

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Коваленко Н.В.¹, Кит О.И.², Максимов А.Ю.², Демидова А.А.³

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМА АСПИРАТА ПОЛОСТИ МАТКИ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ И СЕРОЗНЫМ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», 400138, Волгоград, Россия;

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

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

Целью работы явилось повысить информативность аспирационной биопсии эндометрия для дифференциальной диагностики гистологических типов злокачественных эпителиальных опухолей тела матки путем протеомного анализа аспирата. В работу включены 249 пациенток с диагнозом эндометриальной аденокарциномы (ЭК), 33 больные серозным раком тела матки (СРТМ), 23 здоровые пациентки контрольной группы. Взятие материала из полости матки проводили при помощи аспирационного катетера Pipelle. Идентификацию белков осуществляли с помощью времяпротетной масс-спектрометрии. Иммуногистохимическую оценку экспрессии белка DJ-1 и L1CAM выполняли в ткани опухолевых образцов. В результате исследования установлено, что при ЭК и СРТМ протеомный профиль маточного аспирата различался. При ЭК в отличие от здоровых женщин в протеоме маточного аспирата возрастало долевое присутствие белков семейства ABRACL, альфа-енолазы, аннексина A3, белковой дегликазы DJ-1, фосфоглицератмутазы. У пациентов с СРТМ по сравнению с больными ЭК в масс-спектрометрическом профиле повышалась удельная значимость белков молекулы клеточной адгезии L1 (L1CAM), DJ-1, убиквитин-конъюгирующего фермента E2 наряду со снижением на электрофореграммах площади E-кадгерина-1. В опухолевых образцах прямое иммуногистохимическое исследование экспрессионной активности мажорных белков из масс спектра DJ-1 и L1CAM подтвердило различие их экспрессии опухолевыми клетками в зависимости от гистологического типа рака тела матки. Таким образом, выявление характерных изменений протеома маточного аспирата можно использовать при дифференциальной диагностике гистологических типов злокачественных эпителиальных новообразований матки на дооперационном этапе.

Ключевые слова: рак тела матки; протеомный профиль; аспират полости матки; эндометриальная аденокарцинома; серозный рак тела матки.

Для цитирования: Коваленко Н.В., Кит О.И., Максимов А.Ю., Демидова А.А. Особенности протеома аспирата полости матки у больных с эндометриальной аденокарциномой и серозным раком тела матки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (6): 317-322. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-317-322>

Для корреспонденции: Демидова Александра Александровна, д-р мед. наук, доц., зав. кафедрой медицинской и биологической физики; e-mail: alald@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.04.2023

Принята к печати 11.04.2023

Опубликовано 05.06.2023

Kovalenko N.V.¹, Kit O.I.², Maksimov A.Yu.², Demidova A.A.³

FEATURES OF THE UTERINE CAVITY ASPIRATE PROTEOME IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA AND SEROUS CANCER OF THE UTERINE BODY

¹Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, 400138, Volgograd, Russia;

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

³Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344002, Rostov-on-Don, Russia

The aim of the work was to expand the information content of endometrial aspiration biopsy for differential diagnosis of histological types of malignant epithelial tumors of the uterine body by proteomic analysis of aspirate. The study included 249 patients diagnosed with endometrial adenocarcinoma (EC), 33 patients with serous uterine body cancer (SUBC) and 23 healthy patients of the control group. Material was taken from the uterine cavity using a Pipelle aspiration catheter. Proteins were identified using time-of-flight mass spectrometry. Immunohistochemical evaluation of DJ-1 and L1CAM protein expression was performed in the tissue of tumor samples. The proteomic profile of uterine aspirate is different in EC and SUBC. In EC, in contrast to healthy women, the proportion of ABRACL family proteins, alpha-enolase, annexin A3, protein deglycase DJ-1, and phosphoglycerate mutase increases in the uterine aspirate proteome. Compared to patients with EC, the specific significance of proteins of the cell adhesion molecule L1 (L1CAM), DJ-1, and ubiquitin-conjugating enzyme E2 increases in the mass spectrum in patients with SUBC, along with a decrease in the area of E-cadherin-1 on electrophoregrams, in comparison with patients with EC. In tumor samples, a direct immunohistochemical study of the expression activity of major proteins from the DJ-1 and L1CAM mass spectrum confirmed the difference in their expression by tumor cells depending on the histological type of uterine body cancer. So, identification of characteristic changes in the uterine aspirate proteome can be used in the differential diagnosis of histological types of malignant epithelial neoplasms of the uterus at the preoperative stage

Key words: uterine cancer; proteomic profile; uterine cavity aspirate; endometrial cancer; serous uterine body cancer.

For citation: Kovalenko N.V., Kit O.I., Maksimov A.Yu., Demidova A.A.

Features of the uterine cavity aspirate proteome in patients with endometrial adenocarcinoma and serous cancer of the uterine body. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (6): 317-322 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-317-322>

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

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 no conflicts of interests.*

Received 06.04.2023

Accepted 11.04.2023

Published 05.06.2023

Введение. Несмотря на успехи лечения рака тела матки (РТМ) и высокую выживаемость больных, при серозном типе злокачественной эпителиальной опухоли отмечается агрессивное течение болезни с быстрым распространением и развитием летального исхода [1]. Доля серозной карциномы среди всех случаев РТМ составляет 10% [2]. Серозный РТМ является причиной 39% смертей среди всех умерших больных от рака эндометрия [2]. Для серозного РТМ характерны выявляемость на поздних стадиях болезни (40-62%), высокая вероятность развития рецидивов (61%), скоротечного внутрибрюшинного распространения опухолевого процесса и появления метастазов в сальник (24%), смерти больных [3].

Молекулярно-генетические маркеры широко используются в онкогинекологии и имеют высокую клиническую и прогностическую значимость [4-7]. При исследовании контактных с опухолью биологических жидкостей с использованием технологий геномики и протеомики возможно получение новых сведений об экспрессии белков опухолевыми клетками. Аспират полости матки у больных РТМ относится к биологическим средам, контактирующим со злокачественным новообразованием тела матки [8].

До использования протеомных технологий подчас выявление патологических белков в биологических средах проводили по принципу «один лабораторный тест - один протеин», что значительно затрудняло поиск информативных биомаркеров. Одновременная идентификация широкой группы связанных между собой белков в одной среде возможна при протеомном анализе [8]. Поиск лабораторных маркеров, позволяющих провести скрининг агрессивных форм РТМ при массовых обследованиях пациенток, остается актуальной задачей онкологии и может быть связан с созданием протеомной карты такой биологической среды как маточный аспират.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось расширить информативность аспирационной биопсии эндометрия для дифференциальной диагностики гистологических типов злокачественных эпителиальных опухолей тела матки путем протеомного анализа аспириата.

Материал и методы. В работу включены 282 пациентки с диагнозом РТМ (С54 по МКБ10). У всех больных при гистологическом исследовании опухолевых образцов были идентифицированы злокачественные эпителиальные опухоли. По международной гистологической классификации РТМ (классификация Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2013) у 249 пациенток выявлена эндометриальная аденокарцинома (ЭК) (код классификации 8380/3) и у 33 женщин серозный рак тела матки (СРТМ) (код классификации 8441.3). В контрольную группу включены 23 здоровые пациентки.

Добровольное участие пациенток в работе подтверждалось их письменным согласием. Научное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ (протокол № 11 от 28.09.2022 г.).

Критериями включения явились: гистологически подтвержденный РТМ (С54 по МКБ10) при гистероскопии с направленной биопсией эндометрия; одновременное выполнение Пайпель-биопсии. Критерии исключения: декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний, онкологические заболевания иной локализации, гормональное или противоопухолевое лечение перед взятием образцов.

Средний возраст пациенток с ЭК соответствовал $63,7 \pm 2,1$ года, с диагнозом СРТМ $65,7 \pm 2,1$ года, в контрольной группе $59,9 \pm 2,0$ года. Среди больных с ЭК II стадия установлена у 134 (53,8%), III стадия - у 75 (30,1%) и IV стадия - у 40 (16,1%) человек. У пациенток с СРТМ II стадия выявлена у 16 (48,5%), III стадия - у 12 (36,4%) и IV стадия - у 5 (15,1%) человек.

Взятие материала из полости матки проводили при помощи аспирационного катетера Pipelle («Laboratoire S.C.D.», Франция) по стандартной методике. Полученный аспират из полости матки инкубировали со смесью ингибиторов протеаз для солюбилизации. Гомогенат центрифугировали при 4° .

В табл. 1 представлены белки по убыванию площади соответствующих пиков на электрофореграммах пациенток с эндометриальной карциномой. У выделенных биомаркеров с потенциалом диагностического маркера имела место высокая вероятность

Таблица 1

Результаты масс-спектрометрической идентификации белков аспирационного биоптата полости матки у больных ЭК в сравнительном аспекте с контрольной группой

Белок (наименование рус/англ)	Ген	Функция	Критерий SCORE	V% M±SD	p
Фибриноген бета-полипептид/ <i>Fibrinogen beta chain</i>	<i>FGB</i>	Связывающий белок	57,55	445,9±23,5	0,0273
Белок семейства <i>ABRACL/ Costars family protein ABRACL</i>	<i>ABRACL</i>	Регуляция клеточного каркаса и подвижности клеток	224,49	364,2±21,6	0,0050
Предшественник альфа-1-антитрипсина / <i>Alpha-1-antitrypsin precursor (AIAT)</i>	<i>SERPINA1</i>	Ингибитор сериновой протеазы	72,13	338,6±30,6	0,0031
Фосфолипидатмутаза 2/ <i>Phosphoglycerate mutase 2</i>	<i>PGAM2</i>	Каталитическая активность	264,9	269,3±21,9	0,0431
Альфа-енолаза/ <i>Alpha-enolase</i>	<i>ENO1</i>	Каталитическая активность	308,74	250,2±23,4	0,0430
Шаперонин 10/ <i>Chaperonin 10 (CPN 10)</i>	<i>HSPE1</i>	Шаперон	84,78	238,1±19,8	0,0192
Аннексин А3/ <i>Annexin A3</i>	<i>ANXA3</i>	Связывающий белок	437,34	231,8±18,6	0,0273
Пероксиредоксин 2, изоформа CRA _a / <i>Peroxiredoxin 2, isoform CRA_a</i>	<i>PRDX2</i>	Антиоксидантная активность	126,43	218,1±20,5	0,0431
Белковая дегликаза / <i>Protein Deglycase (DJ-1)</i>	<i>PARK7</i>	Шаперон, защита клеток от окислительного стресса	311,55	209,6±22,4	0,0329
Лактатдегидрогеназа А / <i>Lactate dehydrogenase A (LDHA)</i>	<i>LDHA</i>	Каталитическая активность	78,42	208,2±19,1	0,0217

Примечание. SCORE - параметр надежности идентификации белков («счет баллов»), V% = V ЭК/V контрольная группа в %. V=V пятна одного белка/V общего пятна. p – достоверная вероятность при оценке различий больных ЭК и контрольной группы.

правильной идентификации белков, поскольку величина SCORE превышала 50. То есть белки аспириата полости матки при сопоставлении с международными базами данных были идентифицированы с высокой надежностью.

К первым десяти мажорным белкам в масс-спектрах относили фибриноген бета-полипептид ($p=0,0273$), белок семейства ABRACL ($p=0,005$), предшественник альфа-1-антитрипсина ($p=0,0031$), фосфолипидатмутаза 2 ($p=0,0431$), альфа-енолаза ($p=0,0430$), шаперонин 10 ($p=0,0192$), аннексин А3 ($p=0,0273$), пероксиредоксин 2, изоформа CRA_a ($p=0,0431$), белковая дегликаза DJ-1 ($p=0,0329$), глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа ($p=0,0422$). То есть, по сравнению с масс-спектрометрией аспириата полости матки контрольной группы экспрессия вышеуказанных десяти мажорных белков у больных ЭК была статистически значимо выше. При этом пять белков имели наивысшие оценки SCORE - белок семейства ABRACL, альфа-енолаза, аннексин А3, белковая дегликаза DJ-1, фосфолипидатмутаза 2.

На электрофореграммах площадь белков Serum albumin, Е-кадгерина-1 аспириата полости матки больных ЭК была меньше по сравнению с электрофореграммами здоровых пациенток.

Из мажорных белков ABRACL отвечает за регуляцию клеточного цитоскелета за счет влияния на активный комплекс и увеличивает подвижность клеток [9]. В работе В.У. Hsiao и соавт. [10] было выявлено, что экспрессия белка ABRACL в опухолевых клетках при колоректальном раке повышена и коррелирует с пролиферативным и инвазивным потенциалом опухоли. Фосфолипидатмутаза 2 как гликолитический

фермент активирует гомеостаз НАДФН в ответ на окислительный стресс и способствует пролиферации опухолевых клеток, обеспечивает рост опухоли [11]. а-енолаза как и фосфолипидатмутаза 2, также относится к гликолитическим ферментам, экспрессируется в большинстве тканей, и является одним из активированных белков при раке эндометрия [12]. В работе К.С. Hsiao и соавт. [13] активность альфа-енолаза в опухолевых клетках рассматривается как перспективный диагностический и/или прогностический онкомаркер. Как известно, активация гликолитических ферментов в раковых клетках способствует усилению их жизнеспособности. Шапероны, обеспечивая восстановление третичной и четвертичной структуры белков, участвуют в развитии резистентности к противоопухолевым химическим препаратам [14].

Выраженность и статистическая значимость отличий относительной величины площади пятен отдельных белков на электрофореграммах пациенток с ЭК и контрольной группы позволяет косвенно судить об изменении экспрессии белков в опухолевой ткани по сравнению с нормальным эндометрием полости матки.

У пациенток с СРТМ к мажорным белкам с наибольшей относительной величиной площади пятен на электрофореграммах относили белок семейства ABRACL, фосфолипидатмутаза 2, дегликазу DJ-1, молекулу клеточной адгезии L1, убиквитин-конъюгирующий фермент E2 C (табл. 2).

У пациентов с СРТМ по сравнению с протеомным профилем маточного аспириата больных ЭК в масс-спектрометрии повысилась удельная значимость белков молекулы клеточной адгезии L1 - L1CAM, убиквитин-конъюгирующего фермента E2 наряду со

Результаты масс-спектрометрической идентификации белков аспирационного биоптата полости матки у больных СРТМ в сравнительном аспекте с контрольной группой

Белок (наименование рус/англ)	Ген	Функция	Критерий SCORE	V% M±SD	p
Белок семейства ABRACL/ <i>Costars family protein ABRACL</i>	<i>ABRACL</i>	Регуляция клеточного каркаса и подвижности клеток	57,55	543,1±34,2	<0,0001
Е-Кадгерин-1 / <i>E-Cadherin-1</i>	<i>CDH1</i>	Связывающий белок	199,13	0,34±0,005	<0,0001
Фосфоглицератмутатаза 2 / <i>Phosphoglycerate mutase 2</i>	<i>PGAM2</i>	Каталитическая активность	295,24	498,7±29,3	0,0007
Белковая дегликаза / <i>Protein Deglycase (DJ-1)</i>	<i>PARK7</i>	Шаперон, защита клеток от окислительного стресса	323,76	402,5±20,5	0,0005
Молекула клеточной адгезии L1 / <i>L1 cell adhesion molecule</i>	<i>L1CAM</i>	Трансмембранный белок	201,27	298,4±19,5	0,0007
Убиквитин-конъюгирующий фермент E2 C / <i>Ubiquitin-conjugating enzyme E2 C</i>	<i>UBE2C</i>	Регуляция клеточного цикла	193,11	281,7±18,2	<0,0001
Фибриноген бета-полипептид / <i>Fibrinogen beta chain</i>	<i>FGB</i>	Связывающий белок	109,28	260,3±17,8	0,0026
Кальцифозин / <i>Calcyphosine (CAPS)</i>	<i>CAPS</i>	Регуляция пролиферации и дифференциации клеток, перекрестная передача сигналов	76,29	201,3±11,3	0,0017
Шаперонин 10 / <i>Chaperonin 10 (CPN 10)</i>	<i>HSPE1</i>	Шаперон	72,35	189,5±15,2	0,0084
Белок минихромосомной защиты 5 / <i>Mini chromosome maintenance 5 (MCM5)</i>	<i>MCM5</i>	Регуляция клеточного цикла и пролиферации	69,17	178,4±13,5	0,0171

Примечание. SCORE - параметр надежности идентификации белков («счет баллов»), V% = V CP/V контрольная группа в %. V=V пятна одного белка / V общего пятна. p – доверительная вероятность при оценке различий больных с СРТМ и контрольной группы.

снижением площади Е-кадгерина-1 на электрофореграммах. Как известно из литературных источников, снижение экспрессии Е-кадгерина коррелирует с повышением частоты инвазии и метастазирования рака эндометрия и сопровождается нарушением регуляции роста, пролиферации и апоптоза клеток. Данное обстоятельство является ключевым для развития эпителиально-мезенхимального перехода с последующим нарастанием злокачественного потенциала опухоли [15]. Молекула клеточной адгезии L1 (L1CAM) регулирует адгезивные способности клеток. Усиление экспрессии L1CAM в ткани эндометрия у больных РТМ сопряжено с агрессивным течением болезни

ввиду изменения количества и активности гормональных рецепторов [16]. В отличие от больных с ЭК в протеомном профиле маточного аспирата у больных СРТМ среди приоритетных белков были выделены кальцифозин, пируваткиназа, эпидермальный белок, связывающий жирные кислоты, кальгранулин, прохитин, а также фактор, ингибирующий миграцию макрофагов.

Поскольку протеомный анализ не позволяет прямо судить об экспрессии белка опухолевыми клетками, то на следующем этапе исследования было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессионной активности в опухолевых образцах ткани относи-

Оценка экспрессии DJ-1 и L1CAM в образцах опухоли с учетом гистологического типа РТМ

Белок	Баллы	ЭК (n=249)		СРТМ (n=33)		p
		абс.	%	абс.	%	
DJ-1	0	81	32,5	4	12,1	p<0,001 (χ ² =43,99)
	1	56	22,5	1	3,0	
	2	75	30,1	7	21,2	
	3	37	14,9	21	63,7	
L1CAM	0	42	16,9	0	0	p<0,001 (χ ² =47,48)
	1	128	51,4	2	3,0	
	2	49	19,7	19	57,6	
	3	30	12,0	12	36,4	

Примечание. Доверительную вероятность p определяли путем сравнения долей по критерию Пирсона χ² с поправкой Йетса на непрерывность.

тельно двух мажорных белков из протеинового масс-спектра маточного аспирата -DJ-1 и L1CAM (табл. 3).

Гиперэкспрессия белка DJ-1 в операционных образцах опухоли чаще ($p < 0,001$) наблюдалась при СРТМ (63,7%) по сравнению с больными с диагнозом ЭК (14,9%). Высокая тканевая экспрессия белка L1CAM 2-3+ чаще ($p < 0,001$) установлена при СРТМ (94%) по сравнению с пациентками с ЭК (31,7%) (см. табл. 3). Таким образом, при СРТМ по сравнению с ЭК тканевая экспрессия опухолевыми клетками белков DJ-1 и L1CAM, представленных в масс-спектре при протеомном анализе маточного аспирата в высоком удельном содержании была выше, по сравнению с эндометриальным раком. Так, белок DJ-1 по своему удельному весу в масс-спектрометрии маточного аспирата превышал аналогичный показатель в контрольной группе здоровых женщин на $209,6 \pm 22,4\%$ ($p = 0,033$) при ЭК и на $402,5 \pm 20,5\%$ ($p = 0,0005$) при СРТМ. Удельный вес белка L1CAM в протеомном профиле маточного аспирата при СРТМ превышал относительный параметр контрольной группы на $298,4 \pm 19,5\%$ ($p = 0,0007$), а у больных ЭК в протеоме изучаемой биологической среды отсутствовал среди мажорных белков. Следовательно, масс-спектрометрические характеристики протеинов в маточном аспирате у больных РТМ отражают экспрессионную активность белков опухолевыми клетками. Учитывая, что забор маточного аспирата проходит неинвазивно, амбулаторно, широко практикуется гинекологами и онкологами, а сам протеомный анализ малозатратен по времени и экономическим параметрам, то оценка белкового профиля аспирата полости матки с определением удельной представленности каждого белка на электрофореграмме, имеет перспективы для проведения скрининга РТМ.

Заключение. При ЭК и СРТМ протеомный профиль маточного аспирата различается. Выявление характерных изменений протеома маточного аспирата может использоваться при скрининге и дифференциальной диагностике гистологических типов злокачественных эпителиальных новообразованиях матки на дооперационном этапе.

При ЭК в отличие от здоровых женщин в протеоме маточного аспирата возрастает доленое присутствие белков семейства ABRACL, альфа-енолазы, аннексина А3, белковой дегликазы DJ-1, фосфоглицератмутаза. У пациентов с СРТМ по сравнению с больными ЭК в масс-спектрометрии повышается удельная значимость белков молекулы клеточной адгезии L1 (L1CAM), DJ-1, убиквитин-конъюгирующего фермента E2 наряду со снижением площади E-кадгерина-1 на электрофореграммах. В опухолевых образцах прямое иммуногистохимическое исследование экспрессионной активности мажорных белков из масс спектра DJ-1 и L1CAM подтвердило различие их экспрессии опухолевыми клетками в зависимости от гистологического типа РТМ.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-3, 8-16 см.
REFERENCES)

4. Ковалева О.В., Белова Т.П., Кушлинский Д.Н., Короткова

- Е.А., Подлесная П.А., Грачев А.Н. и др. Растворимые формы контрольных точек иммунитета при раке яичников. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(2): 80-6.
5. Короткова Е.А., Белова Т.П., Ковалева О.В., Кушлинский Д.Н., Уткин Д.О., Терешкина И.В. и др. Клиническая и прогностическая значимость растворимой формы контрольной точки иммунитета SB7-H3 у больных раком яичников. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(S4): 32.
6. Кушлинский Н.Е., Уткин Д.О., Логинов В.И., Филиппова Е.А., Бурдённый А.М., Кушлинский Д.Н. и др. Клиническая значимость метилирования группы генов микроРНК у больных раком яичников. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(5): 321-7.
7. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Воротников И.К., Соколов Н.Ю., Ермилова В.Д., Мочалова А.С. и др. Растворимые формы рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L в сыворотке крови больных раком молочной железы: взаимосвязь с клинко-морфологическими особенностями и молекулярным типом опухоли. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(2): 76-80.

REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer. J. Clin.* 2020; 70(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
2. Wang Y., Yu M., Yang J.X., Cao D.Y., Shen K., Lang J.H. Clinicopathological and survival analysis of uterine papillary serous carcinoma: a single institutional review of 106 cases. *Cancer Manag. Res.* 2018; 25(10): 4915-28. DOI: 10.2147/CMAR.S179566.
3. Qu X.M., Velker V.M., Leung E., Kwon J.S., Elshaiikh M.A., Kong I. et al. The role of adjuvant therapy in stage IA serous and clear cell uterine cancer: A multi-institutional pooled analysis. *Gynecol. Oncol.* 2018; 149(2): 283-90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.002.
4. Kovaleva O.V., Belova T.P., Kushlinsky D.N., Korotkova E.A., Podlesnaya P.A., Grachev A.N. et al. Soluble forms of immune checkpoints in ovarian cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(2): 80-6. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-2-80-86. (in Russian)
5. Korotkova E.A., Belova T.P., Kovaleva O.V., Kushlinsky D.N., Utkin D.O., Tereshkina I.V. et al. Clinical and prognostic significance of the soluble form of the SB7-H3 immunity checkpoint in patients with ovarian cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(S4): 32. (in Russian)
6. Kushlinskii N.E., Utkin D.O., Loginov V.I., Filippova E.A., Burdyonnyy A.M. et al. Clinical significance of methylation of a group of miRNA genes in ovarian cancer patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65(5): 321-7. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-321-327. (in Russian)
7. Gershtein E.S., Korotkova E.A., Vorotnikov I.K., Sokolov N.Yu., Ermilova V.D., Mochalova A.S. et al. Soluble forms of PD-1/PD-L immune checkpoint receptor and ligand in blood serum of breast cancer patients: association with clinical pathologic factors and molecular type of the tumor. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(2): 76-80. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-76-80. (in Russian)
8. Tzur T., Kessous R., Weintraub A.Y. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017; 296(1): 5-14. DOI: 10.1007/s00404-017-4391-z.
9. Pang T.L., Chen F.C., Weng Y.L., Liao H.C., Yi Y.H., Ho C.L. et al. Costars, a dictyostelium protein similar to the C-terminal domain of STARS, regulates the actin cytoskeleton and motility. *J. Cell Sci.* 2010; 123: 3745-55. DOI: 10.1242/jcs.064709.
10. Hsiao B.Y., Chen C.H., Chi H.Y., Yen P.R., Yu Y.Z., Lin C.H. et al. Human Costars family protein ABRACL modulates actin dynamics and cell migration and associates with tumorigenic growth. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2037. DOI: 10.3390/ijms22042037.
11. Xu Y., Li F., Li T., Zhou X., Deng C.X., Guan K.L. et al. Oxidative stress activates SIRT2 to deacetylate and stimulate phosphoglycerate mutase. *Cancer Res.* 2014; 74: 3630-42. DOI: 10.1158/0008-5472.
12. Martinez-Garcia E., Lesur A., Devis L., Campos A., Cabrera S.,

BIOCHEMISTRY

- van Oostrum J., Matias-Guiu X. et al. Development of a sequential workflow based on LC-PRM for the verification of endometrial cancer protein biomarkers in uterine aspirate samples. *Oncotarget*. 2016; 7: 53102–15. DOI: 10.18632/oncotarget.10632.
13. Hsiao K.C., Shih N.Y., Chu P.Y., Hung Y.M., Liao J.Y., Chou S.W. et al. Anti- α -enolase is a prognostic marker in postoperative lung cancer patients. *Oncotarget*. 2015; 6(33): 35073-86. DOI: 10.18632/oncotarget.5316.
 14. Wang C-Y., Lin C-F. Annexin A2: Its Molecular Regulation and Cellular Expression in Cancer Development. *Disease Markers*. 2014; 2014: 308976. DOI: 10.1155/2014/308976.
 15. Feng Z., Gan H., Cai Z. Aberrant expression of hypoxia-inducible factor 1 α , TWIST and E-cadherin is associated with aggressive tumor phenotypes in endometrioid endometrial carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2013; 43(4): 396–403. DOI: 10.1093/jco/hys237.
 16. Kommos F.K.F., Karnezis A., Kommos F., Talhouk A., Florin-Andrei Taran F-A. et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *British Journal of Cancer*. 2018; 119: 480–6. DOI: 10.1038/s41416-018-0187-6.