЭК-СР} = 0,89, p_{ЭК-СКР} = 0,91, p_{СР-СКР} = 0,99$			

Примечание. *p*\* – доверительная вероятность при множественном сравнении между группами при дисперсионном анализе с помощью критерия Краскела-Уоллиса,  $p_{ЭК-К}$  – между больными с ЭК и контрольной группой,  $p_{СР-К}$  – между больными с СР и контрольной группой,  $p_{СКР-К}$  – между больными с СКР и контрольной группой,  $p_{ЭК-СР}$  – между больными с ЭК и СР,  $p_{ЭК-СКР}$  – между больными с ЭК и СКР,  $p_{СР-СКР}$  – между больными с СР и СКР. Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон, ДИ 95% – доверительный интервал 95%.



ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и специфичности скрининга РТМ по концентрации MCM5 в осадке мочи.

Таблица 4  
**Результаты определения концентрации МСМ5 (пг/мл) в вагинально-цервикальном секрете у больных РТМ по сравнению с контрольной группой**

Параметры	Больные РТМ, n=104	Контрольная группа, n=32
M±SD	21,1±3,9	18,6±2,5
Медиана	20,7	18,6
Межквартильный диапазон	18,2-23,8	16,9-20,6
ДИ 95%	20,3-21,8	17,7-19,5
Размах (min-max)	11,9-30,9	13,6-24,5
p*	p*=0,39	

Примечание. p\* – различие между группами определяли по критерию Манна-Уитни.

МСМ5 в осадке мочи выше 3,55 пг/мл, относительный риск выявления злокачественной эпителиальной опухоли тела матки повышался в 3,33 раза (доверительный интервал 2,7-4,5) ( $p < 0,001$ ).

Результаты определения концентрации МСМ5 в вагинально-цервикальном секрете, полученном с помощью вагинальных тампонов, у больных РТМ по сравнению с контрольной группой, представлены в табл. 4.

Содержание МСМ5 в вагинально-цервикальном секрете у больных РТМ и у здоровых пациенток статистически значимо не различалось.

Концентрация МСМ5 в вагинально-цервикальном секрете у больных РТМ не зависела от гистотипа опухоли. Содержание маркера при СКР (23,2±3,1 пг/мл), СР (26,2±2,4 пг/мл) и ЭК (19,8±3,3 пг/мл) не имело статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ). По сравнению с контрольной группой отличие концентрации МСМ5 в вагинально-цервикальном секрете наблюдалось только у больных СР. Уровень МСМ в вагинальном секрете у пациентов при СР (26,2±2,4 пг/мл) был выше по сравнению с контрольной группой (18,6±2,5 пг/мл) на 41% ( $p = 0,048$ ).

Высокая концентрация МСМ5 в вагинальном секрете у здоровых пациенток может быть связана с травматизацией слизистой оболочки влагалища при ношении тампона и с обнажением базальных эпителиоцитов, которые активно экспрессируют МСМ5. Следовательно, определение МСМ5 в вагинально-цервикальном секрете для проведения скрининговых мероприятий по выявлению РТМ является непродуктивным.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить, что протеомика мочи является перспективным инструментом в поиске молекулярных маркеров рака эндометрия. В результате использования протеомных технологий, иммуноферментного анализа была доказана эффективность определения концентрации МСМ5 как маркера пролиферативной активности в осадке мочи при реализации ранней неинвазивной диагностики злокачественных новообразований эндометрия.

**Заключение.** В работе продемонстрировано, что превышение концентрации маркера пролиферации

МСМ5 в осадке мочи уровня 3,55 пг/мл можно использовать для выявления РТМ ранних стадий при скрининговых мероприятиях. Диагностическая чувствительность метода составляет 73,68%, а специфичность 87,76%. Определение концентрации МСМ5 в вагинально-цервикальном секрете для проведения скрининговых мероприятий по выявлению РТМ неэффективно.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3–12 см. REFERENCES)

2. Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли*. 2018; 8(S2): 190-203. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203.

#### REFERENCES

1. Toboni M., Powell M. New Treatments for Recurrent Uterine Cancer. *Current Oncology Reports*. 2021; 23(12): 139. DOI: 10.1007/s11912-021-01129-4.
2. Nechushkina V.M., Den'gina N.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G. et al. Practical recommendations for the treatment of cancer of the body of the uterus and uterine sarcomas. *Zlokachestvennye opukholi*. 2018; 8(S2): 190-203. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203. (in Russian)
3. Kinde I., Bettgowda C., Wang Y., Wu J., Agrawal N., Shih IeM. et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci. Transl. Med*. 2013; 5(167): 167ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004952.
4. Bakkum-Gamez J.N., Wentzensen N., Maurer M.J., Hawthorne K.M., Voss J.S., Kroneman T.N. et al. Detection of endometrial cancer via molecular analysis of DNA collected with vaginal tampons. *Gynecol. Oncol*. 2015; 137(1): 14-22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.01.552.
5. Zegels G., Van Raemdonck G.A., Tjalma W.A., Van Ostade X.W. Use of cervicovaginal fluid for the identification of biomarkers for pathologies of the female genital tract. *Proteome Sci*. 2010; 8: 63-9. DOI: 10.1186/1477-5956-8-63.
6. Shaw J.L., Smith C.R., Diamandis E.P. Proteomic analysis of human cervico-vaginal fluid. *J. Proteome Res*. 2007; 6: 2859-65. DOI: 10.1021/pr0701658.
7. Li S., Jiang Z., Li Y., Xu Y. Prognostic significance of minichromosome maintenance MRNA expression in human lung adenocarcinoma. *Oncology Reports*. 2019; 42 (6): 2279-92. DOI: 10.3892/or.2019.7330.
8. Everson M., Magee C., Alzoubaidi D., Brogden S., Graham D., Lovat L.B. et al. Minichromosomal maintenance component complex 5 (MCM5) as a marker of Barrett's esophagus-related neoplasia: A feasibility study. *Dig Dis Sci*. 2019; 64: 2815-22. DOI: 10.1007/s10620-019-05607-5.
9. Liao X., Han C., Wang X., Huang K., Yu T., Yang C. et al. Prognostic value of minichromosome maintenance MRNA expression in early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma patients after pancreaticoduodenectomy. *Cancer Management and Research*. 2018; 10: 3255-71. DOI: 10.2147/CMAR.S171293.
10. Deng L., Wu R.A., Sonnevile R., Kochenova O.V., Labib K., Pellman D., Walter J.C. Mitotic cdk promotes replisome disassembly, fork breakage, and complex DNA rearrangements. *Molecular. Cell*. 2019; 73(5): 915-29. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.12.021.
11. Wang D., Li Q., Wang H. The role of MCM5 expression in cervical cancer: Correlation with progression and prognosis. *Biomed. Pharmacother*. 2018 Feb; 98: 165-72. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.006.
12. Wang D., Wang H., Li Y., Li Q. MiR-362-3p functions as a tumor suppressor through targeting MCM5 in cervical adenocarcinoma. *Biosci Rep*. 2018 Jun 21; 38(3): BSR20180668. DOI: 10.1042/BSR20180668.