

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, А ТАКЖЕ УРОВНЕЙ БЕЛКОВ ТРАНСПОРТЕРОВ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Зорина В.Н.¹, Промзелева Н.В.¹, Третьякова Т.В.²,
Баженова Л.Г.¹, Рябичева Т.Г.³, Архипова С.В.¹,
Зорина Р.М.¹

¹ ГОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ

² МЛПУ ГКБ №1 г. Новокузнецка

³ ЗАО «Вектор-Бест»

Резюме. Мы исследовали сыворотку крови женщин с верифицированным эндометриозом, раком яичников, цистаденомой в сравнении со здоровыми женщинами сходного возраста на содержание цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IFN γ), транспортирующих их в клетку макроглобулинов (α 2-макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью α 2-гликопротеина (АБГ)), а также отдельных функциональных форм МГ (комплексов МГ-IgG, МГ-плазмин (МГ-ПЛ)) и составляющих их белков (IgG и плазмина) для изучения их роли в патогенезе вышеупомянутых заболеваний. Нами показано, что направленность и выраженность изменений различны. Так, при РЯ значительно повышены уровни АБГ, ПЛ-МГ, IL-6, TNF α , умеренно повышен МГ-IgG, неизменно содержание IgG и IFN γ , снижены уровни МГ и ПЛ. При цистаденоме концентрации МГ снижены, но ПЛ и АБГ неизменны, достоверно повышены только уровни IL-1 β и комплексов. Наконец, эндометриоз характеризуется значительным повышением уровней АБГ, IL-6, IL-1 β и IgG, на фоне относительно высоких концентраций МГ-ПЛ и МГ-IgG. По нашему мнению, выявленные изменения могут быть как следствием, так и причиной, позволяющей новообразованию активно прогрессировать.

Ключевые слова: α -2-макроглобулин, рак яичника, эндометриоз, цитокины, белки острой фазы.

Zorina V.N., Promzeleva N.V., Tretyakova T.V., Bazhenova L.G., Ryabicheva T.G., Arkhipova S.V., Zorina R.M.

CHANGES OF CYTOKINE PROFILE AND TRANSPORTER PROTEIN LEVELS IN PROLIFERATIVE DISORDERS OF UTERINE SYSTEM

Abstract. We studied blood sera of the women with verified endometriosis (End), cancer of ovaries (Can), cystadenoma (Cyst) and healthy women by similar age (Cont) for the contents of cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6, IFN γ), some macroglobulin proteins transporting them across cell walls, i.e., α 2-macroglobulin (α 2-Mg), and pregnancy-associated α 2-glycoprotein (α 2-PAG)), as well as some functional forms of α 2-Mg (α 2-Mg-IgG and α 2-Mg-plasmin complexes (α 2-Mg-Pl), and intrinsic components of these complexes (total serum IgG and plasmin)), to establish their role in pathogenesis of abovementioned diseases. We have shown that the direction and expression of the changes are quite different. I.e., in ovarian cancer, the levels of α 2-PAG, α 2-Mg-Pl, IL-6, and TNF α were considerably increased, concentrations of α 2-Mg-IgG complex are moderately increased, but the contents of total IgG and IFN γ are not changed. Meanwhile, the levels of total α 2-Mg and Pl are reduced. In cystadenoma, the total α 2-Mg levels are significantly reduced, but total

Адрес для переписки:

Лаборатория клинической иммунофармакологии
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел./факс: (7-383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

PI and $\alpha 2$ -PAG concentrations are constant, and only IL-1 β and both type of complexes are significantly increased. Endometriosis is characterized by considerable increase of $\alpha 2$ -PAG, IL-6, IL-1 β and IgG serum levels, accompanied by relatively high concentrations of $\alpha 2$ -Mg-IgG and $\alpha 2$ -Mg-PI complexes. To our mind, the changes revealed may represent either consequence, or a factor of an active neoplasm progression. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 185-190).

Введение

Общеизвестно, что пролиферация вне зависимости от локализации и гистологического типа является как причиной, так и последствием нарушений, происходящих в иммунной системе. При этом новообразование может развиваться как на фоне «избыточности» иммунного ответа (аутоиммунные процессы), так и на фоне ее недостаточности или даже врожденных генетических дефектов (рак яичников) [2]. На сегодняшний день проведены многочисленные исследования, посвященные изменениям цитокинового профиля, уровней белков острой фазы, гормонов и прочих факторов в качестве диагностических и прогностических критериев подобных заболеваний [5, 7, 8]. Немало публикаций посвящено и причинам возникновения пролиферативных процессов. Однако до сих пор отсутствуют данные по одновременному изучению и регуляторных факторов и белков-транспортеров данных факторов. Для достижения этой цели мы изучили сывороточные уровни ряда цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IFN γ), содержание таких общепризнанных (и зачастую единственных) транспортеров цитокинов в клетку, как белки семейства макроглобулинов ($\alpha 2$ -макроглобулин и ассоциированный с беременностью $\alpha 2$ -гликопротеин), отдельные функциональные формы вышеупомянутых транспортеров, способные участвовать в патогенезе заболевания.

Материалы и методы

Было обследовано 48 женщин с различными верифицированными пролиферативными процессами придатков матки до лечения, а именно: 25 женщин с диагнозом наружный эндометриоз (2-3 стадия), 13 женщин с диагнозом рак яичников (2-3 стадия) и 10 женщин с диагнозом цистаденома (доброкачественная серозная опухоль) яичника. Кроме того, было обследовано 20 практически здоровых женщин, не имевших вышеперечисленных патологий в анамнезе в качестве контрольной группы. У всех обследованных забиралось по 5 мл крови из локтевой вены до лечения. Сыворотка, полученная после удаления сгустка, использовалась при проведении анализов следующими методами.

Уровни $\alpha 2$ -макроглобулина (МГ), ассоциированного с беременностью $\alpha 2$ -гликопротеина (АБГ) и плазмина/плазминогена (ПЛ) исследо-

вались при помощи ракетного иммуноэлектрофореза [1]. Концентрация цитокинов изучалась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем, предоставленных ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Содержание циркулирующих регуляторных комплексов МГ-ПЛ, МГ-IgG определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа по разработанной нами методике [3] с модификациями [4]. Уровень иммуноглобулина класса G измерялся при помощи иммунотурбидиметрического теста с использованием коммерческих реактивов (Spin React, Испания).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи сертифицированной РС программы для биостатистики InStat 2.0 («Sigma», США) Параметры, приводимые в работе, имеют следующее обозначение: М – средняя, m – ошибка средней, n – объем анализируемой выборки, р – степень достоверности различий. Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по критерию Стьюдента. Критическое значение уровня значимости – 0,05.

Результаты

Согласно полученным нами результатам, при эндометриозе уровень МГ стабилен (табл. 1), не демонстрирует достоверных отличий от контроля. На этом фоне выделяются группы больных со злокачественной (РЯ) и доброкачественной (цистаденома) пролиферацией, где уровень МГ достоверно ниже, чем в крови здоровых. При анализе индивидуальных показателей нами продемонстрировано, что концентрации МГ ниже, чем 1,5 г/л выявляются у 7% здоровых, в 31% случаев при РЯ, 50% – при цистаденоме и в 20% – при эндометриозе. Интересно отметить, что в 13% случаев у здоровых, в 8% – при РЯ, 10% – при цистаденоме и в 8% – при эндометриозе, напротив, были выявлены уровни МГ выше, чем 3,0 г/л.

Несколько другая картина наблюдалась при сравнительном анализе сывороточных уровней АБГ (табл. 1). Содержание данного белка в сыворотке больных достоверно выше, чем в образцах сывороток контрольной группы. Исключение составляет группа пациентов с диагнозом цистаденома. При этом наибольшая концентрация выявлялась именно в группе РЯ, отличающейся наиболее активной и агрессивной пролиферацией. Анализ индивидуальных показателей

позволил установить, что уровень АБГ превышал предельно допустимую норму (0,025 г/л) в 10% случаев у здоровых, у 28% больных эндометриозом, 20% – цистаденомой и у 62% больных с диагнозом рак яичников.

Согласно полученным нами данным, концентрация фактора некроза опухоли TNF α в крови больных РЯ была значительно выше, чем у здоровых доноров (табл.1). Установлено, что средний уровень TNF α при РЯ более чем в сотню раз превышал концентрации данного цитокина у здоровых. Анализ индивидуальных колебаний содержания данного цитокина в крови показал,

что в контрольной группе оно было выше предусмотренных производителями тест-системы нормативных показателей (6 пкг/мл) у 8% женщин, а при патологиях – уровни TNF α при РЯ, эндометриозе и цистаденоме превышали предельно допустимые концентрации у 23, 8 и 0% больных соответственно.

Изучение среднего уровня в крови такого классического провоспалительного интерлейкина, как IL-1 β , продемонстрировало следующее. При РЯ повышение было самым выраженным, как и в случае с TNF α . У пациенток с диагнозом эндометриоз средняя концентрация IL-1 β была

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ИЗУЧЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ

ИЗУЧЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ			
	Здоровые	Эндометриоз	Рак яичника	Цистаденома
МГ (г/л)	2,42±0,07	2,21±0,12	1,89±0,16 $p_1 = 0,0023$	1,87±0,22 $p_1 = 0,0048$
АБГ (г/л)	0,008±0,001	0,019±0,003 $p_1 = 0,0031$	0,030±0,005 $p_1 < 0,0001$ $p_4 = 0,0249$	0,012±0,004 $p_3 = 0,0249$
ПЛ-МГ (мкг/мл)	1,022±0,065	2,316±0,166 $p_1 < 0,0001$; $p_3 = 0,0026$	3,270±0,263 $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0026$ $p_4 = 0,0343$	2,645±0,221 $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,0343$
МГ-IgG (мкг/мл)	0,841±0,043	1,521±0,166 $p_1 < 0,0001$	1,766±0,263 $p_1 < 0,0001$	1,463±0,221 $p_1 < 0,0001$
ПЛ (г/л)	74,37±13,25	76,14±28,05 $p_3 = 0,0360$	55,04±28,20 $p_1 = 0,0500$ $p_2 = 0,0360$ $p_4 = 0,0103$	92,28±33,30 $p_3 = 0,0103$
IgG (г/л)	12,53±0,27	13,55±0,34 $p_1 = 0,0210$	13,53±0,50	12,70±0,21
TNF α (пкг/мл)	0,11±0,04	0,73±0,32 $p_3 = 0,0412$	12,81±7,81 $p_1 = 0,0451$ $p_2 = 0,0412$	0,13±0,05
IL-1 β (пкг/мл)	0,23±0,04	1,84±0,29 $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,0307$	10,33±5,37 $p_1 = 0,0148$ $p_2 = 0,0307$	1,62±0,82 $p_1 = 0,0078$
IL-6 (пкг/мл)	2,47±0,43	8,21±2,45 $p_1 = 0,0226$ $p_3 = 0,0005$	54,49±16,26 $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0005$ $p_4 = 0,0138$	1,30±0,34 $p_3 = 0,0138$
IFN γ (пкг/мл)	0,02±0,02	1,48±0,58	0,84±0,81	1,08±0,66

Примечание. В таблице приведены данные: среднестатистический уровень \pm ошибка средней ($M \pm m$); p_1 – достоверность отличий от среднестатистических показателей, характерных для группы здоровых, p_2 – для эндометриоза, p_3 – для рака яичников, p_4 – для цистаденомы.

значительно ниже, чем при РЯ. При этом уровни IL-1 β выше 11 пкг/мл выявлены у 17% больных РЯ, ни у одной пациентки с диагнозом эндометриоз или цистаденома и ни у одной здоровой женщины.

Концентрация IL-6, способного образовывать при редукции и активины и ингибины, в крови всех обследованных в целом повторяла тенденции, выявленные при изучении сывороточного содержания TNF α : самые высокие уровни регистрировались при РЯ и самые низкие – при цистаденоме. При анализе индивидуальных значений концентрации данного цитокина нами показано, что его уровни превышают предельно допустимую производителями тест-системы норму (10 пкг/мл) у 17% здоровых, у 85% с диагнозом РЯ, 0% – цистаденома и у 16% – эндометриоз.

Наконец, содержание противовоспалительно-го IFN γ в крови больных в среднем не отличалось от показателей, характерных для здоровых. Повышенные уровни IFN γ выявлены у 10% здоровых, 11% больных с диагнозом РЯ, в 13% случаев при эндометриозе и ни у одной больной с диагнозом цистаденома.

Согласно полученным нами данным, достоверное повышение концентрации потенциально иммуногенных комплексов МГ-IgG в крови больных было зафиксировано во всех группах больных. Нами показано, что концентрации данного комплекса, превышающие 1,2 мкг/мл, выявляются у 13% здоровых доноров, у 40% больных с диагнозом эндометриоз, у 69% больных РЯ и у 67% пациентов с верифицированной цистаденомой.

Содержание в крови другой регуляторно-транспортной формы МГ – комплекса МГ-плазмин (МГ-ПЛ) – при изученных нами патологиях в принципе демонстрировало схожие с МГ-IgG тенденции. При этом показано, что концентрации циркулирующего комплекса МГ-ПЛ превышают уровень 1,25 мкг/мл у 16% здоровых доноров, у 100% пациентов с диагнозом РЯ и цистаденомой (в обоих случаях) и у 88% больных с верифицированным диагнозом эндометриоз.

Общие сывороточные уровни IgG и ПЛ (составляющих регуляторных комплексов) были следующими: уровни IgG в крови достоверно повышались при эндометриозе (табл. 1) по сравнению со здоровыми. Несмотря на то что средний уровень IgG при РЯ был достаточно высок, относительно небольшое количество обследованных и высокая индивидуальная вариабельность результатов не позволили выявить достоверные различия с контролем. При этом концентрации IgG выше 16 г/л выявлены у 18% здоровых доноров, в 8% случаев при эндометриозе, в 10% при РЯ и ни у одной пациентки с цистадено-

мой. Содержание ПЛ было достоверно снижено по отношению к контрольной группе в крови у больных РЯ. Кроме того, выявлены различия между группами больных РЯ и цистаденома. При этом сниженные значения уровня ПЛ были выявлены у 10% здоровых, 28% женщин с диагнозом эндометриоз, 69% – РЯ и у 10% – цистаденома.

Обсуждение

Таким образом, общая концентрация МГ в крови при относительно медленно пролиферирующем эндометриоидном новообразовании, характеризующем гормонозависимой цикличностью роста и, предположительно, аутоиммунным происхождением достоверно не изменяется. Напротив, при наличии постоянно прогрессирующей опухоли концентрация МГ снижена, что совпадает с опубликованными ранее данными [7]. При этом уровни АБГ значительно повышены при РЯ и практически не отличаются от контроля в двух других группах больных. Вероятнее всего, данные изменения объясняются тем, что МГ активно расходуется в процессе пролиферации (при удалении продуктов некроза, образующихся в процессе инвазии опухоли в здоровые ткани). Поэтому при постоянной и агрессивной пролиферации, что имеет место при опухолевом росте и раковой болезни, это снижение выражено сильнее, чем при растущем медленнее эндометриоидном новообразовании, характеризующимся цикличностью роста. Повышение содержания АБГ при РЯ может быть последствием сразу двух процессов. С одной стороны, организм пытается возместить недостаток такого важного ингибитора протеиназ и транспортера регуляторных субстанций, как МГ, путем усиления синтеза белка-дублера, которым является АБГ. Известно, что АБГ способен замещать функции МГ, а по способности проникать в ткани мишени даже имеет преимущество [2]. С другой стороны, активно пролиферирующая злокачественная опухоль остро нуждается в веществах, необходимых для роста (энергоресурсах, факторах роста и т.п.). А так как многие из этих веществ доставляют именно белки семейства макроглобулинов через основной рецептор эндоцитоза (low-density lipoprotein receptor-related protein или LRP), опухоль не только активно экспрессирует данный рецептор на своей поверхности (что также объясняет снижение концентрации МГ за счет активного потребления), но и самостоятельно синтезирует АБГ [2]. Косвенно эти причины подтверждаются и при анализе изменений уровней комплексов МГ: концентрация комплекса МГ-ПЛ (транспортной формы МГ, которая быстро доставляет связывающиеся с ней цитокины, факторы роста

и пр. вещества в клетку) более всего повышена при РЯ. Этому способствует активный выброс протеиназ из разрушенных клеток микроокружения в процессе инвазии злокачественной опухоли, и в то же время повышение концентрации таких комплексов в микроокружении опухоли способствует ее росту за счет усиления «транспортного потенциала». При цистаденоме и эндометриозе концентрация данных комплексов, а следовательно, и потенциальная возможность для активного роста значительно ниже. Напротив, уровень МГ-IgG, отражающий, скорее, степень повреждения молекул макроглобулинов в процессе усиления окислительного потенциала при гибели клеток либо каких-либо аутоиммунных дефектов хоть и повышен при всех трех патологиях по сравнению с контролем, но при РЯ его содержание сопоставимо с его концентрациями при других заболеваниях. Более того, уровень МГ-IgG при эндометриозе даже несколько выше, чем при цистаденоме. По нашему мнению, это свидетельствует о том, что злокачественная опухоль активно способствует увеличению количества регуляторного комплекса МГ-ПЛ, а повреждения самой молекулы МГ в процессе роста опухоли и, как следствие, темпы образования иммунных комплексов МГ-IgG в целом не зависят от ее природы и степени злокачественности. Уменьшение количества общего ПЛ в циркуляции при РЯ, но не при других патологиях также свидетельствует в пользу значительной активации транспорта активных веществ в злокачественное новообразование при помощи транспортных форм макроглобулинов. Необходимо отметить, что общий уровень IgG, в отличие от уровня комплексов МГ-IgG, достоверно повышается только при эндометриозе, имеющем, согласно общепринятому мнению, аутоиммунную природу и отличающемся наличием других аутоантител в циркуляции, помимо выявляемых нами антител к МГ. Однако какие же регуляторные вещества доставляются в опухоль? Согласно полученным данным при злокачественном опухолевом процессе (РЯ) значительно повышен уровень TNF α . Теоретически это может свидетельствовать как о том, что организм пытается бороться с агрессивной опухолью, так и о том, что подобные попытки недостаточны либо неэффективны. Возможно, опухоль снижает интенсивность доставки данного фактора в клетку путем смещения баланса локального синтеза макроглобулинов в пользу АБГ. Более того, в литературе есть данные о том, что раковые клетки сами активно продуцируют этот цитокин [10]. Многократное увеличение в циркуляции классического провоспалительного IL-1 β при РЯ тоже вполне объяснимо: синтез данного цитокина находится в прямой зависимости от уровня TNF α ,

и он тоже может быть синтезирован переродившимися клетками яичника [10]. Очень интересные данные получены при анализе содержания IL-6: более чем 20-кратное повышение по сравнению с нормой и цистаденомой и чуть более чем 5-кратное по сравнению с эндометриозом. Необходимо учитывать, что именно данный цитокин имеет очень интересное свойство: он способен расщепляться как на активины, так и на ингибины [2], функции которых вполне соответствуют их названию. При этом, учитывая небольшой период «полужизни» в циркуляции, крайне сложно отследить, что именно превалирует в микроокружении новообразования. Безусловно, причины схожести именно РЯ и эндометриоза в изменениях концентрации IL-6 необходимо уточнять дополнительно, однако, по нашему мнению, этот факт свидетельствует о том, что РЯ имеет значительно более сложный механизм развития, чем предполагает классическая теория о единичном сбое в жизненном цикле, ограничивающем количество делений клетки. По мнению некоторых авторов, опухоль сама регулирует собственный рост, в том числе за счет самостоятельного синтеза IL-6, способного, помимо прочего, подавлять апоптоз раковых клеток и стимулировать ангиогенез [5]. Необходимо отметить, что TNF α , уровень которого в крови значительно повышается при РЯ (в том числе и за счет синтеза самой опухолью), является активным стимулятором синтеза IL-6 [8]. Не исключено, что механизмы, сходные с реализующимися при развитии опухоли, задействованы и в патогенезе эндометриоза. По крайней мере есть данные о том, что сывороточный уровень IL-6 при эндометриозе не отличается от его концентрации при цистаденоме и тератоме [6] и что в патогенезе данного заболевания задействованы как IL-6, TNF α , IL-1 β , так и ряд других цитокинов и факторов роста [9]. Наконец, содержание IFN γ хоть и не различалось достоверно в группах, но наиболее низкие его уровни были отмечены именно при РЯ, что тоже немаловажно, учитывая, что данный цитокин способен блокировать транспорт биологически активных веществ в клетку за счет связывания с ЛРП и последующего блокирования его экспрессии.

Обобщая вышеперечисленное, можно сказать следующее. Безусловно, различные виды пролиферации отличаются друг от друга по метаболическим изменениям, отражающимся и на общем содержании белков в циркуляции. Однако направленность этих изменений может быть как следствием, так и причиной, позволяющей новообразованию активно прогрессировать. Так, при РЯ повышение уровней АБГ, ПЛ-МГ, IL-6, TNF α на фоне относительно умеренного повы-

шения МГ-IgG, отсутствия изменений в содержании общего IgG и IFN γ , а также активного «расходования» общего МГ и ПЛ создает идеальные условия для активного роста опухоли. При цистаденоме ПЛ не расходуется, АБГ не синтезируется в таких больших количествах, как при РЯ, а снижение общего уровня МГ на фоне не столь выраженного повышения содержания его комплексов и более сбалансированного изменения концентраций цитокинов (достоверно повышен только уровень IL-1 β) свидетельствуют, скорее, о воспалительной реакции организма на повреждение тканей микроокружения и в любом случае не создают столь благоприятных условий для пролиферации, как при РЯ. Наконец, эндометриоз характеризуется наиболее «сбалансированным» изменением изученных показателей, однако выявленное значительное повышение уровней АБГ, IL-6 и IgG, на фоне относительно высоких (по сравнению с контролем) концентраций комплексов МГ с ПЛ и IgG свидетельствует как о наличии аутоиммунного компонента, так и о схожести данного процесса именно с РЯ. Однако в отличие от РЯ при эндометриозе уровень гормонозависимого АБГ, способного быстро доставлять цитокины (в первую очередь IL-6, способного активно стимулировать пролиферацию) в ткани несколько ниже, и его синтез, вероятно, более зависим от менструального цикла, что обеспечивает цикличность обострений.

Список литературы

1. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф., Зорина Р.М., Горин В.С., Белогорлова Т.И., Чирикова Т.С., Краюшкина Н.А. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клиническая лабораторная диагностика. — 1992. — № 9-10. — С. 13-15.
2. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции опухолевого роста // Онтогенез. — 2006. — Т. 37, № 1. — С. 12-19.
3. Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г., Воронина Е.А., Зорин Н.А. Концентрация комплексов макроглобулин — IgG, как возможный

критерий для прогнозирования гестоза и оценки степени его тяжести // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 8. — С. 48-49.

4. Зорина В.Н., Маркина Л.А., Архипова С.В., Зорина Р.М., Зорин Н.А., Рябичева Т.Г. Уровни цитокинов, альфа-2-макроглобулина и его активной транспортной формы у женщин с бесплодием трубного генеза при экстракорпоральном оплодотворении // Медицинская иммунология. — 2007. — № 4-5. — С. 389-397.

5. Lukaszewicz M., Mroczko B., Szmitkowski M. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) as a prognostic factor of cancer disease. // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2007. — Vol. 117, N 5-6. — С. 247-251.

6. Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Moon S.Y. Serum Soluble CD163 and Interleukin-6 Levels in Women with Ovarian Endometriomas. // Gynecol. Obstet. Invest. — 2008. — Vol. 66, N 1. — С. 47-52.

7. Kanikowska D., Madry R., Drozd-Gorska J., Sobieska M., Markowska J., Wiktorowicz K. Microheterogeneity of two acute phase proteins in patients with ovarian carcinoma. // Ginekol. Pol. — 2001. — Vol. 72, N 1. — С. 17-21.

8. Kulbe H., Thompson R., Wilson J.L., Robinson S., Hagemann T., Fatah R., Gould D., Ayhan A., Balkwill F. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. // Cancer Res. — 2007. — Vol. 67, N 2. — С. 585-592.

9. Kyama C.M., Mihalyi A., Simsa P., Mwenda J.M., Tomassetti C., Meuleman C., D'Hooghe T.M. Non-steroidal targets in the diagnosis and treatment of endometriosis. // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15, N 9. — С. 1006-1017.

10. Rabinovich A., Medina L., Piura B., Segal S., Huleihel M. Regulation of ovarian carcinoma SKOV-3 cell proliferation and secretion of MMPs by autocrine IL-6. // Anticancer Res. — 2007. — Vol 27, N 1A. — С. 267-272.

*поступила в редакцию 13.11.2008
отправлена на доработку 28.11.2008
принята к печати 26.12.2008*