

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.11-006.04-053.88-078.33

Харченко В.В.¹, Агарков Н.М.², Коровин Е.Н.³, Иванов В.А.¹, Будник И.В.², Макконен К.Ф.⁴, Жернакова Н.И.⁴

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ И ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, Россия;

²ФГБОУ ВО Юго-Западный государственный университет, 305040, Курск, Россия;

³ФГБОУ ВО Воронежский государственный технический университет, 394026, Воронеж, Россия;

⁴ФГАУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, Россия

Среди женщин пожилого возраста рак яичников является распространенной патологией в структуре новообразований. Цель работы – выявление ведущих показателей интерлейкинового профиля для совершенствования диагностики рака яичников в пожилом возрасте. Иммуноферментным анализом изучено содержание интерлейкинов в сыворотке крови у 78 больных раком яичников IIВ-IIIВ стадии по классификации FIGO в возрасте 65-70 лет и 42 женщин аналогичного возраста без рака яичников на момент исследования и в анамнезе. Дифференциация сравниваемых групп проведена с помощью дискриминантного метода. Ведущими диагностическими интерлейкинами для рака яичников в пожилом возрасте являются IL-1 α , IL-1 β , IL-8 и TNF- α . Построенные дискриминантные модели позволяют дифференцировать больных раком яичников и женщин контроля с точностью 93,2-93,8%. Применение иммуноферментного и дискриминантного анализа совершенствуют диагностику рака яичников у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: рак яичников; интерлейкины крови; иммуноферментный анализ; дискриминантный метод.

Для цитирования: Харченко В.В., Агарков Н.М., Коровин Е.Н., Иванов В.А., Будник И.В., Макконен К.Ф., Жернакова Н.И. Иммуноферментный и дискриминантный анализ в совершенствовании диагностики рака яичников в пожилом возрасте. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63 (11): 707-710. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-707-710>

Kharchenko V.V.¹, Agarkov N.M.², Korovin E.N.³, Ivanov V.A.¹, Budnik I.V.², Makkonen K.F.⁴, Zhernakova N.I.⁴

IMMUNOASSAY AND DISCRIMINANT ANALYSIS TO IMPROVE THE DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER IN THE ELDERLY

¹FGBOU VO Kursk state medical University, 305041, Kursk, Russia;

²FGBOU VO Southwestern state University, 305040, Kursk, Russia;

³FGBOU VO Voronezh state technical University, 394026 Voronezh, Russia;

⁴FGAOU VO Belgorod state University, 308015, Belgorod, Russia

Ovarian cancer is a common pathology in the structure of tumors among elderly women. The aim of the work is to identify the leading indicators of interleukin profile to improve the diagnosis of ovarian cancer in the elderly. Enzyme immunoassay studied serum levels of interleukins in 78 patients with ovarian cancer stage IIВ-IIIВ according to the classification of FIGO at the age of 65-70 years and 42 women of similar age without ovarian cancer at the time of the study and in history. The differentiation of the compared groups is carried out by means of discriminant method. The leading diagnostic interleukins for ovarian cancer in the elderly are IL-1 α , IL-1 β , IL-8 and TNF- α . The constructed discriminant models allow to differentiate patients with ovarian cancer and control women with an accuracy of 93.2-93.8%. The use of enzyme immunoassay and discriminant analysis improve the diagnosis of ovarian cancer in the elderly.

Key words: ovarian cancer; blood interleukins; enzyme immunoassay; discriminant method.

For citation: Kharchenko V.V., Agarkov N.M., Korovin E.N., Ivanov V.A., Budnik I.V., Makkonen K.F., Zhernakova N.I. Immunoassay and discriminant analysis to improve the diagnosis of ovarian cancer in the elderly. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (11): (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-707-710>

For correspondence: Agarkov N.M., Dr. Med. Sci. Professor in the department of bio-medical engineering, Southwest state University; e-mail: vitalaxen@mail.ru

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 27.06.2018
Accepted 25.11.2018

Введение. В современной онкогинекологии рак яичников (РЯ) объективно считается высокоактуальной проблемой [1- 4]. В 2012 г., согласно Всемирной базе данных GLOBOCAN, РЯ в мире заболели около 238 700 женщин и 151 900 умерли от него [5]. По оценкам экс-

пертов, в 2015 г. число заболевших РЯ превысило 250 000, а число умерших – 160 000 с ежегодным увеличением заболеваемости на 0,6% и смертности на 0,8%.

По заболеваемости РЯ Российская Федерация в 2015 г. вышла на первое место в мире (17,9 случаев на 100 000

Для корреспонденции: Агарков Николай Михайлович, д-р мед. наук, проф. каф. биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета; e-mail: vitalaxen@mail.ru

женщин). В 2015 г. в России более 14 000 женщин заболели РЯ и почти 8 000 умерли от него [6]. Среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов РЯ находится на 3-ем месте по числу заболевших и на 1-м месте – по числу умерших [1, 3, 6]. Заболеваемость РЯ резко возрастает после 40 лет и достигает пика в пожилом возрасте (65-69 лет), составляя 40,6 случаев на 100 000 женщин данного возраста [3]. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РЯ составляет 59-63 года [7]. Однако по мере увеличения доли пожилых женщин среди населения России, наблюдаемое в последние годы, заболеваемость и смертность вследствие РЯ будут увеличиваться [3].

Высокая заболеваемость и смертность при РЯ обусловлены отсутствием характерных симптомов, эффективных способов ранней диагностики; скрининговых методов, продемонстрировавших свою результативность в крупных клинических исследованиях; скрытым течением ранних этапов онкогенеза; выявлением 80% РЯ на поздних стадиях; низкой медицинской активностью женщин пожилого возраста, снижением противоопухолевого иммунитета в данном возрасте [4, 8]. В связи с этим перспективным методом диагностики считается иммунологический и, в частности, по изучению цитокинового статуса пациентов [8-10].

Цель работы – выявление ведущих показателей интерлейкинового профиля для совершенствования диагностики РЯ в пожилом возрасте.

Материал и методы. В Белгородском областном онкологическом диспансере проведено обследование 78 больных РЯ в возрасте 65-70 лет, составивших основную группу. Контролем послужили 42 женщины аналогичного возраста, не имеющих на момент исследования и в анамнезе РЯ. В основной группе на основе клинического, лабораторного, иммуноферментного, гистологического и ультразвукового методов верифицирован РЯ IВ-IIIВ стадии в соответствии с классификацией FIGO [11]. Определение уровня интерлейкинов в периферической крови осуществлялось твердофазным иммуноферментным анализом с набором реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов исследования включала вычисление средних арифметических величин, ошибок этих величин, показателей дезинтеграции по ранее опубликованной методике [2] на ЭВМ типа «Pentium» по стандартной программе «Statistica 6.0».

С помощью названного пакета прикладных программ и дискриминантного метода выполнена дифференциация больных РЯ и женщин без РЯ из контрольной группы.

Результаты и обсуждение. Анализ концентрации интерлейкинов в периферической крови больных РЯ и в контроле выявил по большинству параметров достоверную разницу (табл. 1). Обращает внимание, что развитие РЯ приводит к резкому увеличению содержания IL-1 β , которое по отношению к группе сравнения возросло в 21 раз. У больных РЯ значительно повысилась и концентрация IL-8, IL-1 α . Концентрация TNF- α при злокачественных новообразованиях яичников репрезентативно выросла, а в контроле практически не изменилась. Не установлено достоверных различий в сравниваемых группах концентрации в периферической крови IL-2, IL-10 и IL-12. Содержание IL-4 при РЯ возросло ($p < 0,001$), но в контрольной группе – понижено существенно.

В ранее выполненном исследовании сыворотки крови твердофазным иммуноферментным анализом у больных I-IV стадии РЯ (по FIGO) установлено существенное повышение IL-1 β до 216,7 \pm 49,35 пг/мл при I стадии и 230,9 \pm 15,09 пг/мл при IV стадии РЯ против 36,8 \pm 10,7 пг/мл среди здоровых женщин-доноров крови [12, 13]. Сывороточный уровень IL-1 β статистически повышен во всех группах больных РЯ пожилого возраста T₂₋₃ N₀₋₁ M₀ стадий при сравнении с группой здоровых лиц [14].

Аналогичная закономерность характерна и для содержания TNF- α в сыворотке крови [12, 13, 14]. Изучение содержания TNF- α выявило достоверное повышение его значений во всех исследуемых группах больных РЯ по сравнению с группой здоровых лиц [14]. Сывороточные уровни TNF- α статистически достоверно увеличены во всех группах больных при сравнении их между собой. Среди больных РЯ I стадии уровень TNF- α составляет 55,0 \pm 9,53 пг/мл, а пациентов IV стадии – 93,8 \pm 9,96 пг/мл [12]. Сравнительный анализ уровней TNF- α с группой здоровых лиц показал, что его содержание повышено во 2-й группе больных в 5,7 раз [14].

Уровень IFN- γ также достоверно возрастает у больных РЯ уже на I стадии до 95,8 \pm 9,49 пг/мл против 44,0 \pm 7,67 пг/мл в контроле ($p < 0,001$), а максимального значения достигает на III стадии – 120,9 \pm 10,33 пг/мл [12]. Наблюдаемые изменения уровня IFN- γ и TNF- α обнаруживают прямые корреляционные связи со стадией заболевания ($r = +0,12$ и $r = +0,70$ соответственно) [12].

Выявлено статистически значимое повышение в сыворотке крови IL-6 во всех группах больных РЯ пожилого возраста по сравнению с группой здоровых лиц [13, 14]. По данным С.В. Камышова [14], среди больных РЯ содержание IL-6 возрастает в 7,5 раз против контрольной группы. Медиана IL-6 в сыворотке крови, по результатам иммуноферментного анализа, значительно выше у больных РЯ (11,5 пг/мл, диапазон 3,4-62,6 пг/мл), чем в контрольной группе – 2,9 (1,1-12,3 пг/мл) ($p < 0,001$) [15]. Показано, что увеличение содержания IL-6 непосредственно способствует росту новообразования при РЯ и его распространению посредством нескольких механизмов, включающих клеточную пролиферацию, ангиогенез и снижение чувствительности к проапоптотическим регуляторам [16, 17]. С повышенной экспрессией IL-6 у больных РЯ коррелирует экспрессия TNF- α [17]. Кроме того, считается, что повышение уровня IL-6, IL-8 в сыворотке крови ассоциируется со снижением общей выживаемости ($p = 0,003$ и $p = 0,035$) и безрецидивной выживаемости ($p < 0,001$ и $p = 0,026$) соответственно.

Таблица 1

Концентрация цитокинов в периферической крови у больных РЯ в пожилом возрасте и контрольной группе (M \pm m)

Цитокины, пг/мл	Рак яичников	Контроль	Различие, p
IL - 1 α	254,3 \pm 7,2	28,7 \pm 2,2	<0,001
IL-1 β	301,9 \pm 8,4	14,3 \pm 1,5	<0,001
IL-2	35,0 \pm 5,2	49,7 \pm 3,1	>0,05
IL-4	6,2 \pm 0,4	1,7 \pm 0,2	<0,001
IL-8	559,7 \pm 4,9	42,5 \pm 2,3	<0,001
IL - 10	7,2 \pm 1,1	6,7 \pm 0,9	>0,05
IL - 12	1,6 \pm 0,2	2,1 \pm 0,5	>0,05
TNF- α	48,7 \pm 2,9	6,2 \pm 1,1	<0,001

Таблица 2

Математическое ранжирование интерлейкинов крови по величине дезинтеграции у больных РЯ пожилого возраста и в контрольной группе

Цитокины, пг/мл	Рак яичников	Ранговое место	Контроль	Ранговое место
IL-1α	26,2	3	29,4	1
IL-1β	42,6	1	19,4	4
IL-2	15,4	6	28,3	2
IL-4	17,5	5	4,6	7
IL-8	30,7	2	22,5	3
IL-10	8,3	7	5,7	6
IL-12	6,1	8	2,8	8
TNF-α	23,8	4	14,7	5
Сумма	170,6		127,4	-

Таблица 3

Расстояние Махаланобиса при классификации первого и второго класса по уровню интерлейкинов в крови

Код признака	Observed	G_1:0	G_2:1
1	G_1:0	2,228	42127,505
2	G_1:0	4,776	41084,361
3	G_1:0	1,346	41022,463
4	G_1:0	2,542	42181,780
5	G_1:0	2,784	42354,241
6	G_1:0	3,217	41261,653
7	G_1:0	0,008	42095,437
8	G_1:0	0,001	42273,058
9	G_2:1	0,018	1,874
10	G_2:1	41894,351	3,009
11	G_2:1	41625,436	8,115
12	G_2:1	40284,397	11,268
13	G_2:1	42357,690	3,584
14	G_2:1	42081,485	0,798
15	G_2:1	42115,278	1,351
16	G_2:1	42108,354	0,695

Существенность изменений при РЯ нами подтверждена и численным параметром дезинтеграции, сумма которого в вышеназванной клинической группе значительно превосходит таковую в контроле (табл. 2). Экстремум показателя дезинтеграции у больных РЯ соответствует IL-1β. Кроме того, в данной группе пациентов IL-8 имеет также высокий параметр дезинтеграции. Следует также указать на TNF-α со значительным показателем дезинтеграции и IL-1α. Минимально изменился в обеих группах IL-12, занявший последнюю ранговую позицию. В контроле первое место получил IL-1α и с незначительным различием IL-2. Значительные изменения

претерпевает и концентрация IL-8. Заслуживают внимания с дифференциально-диагностической точки зрения показатели дезинтеграции IL-1β и TNF-α, несмотря на то, что у пожилых женщин без РЯ они весьма ниже, чем при РЯ.

Для проведения дифференциальной диагностики больных РЯ пожилого возраста и женщин контрольной группы по ведущим интерлейкинам периферической крови разработаны дифференциальные модели. В обработку дискриминантным методом включены IL-1α, IL-1β, IL-8 и TNF-α, что позволило для первого класса биообъектов (больные РЯ) получить следующую модель:

$$y_{13} = -32,486x_{20} + 150,347x_{21} + 208,124x_{22} + 40,215x_{23} - 28752,497, \text{ где}$$

y_{13} - больные РЯ,

x_{20} - концентрация IL-1α на системном уровне,

x_{21} - концентрация IL-1β на системном уровне,

x_{22} - содержание в периферической крови IL-8,

x_{23} - содержание в крови TNF-α.

Для пожилых женщин без РЯ (второй класс) по тем же показателям цитокинового профиля на системном уровне разработана дискриминантная модель:

$$y_{14} = 98,437x_{20} + 405,164x_{21} + 70,232x_{22} + 32,957x_{23} - 14372,751, \text{ где}$$

y_{14} - пожилые женщины без РЯ,

x_{20} - x_{23} — показатели интерлейкинового статуса на системном уровне, соответствующие обозначениям для первого класса.

Результативность созданных моделей оценена по расстоянию Махаланобиса (табл. 3), которому качество классификации рассматриваемых биообъектов соответствует предъявляемым требованиям. Ошибочно классифицированных объектов первого класса, дифференцированных во второй класс, по данным математическим моделям удельный вес равен 6,8%. Удельный вес же пожилых женщин без РЯ, ошибочно включённых в первый класс, составил 6,2%. Как видно, дискриминантные модели отличаются высоким качеством и могут применяться в клинической практике при дифференциации больных РЯ и женщин без РЯ в пожилом возрасте.

Многомерный регрессионный анализ показал, что уровни IL-6 и IL-8 в сыворотке крови независимо прогнозируют выживаемость больных РЯ как общую, так и безрецидивную [15]. Поэтому сывороточные уровни IL-6 и IL-8 следует рассматривать как прогностические факторы при эпителиальном РЯ. Предоперационные же уровни IL-6 и IL-8 в сыворотке крови позволяют дифференцировать пациентов с эпителиальным РЯ от здоровых женщин [15]. Высокая прогностическая значимость IL-1α, IL-1β и TNF-α позволила с использованием дискриминантного метода проводить дифференциальную диагностику РЯ и условно здоровых женщин старше 65 лет без РЯ [18]. В этом контексте мониторинг IL-10 в крови больных РЯ позволяет прогнозировать исход операции и осуществить классификацию больных РЯ и здоровых женщин [19].

Заключение. Иммуноферментный анализ сывороточных интерлейкинов выявил увеличение большинства исследованных цитокинов по сравнению с контролем от 3,6 раза для IL-4 до 21,1 раза для IL-1β с ведущей диагностической значимостью для РЯ у пожилых IL-1α, IL-1β, IL-8 и TNF-α. Включение названных интерлейкинов в дискриминантный анализ позволило разработать диагностические модели, обеспечивающие с высокой

точностью (93,2-93,8%) дифференциацию больных РЯ пожилого возраста и контрольной группы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5, 8, 10, 11, 15-17, 19 см. REFERENCES)

1. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. Ивашина С.В., Люстик А.В., Аleshikova О.И. и др. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 1: 53-60.
2. Агарков Н.М., Макконен К.Ф., Аксёнов В.В., Ткаченко П.В., Иванов В.А., Иванов А.В., Субботина Т.И. Дифференциальная диагностика хронического сальпингоофорита и рака яичников на основе иммунологического и дискриминантного методов. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017; 62(10): 611-5.
3. Жордания К.И., Калиничева Е.В., Моисеев А.А. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез. *Онкогинекология*. 2017; 3: 26-32.
4. Солопова А.Г., Бицадзе В.О., Солопова А.Е., Макацария А.Д., Розанов И.А. Рак яичника: современные подходы к классификации, диагностике, стадированию и дифференцированной тактике ведения больных. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 2: 55-66.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015.
9. Сулейменова А.Т., Камарли З.П., Манамбаева З.А. Иммунные нарушения и потенциальные механизмы их коррекции для повышения эффективности лечения рака яичников. *Вестник Киргизско-российского славянского университета*. 2016; 16(7): 111-5.
12. Генинг Т.П., Антонеева И.И. Роль цитокинов (TNF α , IF γ и IL1 β) в развитии локальных полимодальных эффектов при прогрессировании рака яичников. *Креативная хирургия и онкология*. 2009; 1: 20-3.
13. Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Пирмамедова С.С., Насырова Е.Ю., Генинг С.О., Мясникова Д.Ф. Цитокиновый статус сыворотки крови при распространенном раке яичников и на фоне полихимиотерапии. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4: 233-6.
14. Камышов С.В. Изучение влияния сопроводительной иммунотерапии на дисбаланс цитокинов у больных раком яичников. *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2018; 2(47): 22-6.
18. Агарков Н.М., Борисова М.А. Математические подходы к дифференциальной диагностике рака яичников. *Известия Юго-Западного государственного университета*. 2012; 2: 267-71.

REFERENCES

1. Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B. Ivashina S.V., Lyustik A.V., Aleshikova O.I. et al. Ultrasound criteria for early diagnosis of ovarian cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2015; 1: 53-60. (in Russian)
2. Agarkov N.M., Makkonen K.F., Aksyonov V.V., Tkachenko P.V., Ivanov V.A., Ivanov A.V., Subbotina T.I. Differential diagnosis of chronic oophoritis and ovarian cancer based on immunological and

- discriminant methods. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2017; 62(10): 611-5. (in Russian)
3. Zhordaniya K.I., Kalinicheva E.V., Moiseev A.A. Ovarian cancer: epidemiology, morphology and histogenesis. *Onkoginekologiya*. 2017; 3: 26-32. (in Russian)
4. Solopova A.G., Bicadze V.O., Solopova A.E., Makacariya A.D., Rozanov I.A. Ovarian Cancer: modern approaches to classification, diagnosis, staging and differentiated management of patients. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017; 2: 55-66. (in Russian)
5. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer. J Clin*. 2015; 65: 87-108.
6. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena; 2017. (in Russian)
7. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy institute imeni P.A. Gerzena; 2015. (in Russian)
8. Yu W., Qu H., Cao G., et al. Mthsp70-CLIC1-pulsed dendritic cells enhance the immune response against ovarian cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017; 494(1-2): 13-9.
9. Suleymenova A.T., Kamarli Z.P., Manambaeva Z.A. Immune disorders and potential mechanisms of their correction to improve the treatment of ovarian cancer. *Vestnik Kirgizsko-rossijskogo slavyanskogo universiteta*. 2016; 16(7): 111-5. (in Russian)
10. You Y., Li Y., Li M., Lei M., Wu M., Qu Y. et al. Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol*. 2018; 191(1): 60-73.
11. Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J.Gynecol. Oncol*. 2015; 26(2):87-9. (in Russian)
12. Gening T.P., Antoneeva I.I. the Role of cytokines (TNF, ZAT and IL1 β) in the development of polymodal local effects in the progression of ovarian cancer. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2009; 1: 20-3. (in Russian)
13. Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Pirmamedova S.S., Nasyrova E.YU., Gening S.O., Myasnikova D.F. Cytokine status of blood serum in advanced ovarian cancer and on the background of polychemotherapy. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 4: 233-6. (in Russian)
14. Kamyshev S.V. Study of the effect of accompanying immunotherapy on cytokine imbalance in patients with ovarian cancer. *Evrzjskiy soyuz uchenykh (ESU)*. 2018; 2(47): 22-6. (in Russian)
15. Dobrzycka B., Mackowiak-Matejczyk B., Terlikowska K.M., Kulesza-Bronczyk B., Kinalski M, Terlikowski S.J. Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Eur. Cytokine Netw*. 2013 ; 24(3): 106-13.
16. Scotton C.J., Wilson J.L, Scott K., Stamp G., Wilbanks G.D., Fricker S et al. Multiple actions of the chemokine CXCL12 on epithelial tumor cells in human ovarian cancer. *Cancer Res*. 2002; 62: 5930-8.
17. Righi E., Kashiwagi S., Yuan J., Santosuosso M., Leblanc P., Ingraham R. et al. CXCL12/ CXCR4 Blockade induces multimodal antitumor effects that prolong survival in an immunocompetent mouse model of ovarian cancer. *Cancer Res*. 2011; 71:5522.
18. Agarkov N.M., Borisova M.A. Mathematical approaches to differential diagnosis of ovarian cancer. *Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 2: 267-71. (in Russian)
19. Mustea A., Braicu EI., Koensgen D., Yuan S., Sun P.M., Stamatian F. et al. Monitoring of IL-10 in the serum of patients with advanced ovarian cancer: results from a prospective pilot-study. *Cytokine*. 2009; 45(1): 8-11.

Поступила 27.06.18

Принята к печати 25.11.18