

Оруджева И.Н., Азизова Г.И., Гафаров И.А., Оруджев А.Г.

## ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И ПАРАМЕТРАМИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Азербайджанский медицинский университет, AZ 1022, Баку, Азербайджан

*Целью нашего исследования явилось изучение корреляционных связей между некоторыми биохимическими показателями и параметрами лучевого исследования для ранней диагностики рака молочной железы. Были исследованы 76 пациенток, проходивших обследование по поводу рака молочной железы. У 48 из них был диагностирован рак молочной железы, у 28 - доброкачественные новообразования молочной железы. Возраст пациенток колебался от 18 до 79 лет. Контрольную группу составили 16 практически здоровых женщин. У всех обследуемых в сыворотке крови определяли уровень онкомаркеров (СЕА, СА 15-3), лактоферрина, некоторых про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО $\alpha$ ) методом иммуноферментного анализа. Также всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование в сочетании с доплерографией и рентгеновской маммографией. При ультразвуковом обследовании оценивались размеры, контуры, эхогенность, эхоструктура, наличие и характер васкуляризации новообразований молочной железы, а также состояние регионарных лимфатических узлов. Во время маммографии определялись контуры, размеры выявленной опухоли, принималось во внимание наличие микрокальцинатов. Результаты исследования показали, что между некоторыми биохимическими показателями и параметрами лучевой диагностики выявляется статистически положительная корреляция.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы; онкомаркеры; цитокины; лактоферрин; ультразвуковое исследование; маммография.

**Для цитирования:** Оруджева И.Н., Азизова Г.И., Гафаров И.А., Оруджев А.Г. Изучение корреляционных связей между некоторыми биохимическими показателями и параметрами лучевой диагностики при раке молочной железы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(12): 738-743. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-738-743>

*Orujova I.N., Azizova G.I., Gafarov I.A., Orujov A.H.*

### STUDY OF CORRELATION BETWEEN BIOCHEMICAL INDICATORS AND RADIOLOGICAL DIAGNOSTIC PARAMETERS OF BREAST CANCER

Department of Biochemistry and Department of Physical and Mathematical Science of Azerbaijan Medical University, Baku

*The aim of this work was to study the correlation between some biochemical parameters and parameters of radiological diagnostics for early diagnosis of breast cancer. 76 patients with breast cancer were examined. In 48 of them was diagnosed breast cancer, in 28 of them was diagnosed benign breast neoplasms. The age of patients ranged from 18 to 79 years. The control group consisted of 16 healthy women. Oncological markers (CEA, CA 15-3), some pro-inflammatory and inflammatory cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$ ) and lactoferrin were determined in serum by using enzyme-linked immunosorbent assay method. All patients underwent ultrasound with a combination of Doppler and X-ray mammography. Ultrasound examination assessed the estimation of tumor size, contours, echogenicity, echostructure, the presence and nature of vascularization of breast tumors, and also assessed the location of regional lymph nodes. During mammography, the contours and sizes of the detected tumor were determined, and the presence of microcalcifications was also taken into account. The results of the study showed that a statistically positive correlation between some biochemical parameters and parameters of radiological diagnostics was established.*

**Key words:** breast cancer; oncomarkers; cytokines; lactoferrin; ultrasound; mammography.

**For citation:** Orujova I.N., Azizova G.I., Gafarov I.A., Orujov A.H. Study of correlation between biochemical indicators and radiological diagnostic parameters of breast cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (12): 738-743 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-738-743>

**For correspondence:** *Orujova Ilaha Nadir*; researcher of Department of Biochemistry; e-mail: [orucovailaha@rambler.ru](mailto:orucovailaha@rambler.ru)

#### Information about authors:

Orujova I.N., <http://orcid.org/0000-0002-8953-1670>;

Azizova G.I., <http://orcid.org/0000-0003-4847-4064>;

Gafarov I.A., <http://orcid.org/0000-0002-7725-2842>;

Orujov A.H., <http://orcid.org/0000-0002-1826-3816>.

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

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

Received 30.04.2020  
Accepted 24.09.2020

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) – одна из основных причин смертности среди женщин в странах Западной Европы. Известно достаточно много факторов, которые ассоциируются с риском развития РМЖ: генетические и семейные, гормональные (ранняя менархе, поздняя менопауза, поздняя первая беременность), диета, доброкачественные болезни молочной железы (в основном, ассоциированы с атипичной гиперплазией).

В борьбе против РМЖ основной задачей является раннее выявление заболевания в целях улучшения результатов лечения и выживаемости. Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент обнаружения. В связи с этим вопросы эффективного выявления РМЖ актуальны, прежде всего, на доклинической стадии. Профилактика рака, прежде всего скрининг, подразумевает проведение обследований или тестов до появления симптомов, по поводу которых больные сами обратились за медицинской помощью. Отметим, что вопросы диагностической тактики при РМЖ постоянно пересматриваются и совершенствуются в связи с развитием науки и техники, появлением новых методик и технологий ультразвуковой, лучевой визуализации и лабораторных методик [1, 3].

Целью данного исследования явилось изучение корреляционных связей между некоторыми биохимическими показателями и параметрами лучевого исследования для ранней диагностики РМЖ.

**Материал и методы.** В настоящей работе представлены результаты исследования 76 пациенток, проходивших обследование по поводу РМЖ в онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета за период с 2014 по 2017 год. Возраст пациенток колебался от 18 до 79 лет. Контрольную группу составили 16 практически здоровых женщин. У всех женщин в сыворотке крови определяли уровень онкомаркеров (СЕА, СА 15-3), лактоферрина, некоторых про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ ). Также, всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) в сочетании с доплерографией и рентгеновской маммографией.

Лучевое обследование молочных желез проводилось в онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета, а биохимические, иммуноферментные анализы были проведены в учебно-клинической биохимической лаборатории Азербайджанского медицинского университета.

Метод определения онкомаркеров (СА 15-3, СЕА), цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и TNF- $\alpha$ ) и лактоферрина основан на «сендвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к соответствующим параметрам. Для определения онкомаркеров использовали набор реагентов «Human» (Германия), для определения цитокинов и лактоферрина соответственно набор реагентов «Вектор-Бест» (Российская Федерация) и «Cloud-Clou» (Китай). Измерения проводились с помощью иммуноферментного анализатора STAT Fax 303 Plus (США).

УЗИ проводили на аппарате Mindray D70 (Китай), а маммография при помощи аппарата Siemens Mammomat Inspiration (Германия). При УЗИ оценивались переднезадние (AP) и поперечные (R) размеры и их соотношение, контуры, экзогенность, экоструктура, наличие и характер васкуляризации выявленного объемного ново-

образования. Принималось во внимание состояние регионарных подмышечных, надключичных, подключичных, парастернальных лимфатических узлов. Во время маммографии определяли контуры, размеры выявленной опухоли, также принимались во внимание наличие микрокальцинатов.

Корреляционные связи были определены с помощью критерия  $\rho$ -Спирмена. Статистическая значимость коэффициента корреляции определена 2-сторонним критерием. Вычисления проведены в статистическом пакете SPSS-20.

**Результаты и обсуждение.** В настоящее время известен ряд опухолевых маркеров при РМЖ. Среди них наиболее широко используют СА 15-3 и СЕА.

Углеводный антиген СА 15-3 – это специфический белок, онкомаркер рака молочной железы. Антиген производится в незначительном количестве в здоровом организме клетками протоков молочной железы. Если в железе возникают онкологические процессы, то происходит аномально высокая продукция СА 15-3 [4].

По результатам нашего исследования, между онкомаркером СА 15-3 и контурами ( $\rho=0,599$ ,  $p<0,001$ ), экзогенностью ( $\rho=0,427$ ,  $p<0,001$ ), размерами ( $\rho=0,218$ ,  $p=0,059$ ), соотношениями AP и R опухоли ( $\rho=0,488$ ,  $p<0,001$ ), состоянием лимфатических узлов ( $\rho=0,502$ ,  $p<0,001$ ) при УЗИ, кровообращением новообразования при доплерографии ( $\rho=0,698$ ,  $p<0,001$ ) выявляется статистически значимая положительная корреляция. Похожая корреляция наблюдалась между СА 15-3 и контурами опухоли ( $\rho=0,575$ ,  $p<0,001$ ), наличием микрокальцинатов ( $\rho=0,431$ ,  $p<0,001$ ) при маммографии.

Диагностическая ценность СА 15-3 возрастает в комбинации с определением онкомаркера СЕА. Высокий уровень этих маркеров связан со стадией РМЖ, размером опухоли и вовлечением в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов. СЕА – гликопротеин, относящийся к группе онкофетальных белков; во внутриутробном периоде вырабатывается клетками пищеварительного тракта (печени, кишечника, поджелудочной железы), а после рождения его синтез резко подавляется и уровни в сыворотке у здоровых людей минимальны. Его экспрессия наблюдается в клетках различных тканей в норме и при злокачественных процессах, поэтому повышение уровня может быть обусловлено как злокачественным ростом опухоли, так и различными воспалительными и доброкачественными процессами. У части пациентов с подтвержденным диагнозом карциномы могут отмечаться нормальные уровни СЕА, с другой стороны, повышенный уровень выявляется у курильщиков, пациентов с доброкачественными опухолями и воспалительными процессами. Поэтому однозначно интерпретировать результаты СЕА как наличие или отсутствие карциномы нельзя. Наиболее адекватным является использование СЕА на этапе контроля эффективности лечения [4].

У больных, входящих в группу исследования, нами установлена статистически значимая положительная корреляция между онкомаркером СЕА и контурами ( $\rho=0,581$ ,  $p<0,001$ ), экзогенностью ( $\rho=0,505$ ,  $p<0,001$ ), соотношениями AP и R новообразования ( $\rho=0,453$ ,  $p<0,001$ ), состоянием лимфатических узлов ( $\rho=0,493$ ,  $p<0,001$ ) при УЗИ, кровообращением опухоли ( $\rho=0,607$ ,  $p<0,001$ ) при доплерографии. Также определялась статистически положительная корреляция между онкомаркером СЕА и контурами опухоли ( $\rho=0,588$ ,  $p<0,001$ ), на-

личиём микрокальцинов при маммографии ( $p=0,238$ ,  $p=0,038$ ).

В ходе исследования также были изучены корреляционные отношения между некоторыми цитокинами и параметрами лучевой диагностики. При этом выявлена статистически достоверная положительная корреляция между ИЛ-2 и кровообращением опухоли при доплерографии ( $p=0,296$ ,  $p=0,009$ ).

ИЛ-2 является цитокином, который способствует дифференцировке и выживанию регуляторных Т-клеток, тем самым обеспечивая их значимость в контроле иммунного ответа и их эффективное участие в патогенезе ряда патологических состояний, таких как рак и метаболические, инфекционные, аутоиммунные и воспалительные заболевания [2, 5].

Установлена статистически положительная корреляция между ИЛ-6 и контурами опухоли ( $p=0,420$ ,  $p<0,001$ ), экзогенностью ( $p=0,357$ ,  $p=0,002$ ), соотношениями АР и R ( $p=0,292$ ,  $p=0,011$ ), состоянием лимфатических узлов ( $p=0,424$ ,  $p<0,001$ ) при УЗИ, кровообращением опухоли при доплерографии ( $p=0,487$ ,  $p<0,001$ ). Такая корреляция наблюдалась также между ИЛ-6 и контурами опухоли ( $p=0,432$ ,  $p<0,001$ ), наличием микрокальцинов ( $p=0,228$ ,  $p=0,047$ ) при маммографии.

ИЛ-6 – гликопротеид, являющийся мультифункциональным цитокином, координирующим иммунный и острофазовый воспалительный ответы, а также онкогенез и гемопоэз. Очевидно, опухолевые клетки могут продуцировать цитокины в качестве аутокринных ростовых факторов. Так, ИЛ-6 может продуцироваться злокачественными клетками опухолей, при этом его высокий уровень может препятствовать эффективной иммунотерапии. По данным литературы, активация выработки ИЛ-6 приводит к запуску транскрипционных механизмов, которые ускоряют пролиферацию и рост злокачественных клеток [5, 22, 23].

В наших исследованиях выявлена статистически значимая положительная корреляция между ИЛ-8 и контурами ( $p=0,415$ ,  $p<0,001$ ), экзогенностью ( $p=0,351$ ,  $p=0,002$ ), соотношениями АР и R опухоли ( $p=0,232$ ,  $p=0,044$ ), состоянием лимфатических узлов ( $p=0,296$ ,  $p=0,009$ ) при УЗИ, а также характером кровообращения новообразования при доплерографии ( $p=0,545$ ,  $p<0,001$ ). Идентичная корреляция также наблюдалась между ИЛ-8 и контурами опухоли ( $p=0,427$ ,  $p<0,001$ ), наличием микрокальцинов ( $p=0,248$ ,  $p=0,031$ ) при маммографии.

Проведен ряд клинических исследований для выявления роли ИЛ-8 в прогрессировании рака молочной железы. Установлено, что неопластические ткани молочной железы имеют высокие уровни концентрации ИЛ-8 по сравнению с нормальной тканью. Экспрессия ИЛ-8 у пациентов с раком молочной железы связана с метастазированием рака молочной железы, прогрессирующим заболеванием и плохой выживаемостью [17, 26]. Секретция ИЛ-8 стимулирует экспрессию молекулы адгезии, включая фибронектин, в клетках молочной железы человека [8, 12]. Таким образом, высокий уровень ИЛ-8 связан с метастатической инвазивностью и ранним рецидивом заболевания. По-видимому, он обладает значительным потенциалом в качестве прогностического и / или прогностического биомаркера рака. Другие исследования подтвердили предыдущие исследования и показали, что имеется связь уровня ИЛ-8 со стадией заболевания [16, 25].

Нами выявлена статистически достоверная положительная корреляция между ИЛ-10 и контурами опухоли ( $p=0,401$ ,  $p<0,001$ ), соотношениями АР и R ( $p=0,300$ ,  $p=0,009$ ), состоянием лимфатических узлов ( $p=0,262$ ,  $p=0,022$ ) при УЗИ, а также характером кровообращения опухоли при доплерографии ( $p=0,431$ ,  $p<0,001$ ). Аналогичная корреляция наблюдалась между этим цитокином и контурами опухоли ( $p=0,375$ ,  $p<0,001$ ) при маммографии.

ИЛ-10 – плейотропный противовоспалительный цитокин, который вызывает иммуносупрессию и помогает избежать иммунологический надзор над опухолью. Как и некоторые другие цитокины, ИЛ-10 также может оказывать двойное пролиферативное и ингибирующее действие на клетки опухоли молочной железы, что указывает на сложную роль ИЛ-10 в инициации и прогрессировании рака молочной железы [6, 7, 10].

По данным литературы, ФНО- $\alpha$  может оказывать противоопухолевое и противовоспалительное действие. Многие клетки повышают свою протеолитическую активность в ответ на секрецию воспалительных цитокинов, и, в частности, ФНО- $\alpha$ . Установлено, что этот цитокин может стимулировать выживание и пролиферацию, миграцию и инвазию раковых клеток, а также способствовать ангиогенезу [13, 18, 20, 24]. Достоверная положительная корреляция наблюдалась между ФНО $\alpha$  и контурами ( $p=0,317$ ,  $p<0,005$ ), экзогенностью опухоли ( $p=0,319$ ,  $p<0,005$ ), состоянием лимфатических узлов ( $p=0,285$ ,  $p=0,013$ ) при УЗИ, характером кровообращения новообразования ( $p=0,363$ ,  $p<0,001$ ) при доплерографии. Идентичная корреляция также наблюдалась между ФНО- $\alpha$  и контурами опухоли при маммографии ( $p=0,308$ ,  $p=0,007$ ).

В ходе наших исследований наблюдалась статистически достоверная положительная корреляция между лактоферрином и контурами ( $p=0,482$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 1), экзогенностью ( $p=0,324$ ,  $p=0,004$ ), соотношениями АР и R опухоли ( $p=0,339$ ,  $p=0,003$ ), состоянием лимфатических узлов ( $p=0,546$ ,  $p<0,001$ ) при УЗИ, характером кровообращения новообразования при доплерографии ( $p=0,525$ ,  $p<0,001$ ), а также контурами опухоли при маммографии ( $p=0,488$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 2).

Лактоферрин – полифункциональный белок из семейства трансферринов. Он является одним из компонентов иммунной системы организма, принимает участие в системе неспецифического гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток и является белком острой фазы воспаления [22, 23]. Лактоферрина привлекает внимание онкологов, ведущих поиск неспецифических и специфических опухолеассоциированных маркеров. Аргументами в пользу пригодности лактоферрина как неспецифического маркера злокачественного процесса являются исследования, показавшие повышение экспрессии лактоферрина в злокачественных клетках в отличие от нормальных. J. Farley и соавт. [9,14] определили связь лактоферрина с развитием рака молочной железы, опухолей лимфоидной системы, и считают этот белок раково-специфическим маркером эндоцервикальных аденокарцином.

Следует также отметить, что между ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2 и размерами опухоли при УЗИ наблюдалась отрицательная статистически недостоверная корреляция. Не выявлено корреляции между СЕА, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , лактоферрином и размерами опухоли при УЗИ и маммографии. Идентичные корреляционные отношения наблюдались между СА 15-3 и размерами опухоли

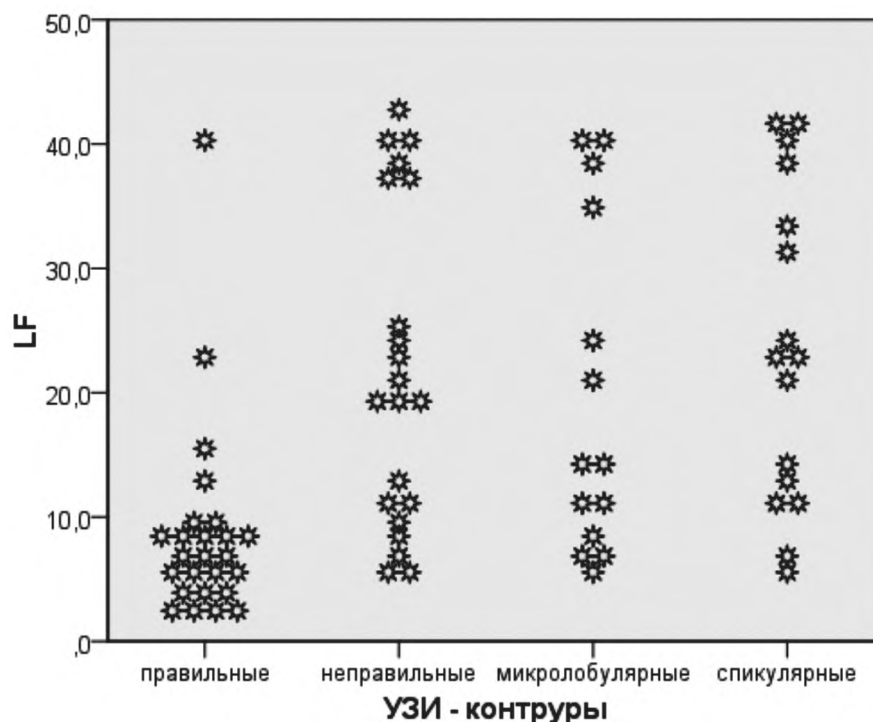


Рис. 1. Корреляционные связи между лактоферрином и контурами новообразования при УЗИ.

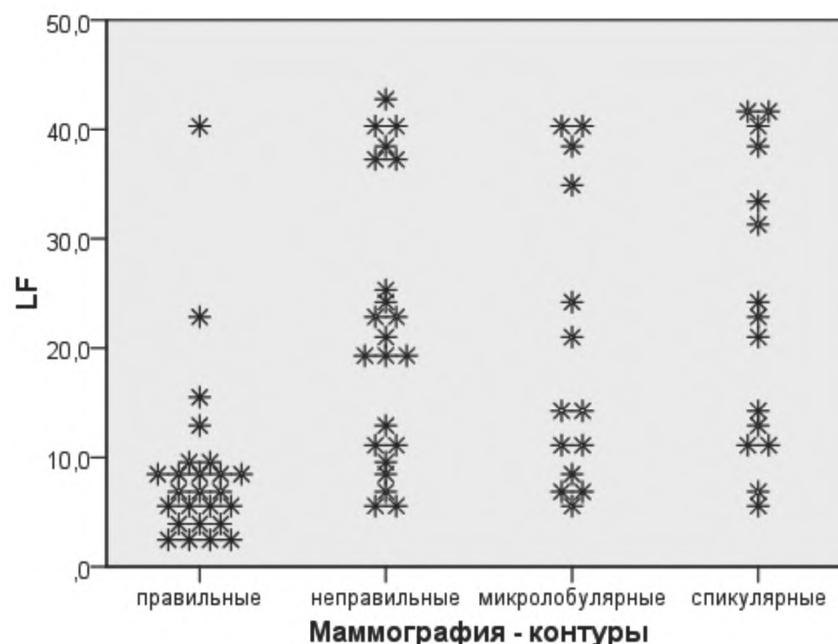


Рис. 2. Корреляционные связи между лактоферрином и контурами новообразования при маммографии.

во время маммографического скрининга, между ИЛ-10 и экзогенностью опухоли при УЗИ, наличием микрокальцинатов, между ФНО- $\alpha$  и соотношениями AP и R новообразования, наличием микрокальцинатов при маммографии (см. таблицу).

Таким образом, при изучении корреляции между биохимическими показателями и параметрами лучевой диагностики наблюдались статистически достоверные положительные корреляции, за исключением одного из параметров – размера новообразований. При исследовании

ИЛ-2 из всех вышеперечисленных параметров лучевой диагностики идентичная корреляция наблюдалась только с характером кровообращения опухоли при доплерографии. Принимая во внимание вышеизложенное можно прийти к выводу что, совместное изучение параметров маммографии, УЗИ и биохимических показателей может играть важную роль не только при обнаружении доклинических проявлений РМЖ, а также при определении тяжести заболевания и при применении новых терапевтических методов.

**Корреляционные связи между некоторыми биохимическими показателями и параметрами лучевой диагностики при раке молочной железы**

Показатель		CEA	CA-15/3	ИЛ-2	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ФНО- $\alpha$	Лакто-феррин
УЗИ контуры	$\rho$	0,581**	0,599**	0,184	0,420**	0,415**	0,401**	0,317**	0,482**
	$p$	0,000	0,000	0,112	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000
УЗИ размеры	$\rho$	0,192	0,218	-0,027	0,072	,049	0,036	-0,052	0,089
	$p$	0,096	0,059	0,818	0,538	,672	0,757	0,656	0,447
УЗИ Лимфоузлы	$\rho$	0,493**	0,502**	0,166	0,424**	0,296**	0,262*	0,285*	0,546**
	$p$	0,000	0,000	0,151	0,000	0,009	0,022	0,013	0,000
УЗИ Эхогенность	$\rho$	0,505**	0,427**	0,066	0,357**	0,351**	0,138	0,319**	0,324**
	$p$	0,000	0,000	0,570	0,002	0,002	0,235	0,005	0,004
УЗИ Соотношения AP и R	$\rho$	0,453**	0,488**	0,095	0,292*	0,232*	0,300**	0,013	0,339**
	$p$	0,000	0,000	0,415	0,011	0,044	0,009	0,910	0,003
Допплерография Характер кровотока	$\rho$	0,607**	0,698**	0,296**	0,487**	0,545**	0,431**	0,363**	0,525**
	$p$	0,000	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000
Маммография Контур	$\rho$	0,588**	0,575**	0,168	0,432**	0,427**	0,375**	0,308**	0,476**
	$p$	0,000	0,000	0,148	0,000	0,000	0,001	0,007	0,000
Маммография Размеры	$\rho$	0,212	0,146	-0,096	0,016	-0,034	-0,064	-0,102	0,017
	$p$	0,065	0,208	0,410	0,894	0,768	0,582	0,379	0,886
Маммография Микрокальцинаты	$\rho$	0,238*	,431**	0,161	0,228*	0,248*	0,191	0,087	0,220
	$p$	0,038	0,000	0,166	0,047	0,031	0,098	0,457	0,056

Примечание.  $\rho$  - коэффициент корреляции по Спирмену;  $p$  - статистическая достоверность разницы с показателями контрольной группы; статистически значимые корреляции: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

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

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

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6 – 26 см. REFERENCES)

- Алимходжаева Л.Т. Диагностическое значение изучения уровней про- и противовоспалительных цитокинов иммунной системы у больных раком молочной железы. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2009; (3-4): 49-52.
- Кадагидзе З.Г. Новые подходы к регуляции противоопухолевого иммунитета. *Маммология*. 2007; (1): 10-3.
- Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование молочных желез. Шаг за шагом. От простого к сложному. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2019.
- Ткачук В.А. Клиническая биохимия. 2-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004.
- Фрейдлин И.С., Кузнецова С.А. Иммунные комплексы и цитокины. *Медицинская иммунология*. 1999; 1(1-2): 27-36.

REFERENCES

- Alimkhodzhaeva L.T. The diagnostic value of studying the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of the immune system in patients with breast cancer. *Opukhli zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2009; (3-4): 49-52. (in Russian)
- Kadagidze Z.G. New approaches to the regulation of antitumor immunity. *Mammologiya*. 2007;(1):10-3. (in Russian)
- Sencha A.N. Ultrasound examination of the mammary glands. Step by step. From simple to complex. [Ultrazvukovoe issledovanie molochnykh zhelez. Shaq za shaqom. Ot prostoqo k slozhnomu]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2019. (in Russian)
- Tkachuk V.A. Clinical biochemistry [Klinicheskaya biokhimiya]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Geotar-med; 2004. (in Russian)
- Freidlin I.S., Kuznetsova S.A. Immune complexes and cytokines. *Meditsinskaya Immunologiya*. 1999; 1 (1-2): 27-36. (in Russian)
- Andres P.J., Illera J.C., Caceres S., Diez L., Perez-Alenza M.D., Pena L. Increased levels of interleukins 8 and 10 as findings of

- canine inflammatory mammary cancer. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013; 152 (3-4): 245-51. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.12.010. [PubMed: 23351639].
- Cacev T., Radosevic S., Krizanac S., Kapitanovic S. Influence of interleukin-8 and interleukin-10 on sporadic colon cancer development and progression. *Carcinogenesis*. 2008;29(8):1572-80. doi: 10.1093/carcin/bgn164. [PubMed: 18628251].
- Chen Y., Chen L., Li J.Y., Mukaida N., Wang Q., Yang C. ERbeta and PEA3 co-activate IL-8 expression and promote the invasion of breast cancer cells. *Cancer Biol. Ther.* 2011; 11(5): 497-511.
- Farley J., Loup D., Nelson M., Mitchell A., Esplund G., Macri C., et al. Neoplastic transformation of the endocervix associated with downregulation of lactoferrin expression. *Mol. Carcinog.* 1997; 20 (2): 240-50.
- Hamidullah , Changkija B., Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012 May;133(1):11-21. doi: 10.1007/s10549-011-1855-x. Epub 2011 Nov 5. Review. PMID:22057973.
- Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13: 357–68.
- Kassim S.K., El-Salahy E.M., Fayed S.T., Helal S.A., Helal T., Azzam E. D. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 are associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Biochem.* 2004; 37(5):363-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.01.014. [PubMed: 15087251].
- Katerinaki E., Evans G.S, Lorigan P.C, MacNeil S. TNF-alpha increases human melanoma cell invasion and migration in vitro: the role of proteolytic enzymes. *Br. J. Cancer.* 2003; 89: 1123–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6601257. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- Kelver M.E., Kaul A., Nowicki B., Findley W.E., Hutchens T.W., Nagamani M. Estrogen regulation of lactoferrin expression in human endometrium. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996; 36 (5):243-7.
- Lin Y., Huang R., Chen L., Li S., Shi Q., Jordan C. Identification of interleukin-8 as estrogen receptor-regulated factor involved in breast cancer invasion and angiogenesis by protein arrays. *Int. J. Cancer.* 2004;109(4):507-15. doi: 10.1002/ijc.11724. [PubMed: 14991571].

16. Mayerhofer K., Bodner K., Bodner-Adler B., Schindl M., Kaider A., Hefler L. Interleukin-8 serum level shift in patients with ovarian carcinoma undergoing paclitaxel-containing chemotherapy. *Cancer*. 2001;91(2):388-93.
17. Milovanovic J., Todorovic-Rakovic N., Abu Rabi Z. The prognostic role of interleukin-8 (IL-8) and matrix metalloproteinases -2 and -9 in lymph node-negative untreated breast cancer patients. *J. Balkan Union Oncol.* 2013;18(4): 866-73.
18. Miles D.W., Happerfield L.C., Naylor M.S., Bobrow L.G., Rubens R.D., Balkwill F.R. Expression of tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and its receptors in benign and malignant breast tissue. *Int. J. Cancer*. 1994;56:777-82. doi: 10.1002/ijc.2910560603. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Panagakos F.S, Kumar S. Modulation of proteases and their inhibitors in immortal human osteoblast-like cells by tumor necrosis factor-alpha in vitro. *Inflammation*. 1994;18:243-65. doi: 10.1007/BF01534267. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
20. Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell*. 2004;6(5): 447-58. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.028. [PubMed: 15542429].
21. Todorovic-Rakovic N, Milovanovic J. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Interferon Cytokine Res*. 2013;33(10): 563-70. doi: 10.1089/jir.2013.0023. [PubMed: 23697558].
22. Tuccari G. Rossiello R., Barresi G. Iron binding proteins in gallbladder carcinomas. An immunocytochemical investigation. *Histol. Histo-pathol*. 1997; 12 (3): 671-6.
23. Yossie Asato de Camargo, Longatto F.A., Alves V.A., Bisi H., Kanamura C.T., Alves Abelin N.M. Lactoferrin in thyroid lesions: immunoreactivity in fine needle aspiration biopsy samples. *R. Acta Cytol*. 1996; 40 (3): 408-13.
24. Waters J.P., Pober J.S., Bradley J.R. Tumour necrosis factor and cancer. *J. Pathol*. 2013;230: 241-8. doi: 10.1002/path.4188. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
25. Zarogoulidis P., Katsikogianni F., Tsiouda T., Sakkas A., Katsikogiannis N., Zarogoulidis K. Interleukin-8 and interleukin-17 for cancer. *Cancer Invest*. 2014;32(5):197-205. doi: 10.3109/07357907.2014.898156. [PubMed: 24669909].
26. Zuccari D.A., Leonel C., Castro R., Gelaleti G.B., Jardim B.V., Moschetta M.G. An immunohistochemical study of interleukin-8 (IL-8) in breast cancer. *Acta Histochem*. 2012;114(6):571-6. doi: [PubMed: 22244449].

Поступила 30.04.20

Принята к печати 24.09.20