© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 618.11-006-091.8

СОДЕРЖАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ИХ ЛИГАНДОВ В ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

И.Б. Манухин[1], доктор медицинских наук, профессор,
О.А. Шарашенидзе[1], **В.Д. Ермилова**[2], кандидат медицинских наук,
Ю.В. Крюк[2], кандидат медицинских наук, **О.И. Костылева**[2], кандидат медицинских наук
[1]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
[2]Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
E-mail: kruk.yulya@gmail.com

Представлены данные радиолигандного определения содержания рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) и радиорецепторного анализа уровня ЭФР-подобных пептидов (ЭФР-ПП) в опухолях 44 больных раком яичников (РЯ) и в образцах тканей 10 доброкачественных новообразований яичников. Частота выявления и уровень РЭФР были достоверно выше при РЯ, чем в доброкачественных опухолях. Частота выявления и содержание ЭФР-ПП не различались в доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичников. Для доброкачественных новообразований яичников наиболее характерен рецепторный фенотип РЭФР⁻ЭФР-ПП⁻ (60%), тогда как в опухолях при РЯ такое сочетание выявлено только в 35% наблюдений.
Ключевые слова: *РЭФР, ЭФР-подобные пептиды, рак яичников*

CONTENT OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS AND ITS LIGANDS IN OVARIAN TUMORS
I.B. Manukhin[1], O.A. Sharashenidze[1], V.D. Ermilova[2], Yu.V. Kryuk[2], O.I. Kostyleva[2]
[1]Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
[2]N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Results of radioligand determination of epidermal growth factor receptor (EGFR) and radioreceptor assessment of EGF-like peptides' (EGFLP) levels in the tumors of 44 ovarian cancer and 10 benign ovarian tumor patients are presented. Frequency of revelation and content of EGFR in ovarian cancer were significantly higher than in benign tumors, whereas no differences between benign and malignant ovarian lesions were revealed for EGFLP levels. In the majority (60%) of benign tumors EGFR⁻ EGFLP⁻ receptor phenotype was demonstrated, while such marker combination was found in only 35% of ovarian cancer samples.
Key words: *EGFR, EGF-like peptides, ovarian cancer*

Рак яичников (РЯ) считают одним из наиболее распространенных и крайне неблагоприятных прогностически заболеваний у женщин [2, 7]. В настоящее время в развитых странах РЯ по-прежнему занимает 1-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований женских половых органов [18]. Средняя 5-летняя выживаемость больных РЯ составляет 40–50% [16], однако при I стадии РЯ она достигает 70–80%, при II – 57–67%, при III–IV – всего 5–10%. Стало быть, раннее выявление РЯ позволяет радикально улучшить показатели выживаемости данной категории больных.

Этиология большинства опухолей, в том числе и РЯ, остается неизвестной [1], патогенез изучен не до конца. Вместе с тем существенное место в патогенезе РЯ принадлежит онкогенам *K-ras, c-erbB2/HER2*, гену-супрессору *p53*; последний играет важную роль в апоптотическом самоустранении клеток, получивших критические повреждения ДНК [14]. У носительниц мутаций генов *BRCA-1* и *BRCA-2* риск РЯ достигает 60%.

Сложность ранней диагностики РЯ связана не только с отсутствием симптомов заболевания, но и со сложностью их дифференциальной диагностики, а также многообразием его гистологических вариантов. Установлено, что большинство (90–95%) всех новообразований яичников – это эпителиальные опухоли (доброкачественные, пограничные и злокачественные) [10].

Трудности ранней диагностики и высокий метастатический и инвазивный потенциал РЯ определяют необходимость углубленного изучения механизмов распространения опухоли, знание которых позволит индивидуализировать прогноз рака яичников, улучшить мониторинг и оптимизировать подходы к назначению неоадъювантной и адъювантной химиотерапии.

В последнее десятилетие пристальное внимание исследователей привлекает изучение локальных ме-

ханизмов регуляции активности опухолевых клеток, особенно паракринных и аутокринных, так как их нарушения чаще всего сопровождают патологические процессы. Нарушение процессов их регуляции может приводить к генетическому «сбою» пролиферации, что в свою очередь может «запускать» механизм неопластической трансформации [11, 12].

В отличие от классических опухолевых маркеров, выявляемых в сыворотке крови, которые служат важным инструментом диагностики отдельных типов опухолей (например, CA-125 при РЯ) и мониторинга эффективности лечения, раннего обнаружения рецидива заболевания, клеточные и тканевые маркеры определяют непосредственно в опухолевой ткани; они характеризуют ее биологические особенности, специфику поведения и регуляции (гормональную чувствительность, способность к метастазированию, пролиферативную активность) [3, 9, 19, 20]. Конкретная биологическая функция некоторых молекулярных маркеров пока не установлена. Практически ни один из молекулярных маркеров в их традиционном значении не может быть использован для дифференциальной диагностики и тем более для мониторинга [4, 5]. Их роль другая – характеризуя биологические особенности каждой конкретной опухоли, они могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лекарственной терапии [13].

Именно механизмы аутокринной и паракринной регуляции опухолевого роста, в отличие от центрального эндокринного механизма, чаще способны обеспечить быстрое и относительно независимое от остального организма развитие опухолевого процесса [5, 8].

Среди наиболее активных ауто- и паракринных регуляторов можно выделить эпидермальный фактор роста (ЭФР) и некоторые другие, гомологичные первичной структуре лиганды (α-трансформирующий фактор роста, амфирегулин и др.), связывающиеся с общим трансмембранным рецептором, названным по титульному лиганду рецептором эпидермального фактора роста (РЭФР) [6, 15]. Связывание лигандов с РЭФР вызывает в нем конформационные изменения. Во-первых, происходит димеризация рецептора, мономеры которого в отсутствие лигандов находятся в динамическом равновесии. Во-вторых, это ведет к активации внутриклеточного домена с проявлением рецепторной тирозинкиназной активности и, как следствие, – к аутофосфорилированию РЭФР как минимум по 3 остаткам тирозина в С-концевом участке молекулы (Tyr-1068, Tyr-1148, Tyr-1173). Кроме того, активированная тирозинкиназа РЭФР фосфорилирует также ряд важных для пролиферации белков.

Показано, что одной из важнейших причин прогрессирования заболевания при РЯ является нарушение работы системы ЭФР, в которую входят как сам ЭФР в качестве лиганда, так и еще 3 рецептора семейства ErbB, что приводит к автономной пролиферации клеток РЯ [17].

Целью настоящего исследования были сравнительный анализ содержания РЭФР и ЭФР-подобных пептидов (ЭФР-ПП) в злокачественных и доброкачественных эпителиальных опухолях яичников и установление их связи с основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Кусочки опухоли массой 300–500 мг непосредственно после операции доставляли на льду в лабораторию и либо сразу подвергали гомогенизации, либо хранили в течение 1–30 дней при -70°С. Ткань гомогенизировали в TED-буфере (10 мМ трис-HCl, 1,5 мМ ЭДТА, 0,5 мМ дитиотрейтола; pH 7,4), содержащем 10% глицерина (по объему), и гомогенат и центрифугировали 30 мин при 105 000 об/мин и температуре 4°С (центрифуга Optima TM TLC, Beckman, США). 1 мл надосадочной жидкости (цитозоля) замораживали при -70°С, затем лиофилизировали и хранили лиофилизированные препараты до момента определения концентрации ЭФР-ПП. Осадок, полученный после центрифугирования, регомогенизировали в 1 мл буфера А (0,25 мМ K,Na-PBS, 70 мг/л бацитрацина, 1 г/л бычьего сывороточного альбумина) и центрифугировали еще раз в течение 10 мин при 2000 об/мин и 4°С на той же центрифуге. Надосадочную фракцию, представляющую собой грубую мембранную суспензию, замораживали в жидком азоте, хранили при -70°С и затем использовали для определения РЭФР.

Содержание РЭФР в мембранной фракции опухолей и неизмененных тканей изучали модифицированным радиолигандным методом [3]. В качестве меченого лиганда использовали мышиный ЭФР (receptor grade; «Sigma», США), йодированный с помощью ^{125}I-Na в присутствии хлорамина Т. 0,1 мл суспензии мембран инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре (20–25°С) с 3,5 нМ ^{125}I-ЭФР в присутствии и в отсутствие 200-кратного избытка немеченого ЭФР («Sigma», США), периодически встряхивая в миксере. По окончании инкубации пробирки помещали в ледяную баню и осаждали лиганд-рецепторный комплекс охлажденной суспензией гидроксилапатита («Sigma»; DNA-grade) в PBS-буфере (2:1 по объему). Добавляли к пробам по 0,5 мл PBS и центрифугировали 3–5 мин при 2000 об/мин, 4°С (центрифуга PC-6), надосадочную жидкость удаляли, и затем трижды промывали осадок гидроксилапатита 1 мл PBS. Подсчитывали радиоактивность осадка на гамма-счетчике (LKB, Швеция) и вычисляли количество специфически связанного ^{125}I-ЭФР по разнице между общим и неспецифическим связыванием. Количество РЭФР выражали в фмоль/мг мембранного белка.

Содержание ЭФР-ПП определяли радиорецепторным методом [3]. В качестве связывающей системы использовали суспензию мембран плаценты человека, содержащую большое количество РЭФР (3261+172 фмоль/мг белка). Данным методом определяется суммарное содержание всех пептидов, взаимодействующих с РЭФР (самого ЭФР, α-ТФР, амфирегулина, cripto и др.). Для построения калибровочной кривой в качестве стандарта использовали рекомбинантный человеческий α-ТФР («Sigma», США). В пластмассовые пробирки помещали по 25000–35000 cpm ^{125}I-ЭФР в 10 мкл буфера А и по 30 мкл калибровочных растворов α-ТФР или исследуемых лиофилизированных цитозолей, растворенных непосредственно перед определением в 200 мкл буфера А. Далее проводили инкубацию и осаждение лигандрецепторных комплексов гидроксилапатитом, как описано в методе определения РЭФР. Просчитывали радиоактивность осадков на гамма-счетчике, строили калибровочные кривые зависимости связанной с рецептором радиоактивности от количества добавленного в пробу α-ТФР и рассчитывали содержание ЭФР-ПП в исследуемых образцах, выражая его в пг/мг ДНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

РЭФР определили в образцах ткани 12 доброкачественных новообразований яичников (контрольная группа). В 75% обследованных образцов РЭФР не обнаружены (табл. 1) и только в 3 опухолях их содержание не превышало 13 фмоль/мг белка (пороговое значение).

РЭФР выявлены в 17 первичных опухолях яичников у 44 (38,6%) больных РЯ; 16 (36,4%) наблюдениях, их содержание в РЯ превышало пороговый уровень в контроле (13 фмоль/мг белка; p=0,01). Наибольшее содержание РЭФР в опухоли больных РЯ составило 1120 фмоль/мг белка, что многократно превышало пороговое значение РЭФР в доброкачественных новообразованиях яичников (табл. 1).

Частота обнаружения ЭФР-ПП в опухолях яичников составила 60% в группе больных с доброкачественными образованиями и 54,8% – у больных РЯ (p>0,05; табл. 2). Медианы содержания ЭФР-ПП в указанных группах больных также не различались (соответственно 269 и 244 пг/мг ДНК). При этом у 11,9% больных РЯ значения ЭФР-ПП в опухоли были выше порогового значения у больных с доброкачественными новообразованиями яичников.

Не установлено корреляционной зависимости между содержанием РЭФР и ЭФР-ПП в опухоли пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников.

Одновременно в опухоли 40 больных РЯ были определены РЭФР и ЭФР-ПП: в 14 (35%) опухолях маркеры не выявлены, в 10 (25%) обнаружены только ЭФР-ПП, в 9 (22,5%) – только РЭФР и в 7 (17,5%) – оба маркера.

Одновременно в 10 доброкачественных новообразованиях яичников исследовали частоту выявления РЭФР и ЭФР-ПП: в 6 (60%) из них выявлен фенотип РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^-$, в 3 (30%) – РЭФР$^+$ЭФР-ПП$^+$, в 1 (10%) наблюдении – РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^+$. Следовательно, для доброкачественных новообразований яичников был характерен рецепторный фенотип РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^-$ (60%), тогда как в РЯ такое сочетание выявлено только в 35% наблюдений.

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ РЭФР В ОПУХОЛИ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

Показатель	Новообразования яичников		p
	доброкачественные (n=12)	злокачественные (n=44)	
РЭФР не обнаружены	9 (75,0%)	27 (61,4%)	0,38
Медиана и пределы колебания РЭФР, фмоль/мг белка	11 (7,3–13)	40 (10–1120)	0,013
РЭФР >13 фмоль/мг белка	–	16 (36,4%)	0,01

Таблица 2

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ ЭФР-ПП В ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ

Показатель	Новообразования яичников		p
	доброкачественные (n=10)	злокачественные (n=42)	
ЭФР-ПП не обнаружены	4 (40,0%)	19 (45,2%)	0,53
Медиана и пределы колебания ЭФР-ПП, пг/мг ДНК белка	269 (55,8–633)	244 (3,3–2323)	0,74
ЭФР-ПП >633 пг/мг ДНК	-	5 (11,9%)	0,25

Не установлено связи между содержанием РЭФР в опухоли и концентрацией СА-125 в сыворотке крови больных РЯ.

Не обнаружено корреляционной зависимости между возрастом больных с новообразованиями яичников и содержанием РЭФР и ЭФР-ПП в опухоли. Дисперсионный анализ также не выявил достоверных изменений в содержании РЭФР и ЭФР-ПП при увеличении возраста пациенток в обеих группах.

Не отмечено различий в содержании РЭФР и ЭФР-ПП в опухоли в зависимости от состояния репродуктивной функции, а также длительности постменопаузы. Так, значения РЭФР в опухоли при РЯ выше порогового уровня отмечены у 20% у больных с сохраненной репродуктивной функцией и 41,7% – у пациенток в постменопаузе; различия недостоверны (p=0,4).

У пациентов как с доброкачественными опухолями, так и при РЯ не установлено корреляционной зависимости между содержанием РЭФР и ЭФР-ПП в опухоли и максимальным размером новообразования.

У больных РЯ с одно- и двусторонним опухолевым поражением яичников частота выявления РЭФР была одинаковой (соответственно 40,0 и 37,9%), не различались и медианы этого маркера (37,5 и 36,5 фмоль/мг белка). Также не обнаружено различий в 2 группах пациенток в частоте выявления ЭФР-ПП при одностороннем (46,4%) и двустороннем (42,9%) РЯ. Медианы содержания ЭФР-ПП в РЯ не зависели от максимального размера опухоли и того, одно- или двусторонним было поражение.

Установлена достоверно бóльшая частота обнаружения РЭФР$^-$-опухолей яичников при I стадии РЯ (71,4%), чем у пациенток с большей распространенностью процесса (табл. 3). Необходимо отметить, что если при I–II стадиях РЯ частота выявления повышенных значений РЭФР (>13 фмоль/мг белка) составила 22,2% (у 2 из 9 больных), то при III–IV стадиях она возрастала до 40% (у 14 из 35; p=0,001).

Не обнаружено достоверных различий в содержании РЭФР в РЯ с учетом стадии заболевания (см. табл. 3).

Содержание ЭФР-ПП в РЯ не было достоверно связано со стадией заболевания, однако следует отметить снижение частоты ЭФР-ПП$^-$-опухолей по мере увеличения стадии заболевания: с 75% – при I стадии до 43,8% – при IV стадии (p=0,16; табл. 3).

Отмечена тенденция к снижению частоты выявления РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^-$-опухолей яичников по мере увеличения стадии заболевания. Так, частота выявления отрицательного РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^-$ фенотипа РЯ составила 50% (у 4 из 8 больных) при I–II стадиях, 37,5% (у 6 из 16) – при III стадии и 25,0% (у 4 из 16) – при IV стадии. При этом отмечено постепенное увеличение числа опухолей с фенотипом РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^+$ при разных стадиях заболевания: 12,5% (у 1 из 8 больных) при I–II стадиях, 18,8% (3 из 16 больных) – при III и 37,5% (6 из 16 пациенток) – при IV. Следует отметить, что такое сочетание маркеров не было характерно для доброкачественных новообразований яичников.

Изучена также связь между содержанием показателей РЭФР и ЭФР-ПП в опухоли у больных РЯ и критериями систем TNM и FIGO. Несмотря на то, что все наблюдавшиеся различия оказались статистически недостоверными, наиболее часто РЭФР$^-$-опухоли выявляли у больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах (100%), а также при критерии T1 (75%).

Не установлено связи между содержанием ЭФР-ПП в опухоли больных РЯ и критериями TNM.

Показатели РЭФР в РЯ не зависели от наличия или отсутствия асцита. Недостоверно чаще (50%) выявляли отрицательный фенотип (РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^-$) опухоли у больных РЯ без асцита, чем с асцитом (24%).

Реже всего (55,6%) обнаруживали РЭФР$^-$-опухоли при серозном РЯ (для сравнения: при эндометриоидном – 80%, муцинозном – 100%). Уровень РЭФР в опухоли не зависел от гистологического варианта строения РЯ.

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ РЭФР И ЭФР-ПП В ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РЯ С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Стадия РЯ	Число больных	РЭФР$^-$, n (%)	РЭФР медиана, пределы колебания, фмоль/мг белка	Число больных	ЭФР-ПП$^-$, n (%)	ЭФР-ПП медиана (пределы колебаний), пг/мг ДНК
I	7	5 (71,4)	33,5 32–35	8	6 (75,0)	1438 (553–2323)
II	2	1 (50,0)	9	2	–	264 (241–288)
III	19	11 (57,9)	47,5 15–293	16	10 (62,5)	86,8 (3,3–1588)
IV	16	10 (62,5)	31 14–1120	16	7 (43,8)	244 (19,3–2208)

Примечание. Для РЭФР – $p_{I–II,III,IV}$=0,001; для ЭФР-ПП – $p_{I–III,IV}$=0,16.

Частота выявления ЭФР-ПП$^-$-опухолей у больных серозным РЯ составила 51,5%, эндометриоидным – 80%, муцинозным – 50%. Отрицательный фенотип РЭФР$^-$ЭФР$^-$-опухолей обнаружен в 53,3% наблюдений (у 8 из 15 больных) при серозном РЯ и в 80% (у 4 из 5) – при эндометриоидном.

РЭФР$^-$-опухоли встречались среди высокодифференцированных РЯ в 81,8% случаев, умеренно дифференцированных – в 53,9%, низкодифференцированных – в 61,1%. Содержание РЭФР в опухоли не зависело от степени дифференцировки РЯ.

ЭФР-ПП$^-$-фенотип РЯ чаще выявляли в высокодифференцированных опухолях (70,0%), чем в умеренно (53,9%) и низкодифференцированных (47,1%), а наиболее высокая медиана содержания ЭФР-ПП (934 пг/мг ДНК) отмечена в умеренно дифференцированных РЯ (при высокодифференцированных опухолях – 241 пг/мг ДНК, низкодифференцированных – 244 пг/мг ДНК); различия недостоверны.

Следует отметить, что частота фенотипа опухолей яичников РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^-$ при высокой степени дифференцировки РЯ составила 60,0%, при умеренной – 27,3% и низкой – 29,4%. Кроме того, РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^+$ чаще выявляли при низкодифференцированном РЯ (35,3%), чем умеренно (18,2%) и высокодифференцированном (20,0%). В то же время для умеренно дифференцированных опухолях при РЯ был характерен фенотип РЭФР$^+$ЭФР-ПП$^-$ (36,4%) (для сравнения: при высокодифференцированных опухолях – 10,0%, при низкодифференцированных – 17,6%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достоверно чаще РЭФР выявляли в злокачественных (40%), чем в доброкачественных эпителиальных опухолях яичников (25%). Выявленные показатели колебались в широких пределах (от 10 до 1120 фмоль/мг белка); медиана РЭФР была достоверно выше в опухолях при РЯ (40 фмоль/мг белка), чем в доброкачественных опухолях яичников (соответственно от 0 до 13; 11 фмоль/мг белка). Обнаружено, что уровень РЭФР не зависел достоверно от гистологического варианта РЯ, степени его дифференцировки, стадии заболевания, наличия асцита. При этом частота выявления отрицательного фенотипа РЯ по РЭФР$^-$ЭФР-ПП$^-$ при высокой степени дифференцировки РЯ составила 60%, при умеренной – 27,3%, низкой – 29,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. На пути к пониманию природы рака // Биохимия. – 2008; 73 (5): 605–17.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009; 1–2: 76–85.
3. Герштейн Е.С., Бочарова Л.Б., Ермилова В.Д. и др. Рецепторы эпидермального фактора роста и их лиганды в карциномах эндометрия: связь с клинико-морфологическими факторами и рецепторами стероидов // Вопр. онкол. – 2000; 46 (2): 180–6.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования рецепторов эпидермального фактора роста в опухолях человека // Клин. лаб. диагностика. – 1996; 1: 9–12.
5. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии // Вопр. биол. мед. фарм. химии. – 2007; 1: 4–9.
6. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Давыдов М.И. Рецепторы семейства C-ERBB как мишени молекулярно-направленной противоопухолевой терапии: достижения, проблемы, перспективы // Мол. медицина. – 2010; 4: 5–10.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010; 21 (2) (Приложение 1): 160 с.
8. Имянитов Е.Н. Молекулярный патогенез карцином яичников. В кн.: «Диагностика и лечение рака яичников» (Под ред. В.А. Горбуновой) // М.: Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2011; 15–28.
9. Карапетян В.Л., Степанова Е.В., Барышников А.Ю. и др. Экспрессия белка сосудистого эндотелиального фактора роста в ткани опухолей у больных раком яичника I–II стадий // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010; 3: 73–76.
10. Карселадзе А.И. Клинико-морфологическая диагностика опухолей яичников // Архив патологии. – 2005; (Приложение): 7–63.
11. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов // М. Компания «Димитрейд График Групп». – 2005; 346 с.
12. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. 3-е издание // М. Издательство «Мир»; БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2009; 469 с.
13. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Овчинникова Л.К. и др. Биологические маркеры опухолей в клинике – достижения, проблемы, перспективы // Российский биотерапевтический журнал. – 2009; 3: 95–102.
14. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников. Глава в кн.: «Практическая онкогинекология: избранные лекции» (Под ред. А.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко) // Санкт-Петербург. «Центр ТОММ». – 2008; 313–9.
15. Barrett-Lee P. Growth factor signalling in clinical breast cancer and its impact on response to conventional therapies: a review of chemotherapy // Endocr. Relat. Cancer. – 2005; 12 (Suppl. 1): 125–33.
16. Jemal A., Murray T., Samuels A. et al. Cancer statistics // CA Cancer. – 2003; 53: 5–26.
17. Miyamoto S., Hirata M., Yamazaki A. et al. Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor Is a Promising Target for Ovarian Cancer Therapy // Cancer Res. – 2004; 64: 5720–27.
18. Penson R. Рак яичников. Глава в «Руководстве по онкологии» (Под ред. Б.Э. Чебнера, Т.Дж. Линча, Д.Л. Лонго) // М.: «МЕДпресс-информ». – 2011; 517–31.
19. Schindlbeck C., Hantschmann P., Zerzer M. et al. Prognostic impact of KI67, p53, human epithelial growth factor receptor 2, topoisimerase IIalpha, epidermal growth factor receptor, and nm23, expression of ovarian carcinomas and disseminated tumor cells in the bone marrow // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2007; 17 (5): 1047–55.
20. Tainsky M.A. (Ed.). Tumor Biomarker Discovery. Methods and Protocol // Humana Press (New York, USA). – 2009; 332 p.