

7. Harbeck N., Thomssen Ch., Gnant M. Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2013; 8 (2): 102–9.
8. NCCN breast cancer guidelines professionals http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast
9. Schroeder M.C., Lynch C.F., Abu-Hejleh T., Chrischilles E.A., Thomas A. Chemotherapy use and surgical treatment by receptor subtype in node-negative T1a and T1b female breast cancers, Iowa SEER Registry, 2010–2012. *Clin. Breast Cancer*. 2014; 18. pii: S1526-8209 (14): 164–5.
10. Langagergaard V., Garne J.P., Vejborg I., Schwartz W., Bak M., Lernevall A. et al. Existing data sources for clinical epidemiology: the Danish Quality Database of Mammography Screening. *Clin Epidemiol*. 2013; 5: 81–8.

Поступила 14.11.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.11-006.04-078.33

Исаева Э.Р.¹, Герштейн Е.С.¹, Кушлинский Д.Н.², Короткова Е.А.¹, Ермилова В.Д.¹, Терешкина И.В.¹, Лактионов К.П.¹, Адамян Л.В.²

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИФР-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва; ²ФГНУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Содержание ИФР-I, ИФР-II и ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-3 определено в сыворотке крови 44 больных раком, II – пограничными и 12 – доброкачественными опухолями яичников с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Mediagnost. В контрольную группу вошли 33 практически здоровых женщины. Уровень ИФР-I достоверно снижен, а ИФР СБ-1 повышен в сыворотке крови больных раком яичника по сравнению со всеми остальными группами. Уровень ИФРСБ-2 повышен у больных раком и пограничными опухолями по сравнению с контрольной группой и группой больных доброкачественными опухолями яичников. Взаимосвязи большинства исследованных показателей с клинико-морфологическими особенностями рака яичника не обнаружено. Таким образом, выявлены нарушения баланса ИФР/ИФРСБ у больных раком яичника и показано, что ИФРСБ-2 – потенциальный серологический маркер рака яичника с чувствительностью 90% при 90% специфичности.

Ключевые слова: ИФР-I; ИФР-II; ИФРСБ-1; ИФРСБ-2; ИФРСБ-3; опухоли яичников.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (1): 22–25.

CLINICAL PROSPECTS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND IGF BINDING PROTEINS STUDY IN BLOOD SERUM OF OVARIAN CANCER PATIENTS

Isaeva E.R.¹, Gershtein E.S.¹, Kushlinsky D.N.², Korotkova E.A.¹, Ermilova V.D.¹, Tereshkina I.V.¹, Laktionov K.P.¹, Adamyan L.V.²

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation; ²Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I.Kulakov, 117997, Moscow, Russian Federation,

IGF-I, II, IGFBP-1, 2 and 3 levels were measured with standard ELISA kits (Mediagnost) in blood serum of 44 ovarian cancer, 12 benign and 11 borderline ovarian tumor patients. Control group comprised 33 practically healthy women. Serum IGF-I content in ovarian cancer patients was significantly lower, and IGFBP-1 content – higher than in all other groups. IGFBP-2 level was increased both in ovarian cancer and borderline tumor groups as compared to control and benign ovarian tumor patients. No significant associations were found between the majority of parameters studied and main clinico-pathologic characteristics of ovarian cancer. Thus, disturbances in IGFs/IGFBPs balance were revealed in blood serum of ovarian cancer patients, and IGFBP-2 proved to be a potential diagnostic serological marker with 90% specificity and 90% sensitivity.

Key words: IGF-I; IGF-II; IGFBP-1; IGFBP-2; IGFBP-3; ovarian tumors.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(1): 22–25. (In Russ.)

Correspondence to: Elena Gershtein – Doctor of Biological Sciences, Prof.; e-mail: esgershtein@gmail.com.

Received 19.11.14

Рак яичника – одна из наиболее злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, при этом у большинства больных заболевание диагностируется на достаточно поздних стадиях, когда

опухоль уже распространена по брюшине. Высокий метастатический и инвазивный потенциал рака яичника определяет необходимость углубленного изучения механизмов роста и распространения этой опу-

холи, знание которых могло бы стать основой для прогнозирования результатов стандартного лечения больных и включения в схемы препаратов, целенаправленно воздействующих на регуляторные молекулы.

Важнейшую роль в возникновении и прогрессии различных злокачественных опухолей играет сигнальная система инсулиноподобных факторов роста (ИФР). Она включает: ИФР 1-го и 2-го типов (ИФР-I и ИФР-II) – митогенные пептиды, высокомолекулярные друг другу и инсулину, синтезирующиеся в печени и некоторых других тканях под влиянием гормона роста и воздействующие на периферические ткани, распространяясь по организму с кровью (центральный или эндокринный механизм действия); их трансмембранные клеточные рецепторы и ИФР-связывающие белки (ИФРСБ) крови. ИФР синтезируются также клетками различных опухолей и являются в этом случае ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток. ИФР, рецепторы ИФР и ИФРСБ образуют сложную сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток. В настоящее время известно шесть ИФРСБ, связывающих ИФР с одинаковым или даже большим средством, чем ИФР-рецепторы. ИФРСБ модулируют биологическую доступность и активность ИФР несколькими способами: осуществляют перенос ИФР из периферической крови к тканям-мишеням (ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-4), поддерживают резервный уровень ИФР в крови (главным образом ИФРСБ-3), усиливают или ингибируют эффекты ИФР, а также опосредуют некоторые ИФР-независимые биологические эффекты. В различных физиологических условиях ИФРСБ могут как стимулировать, так и подавлять эффекты ИФР, либо продлевая время полужизни факторов роста, либо конкурируя с рецепторами за их связывание. Активность самих ИФРСБ и опосредованно клеточные эффекты ИФР регулируются специфическими протеазами, в частности сериновыми протеазами и матриксными металлопротеазами, которые увеличивают биодоступность ИФР, гидролизуя ИФРСБ до небольших фрагментов, обладающих меньшим средством к ИФР.

Сигнальная система ИФР играет важную роль как в нормальном функционировании яичников [1], так и в возникновении и прогрессии злокачественных эпителиальных опухолей [2]. Все компоненты этой системы экспрессируются в клетках рака яичника и являются значимыми факторами прогноза заболевания [3–5]. В то же время роль циркулирующих в периферической крови ИФР и ИФРСБ в возникновении и прогрессии рака яичника неоднозначна. Одной из важнейших причин для исследования роли ИФР-сигнальной системы при раке яичников является возможность использования специфических («таргетных») ингибиторов для подавления ее активности [6–8].

Цель данного исследования – сравнительная оценка содержания ИФР-I, II и ИФРСБ-1, 2 и 3-го типов в сыворотке крови больных различными новообразованиями яичников, а также анализ взаимосвязи изученных показателей с основными клинико-морфологическими особенностями рака яичника.

Материал и методы

В исследование вошли 44 больных раком, а также 11 – пограничными и 12 – доброкачественными новообразованиями яичников; контрольную группу составили 33 практически здоровых женщины. Все обследованные группы были сравнимы по возрасту. По гистологическому строению 3 доброкачественные опухоли принадлежали к серозному типу, 4 – к эндометриоидному, 5 – имели различные другие гистологические типы. Пограничные опухоли относились преимущественно к серозному ($n = 6$) или муцинозному ($n = 3$) типу. 72% злокачественных опухолей представляли собой серозные аденокарциномы. У 8 больных раком яичника выявлена I стадия заболевания по классификации FIGO, у 4 – II, у остальных пациенток был распространенный процесс с преобладанием IIIc стадии (18 больных).

Содержание ИФР-I, II и ИФРСБ-1, 2, 3 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа производства компании Mediagnost (Германия) в соответствии с инструкциями производителей. Измерения проводили на автоматическом анализаторе ВЕР-2000 (Siemens Healthcare, Германия). Концентрацию исследованных показателей в сыворотке крови выражали в нанogramмах на миллилитр.

Данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0. В связи с тем, что распределение большинства исследованных показателей отличалось от нормального, при сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические методы: критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, тест корреляции рангов Спирмена (R). Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сопоставив содержание ИФР и ИФРСБ в сыворотке крови больных доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников и женщин контрольной группы (табл. 1), выявили достоверное снижение медианного уровня ИФР-I и увеличение уровня ИФРСБ-1 в сыворотке крови больных раком яичника по сравнению со всеми остальными группами пациенток, тогда как уровень ИФР-II был практически одинаковым во всех группах.

Уровень ИФРСБ-2 был повышен в сыворотке крови больных раком и пограничными опухолями яичников как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой больных доброкачественными новообразованиями. Наиболее высокий уровень ИФРСБ-3 выявлен в сыворотке крови женщин контрольной группы, а самый низкий – у больных раком яичника, однако достоверных различий между группами не выявлено и в целом тенденция не достигала уровня статистической значимости ($p = 0,059$). Аналогичные изменения уровня ИФР-I

Для корреспонденции: Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической биохимии НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: esgershtein@gmail.com.

Содержание ИФР-I, ИФР-II и ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-3 в сыворотке крови больных доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников

Обследованная группа	Число	ИФР-I	ИФР-II	ИФРСБ-1	ИФРСБ-2	ИФРСБ-3
Контрольная (группа 0)	33	120 (104–160)	855 (618–1158)	4,21 (2,09–10,5)	144 (123–224)	4788 (4160–5550)
Больные доброкачественными опухолями яичников (1-я группа)	12	130 (82,9–184)	772 (687–874)	2,49 (0,54–5,52)	202 (170–222)	1367 (1185–1855)
Больные пограничными опухолями яичников (2-я группа)	11	124 (82,7–162)	883 (633–1171)	5,52 (0,52–11,0)	929 (268–1121)	1567 (1110–2341)
Больные раком яичника (3-я группа)	44	86,3 (56,5–120)	770 (638–1199)	16,7 (6,8–36,9)	913 (564–1861)	1027 (0–1935)

Примечание. Представлены медианы и квартили (25–75%) (в нг/мл). **ИФР-I:** $p_{0vs3} = 0,0016$; $p_{1vs3} = 0,021$; $p_{2vs3} = 0,03$. **ИФРСБ-1:** $p_{0vs3} = 0,04$; $p_{1vs3} = 0,0003$; $p_{2vs3} = 0,0005$; $p_{3vs3} = 0,011$. **ИФРСБ-2:** $p_{0vs2} = 0,0009$; $p_{0vs3} = 0,00001$; $p_{1vs2} = 0,012$; $p_{1vs3} = 0,001$.

наблюдали у больных другими опухолями репродуктивной системы – раком молочной железы [9] и раком шейки матки [10]. Выявленные закономерности соответствуют также данным литературы о содержании ИФР-I и ИФРСБ в сыворотке крови больных раком яичника [11–13], но так же, как и эти данные, находятся в определенном противоречии с результатами некоторых эпидемиологических исследований, свидетельствующих о связи высоких сывороточных уровней ИФР-I с риском развития рака яичника в определенных возрастных группах [14]. Следует, однако, отметить, что совместный анализ данных трех когортных исследований, проведенный в работе [15], не подтвердил влияния компонентов системы ИФР на риск развития рака яичника.

Выявлена отрицательная корреляционная связь уровня ИФР-I в сыворотке крови всех больных новообразованиями яичников с уровнями ИФРСБ-1 ($R = -0,45$; $p = 0,0004$) и ИФРСБ-2 ($R = -0,43$; $p = 0,008$) и положительная взаимосвязь уровней ИФР-I и ИФРСБ-3 ($R = 0,57$; $p = 0,00004$). Уровни ИФРСБ-1 и ИФРСБ-2 также положительно коррелировали между собой ($R = 0,65$; $p = 0,00002$). Аналогичные взаимосвязи обнаружены и при анализе группы больных раком яичника. В то же время в сыворотке крови женщин контрольной группы не выявлено взаимосвязи уровня ИФР-I ни с одним из изученных ИФРСБ, тогда как уровень ИФР-II положительно коррелировал с ИФРСБ-3. Совокупность этих дан-

ных свидетельствует о нарушении баланса между ИФР и связывающими их белками крови у больных раком и другими новообразованиями яичников и косвенно отражает различную роль ИФРСБ-1 и ИФРСБ-2, с одной стороны, и ИФРСБ-3 – с другой, в регуляции биодоступности ИФР.

Потенциально значимыми серологическими маркерами рака яичника оказались только ИФРСБ-1 и ИФРСБ-2, уровень которых повышен у больных раком (оба маркера) и пограничными опухолями (ИФРСБ-2). Для оценки диагностической значимости рассчитали их чувствительность при различных уровнях специфичности (табл. 2). Оказалось, что чувствительность ИФРСБ-1 при приемлемом уровне специфичности (70% и более) не превышает 61%, тогда как ИФРСБ-2 обладает достаточно высокой чувствительностью (76–95%) при специфичности 95–70% соответственно. Оптимальным пороговым уровнем этого маркера является, на наш взгляд, показатель 320 нг/мл, при котором и чувствительность, и специфичность составляют 90%.

Дополнительным свидетельством в пользу возможности использования ИФРСБ-2 в качестве серологического маркера рака яичника является положительная взаимосвязь его содержания в сыворотке крови со стадией рака яичника ($R = 0,52$; $p = 0,008$) и положительная корреляция уровня данного маркера с показателями классического маркера рака яичника СА-125 ($R = 0,39$; $p = 0,041$). Уровни остальных исследованных компонентов системы ИФР не были связаны ни со стадией заболевания по классификации FIGO, ни с уровнем СА-125. Кроме того, детальный анализ взаимосвязей уровней всех исследованных белков с основными показателями распространенности рака яичника – размером первичной опухоли, наличием и характером диссеминации по брюшине и метастазов в большом сальнике, наличием и объемом асцита – также не выявил каких-либо достоверных корреляций. Не обнаружено и зависимости сывороточных уровней ИФР/ИФРСБ от гистологического строения и степени дифференцировки опухоли.

Таким образом, сравнительное иммуноферментное исследование содержания ИФР-I, ИФР-II и ИФРСБ 1, 2 и 3-го типов в сыворотке крови больных различными новообразованиями яичников и здоровых женщин продемонстрировало существенные нарушения баланса ИФР/ИФРСБ у больных раком яич-

Таблица 2

Чувствительность ИФРСБ-1 и ИФРСБ-2 как серологических маркеров рака яичника при различных уровнях специфичности

Маркер	Специфичность, %	Пороговое значение, нг/мл	Чувствительность, %
ИФРСБ-1	95	14,9	51
	90	12,5	54
	80	12,0	56
	70	9,0	61
ИФРСБ-2	95	535	76
	90	320	90
	80	248	95
	70	206	95

ника, свидетельствующие об увеличении биодоступности ИФР для опухолевых клеток, при отсутствии выраженных изменений концентрации самих факторов роста (ИФР-II) или даже ее снижении (ИФР-I). Показано, что ИФРСБ-2 является потенциальным серологическим маркером рака яичника, концентрация которого зависит от стадии заболевания и коррелирует с показателями СА-125, а чувствительность при 90% специфичности составляет также 90%.

Исследование поддержано РФФИ, грант 12-03-00401.

ЛИТЕРАТУРА

1. Druckmann R., Rohr U.D. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas*. 2002; 41 (Suppl. 1): S65–83.
2. Brokaw U., Katsaros D., Wiley A., Lu L., Su D., Sochirca O. et al. IGF-1 in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression. *Growth Factors*. 2007; 25 (5): 346–54.
3. Huang G.S., Brouwer-Visser J., Ramirez M.J., Kim C.H., Hebert T.M., Lin J. et al. Insulin-like growth factor 2 expression modulates Taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res*. 2010; 16 (11): 2999–3010.
4. Sayer R.A., Lancaster J.M., Pittman J., Gray J., Whitaker R., Marks J.R., Berchuck A. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with advanced stage serous epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2005; 96 (2): 355–61.
5. Spentzos D., Cannistra S.A., Grall F., Levine D.A., Pillay K., Libermann T.A., Mantzoros C.S. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2007; 14 (3): 781–90.
6. Bruchim I., Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies. *Exp. Opin. Ther. Targets*. 2013; 17 (3): 307–20.
7. Westin S.N., Herzog T.J., Coleman R.L. Investigational agents in development for the treatment of ovarian cancer. *Invest. New Drugs*. 2012; 31 (1): 213–29.
8. Beauchamp M.C., Yasmeen A., Knafo A., Gotlieb W.H. Targeting insulin and insulin-like growth factor pathways in epithelial ovarian cancer. *J. Oncol*. 2010; 2010: 257058.
9. Масляев А.В., Костылева О.И., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д., Грицкевич М.В., Портной С.М. Инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови больных раком молочной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012; 10: 16–20.
10. Короленкова Л.И., Кушлинский Д.Н., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д., Дворова Е.К. Инсулиноподобные факторы роста сыворотки крови больных цервикальной интраэпителиальной гиперплазией и инвазивным раком шейки матки как перспективные маркеры прогрессии заболевания. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012; 10: 21–35.
11. Waksman B., Dudkiewicz J., Kowalski T. Changes in insulin-like growth factor I, 17-b-estradiol, and progesterone in postmenopausal women with benign and malignant ovarian tumours. *Med. Sci. Monit*. 2001; 7 (5): 919–23.
12. Katsaros D., Yu H., Levesque M.A., Danese S., Genta F., Richiardi G. et al. IGFBP-3 in epithelial ovarian carcinoma and its association with clinico-pathological features and patient survival. *Eur. J. Cancer*. 2001; 37 (4): 478–85.
13. Baron-Hay S., Boyle F., Ferrier A., Scott C. Elevated serum insulin-like growth factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10 (5): 1796–806.
14. Peeters P.H., Lukanova A., Allen N., Berrino F., Key T., Dossus L. et al. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr. Relat. Cancer*. 2007; 14 (1): 81–90.
15. Twozger S.S., Lee I.M., Buring J.E., Pollak M.N., Hankinson S.E. Insulin-like growth factors and ovarian cancer risk: a nested case-control study in three cohorts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2007; 16 (8): 1691–5.

REFERENCES

1. Druckmann R., Rohr U.D. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas*. 2002; 41 (Suppl. 1): S65–83.
2. Brokaw U., Katsaros D., Wiley A., Lu L., Su D., Sochirca O. et al. IGF-1 in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression. *Growth Factors*. 2007; 25 (5): 346–54.
3. Huang G.S., Brouwer-Visser J., Ramirez M.J., Kim C.H., Hebert T.M., Lin J. et al. Insulin-like growth factor 2 expression modulates Taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res*. 2010; 16 (11): 2999–3010.
4. Sayer R.A., Lancaster J.M., Pittman J., Gray J., Whitaker R., Marks J.R., Berchuck A. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with advanced stage serous epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2005; 96 (2): 355–61.
5. Spentzos D., Cannistra S.A., Grall F., Levine D.A., Pillay K., Libermann T.A., Mantzoros C.S. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2007; 14 (3): 781–90.
6. Bruchim I., Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies. *Exp. Opin. Ther. Targets*. 2013; 17 (3): 307–20.
7. Westin S.N., Herzog T.J., Coleman R.L. Investigational agents in development for the treatment of ovarian cancer. *Invest. New Drugs*. 2012; 31 (1): 213–29.
8. Beauchamp M.C., Yasmeen A., Knafo A., Gotlieb W.H. Targeting insulin and insulin-like growth factor pathways in epithelial ovarian cancer. *J. Oncol*. 2010; 2010: 257058.
9. Maslayev A.V., Kostyleva O.I., Gershtein E.S., Ermilova V.D., Gritskovich M.B., Portnoy S.M. Insulin-like growth factors in blood serum of breast cancer patients. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2012; 10: 16–20. (in Russian)
10. Korolenkova L.I., Kushlinskiy D.N., Gershtein E.S., Ermilova V.D., Dvorova E.K. Serum insulin-like growth factors 1 and 2 and insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 in CIN and invasive cervical cancer as perspective markers of disease progression. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2012; 10: 21–35. (in Russian)
11. Waksman B., Dudkiewicz J., Kowalski T. Changes in insulin-like growth factor I, 17-b-estradiol, and progesterone in postmenopausal women with benign and malignant ovarian tumours. *Med. Sci. Monit*. 2001; 7 (5): 919–23.
12. Katsaros D., Yu H., Levesque M.A., Danese S., Genta F., Richiardi G. et al. IGFBP-3 in epithelial ovarian carcinoma and its association with clinico-pathological features and patient survival. *Eur. J. Cancer*. 2001; 37 (4): 478–85.
13. Baron-Hay S., Boyle F., Ferrier A., Scott C. Elevated serum insulin-like growth factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10 (5): 1796–806.
14. Peeters P.H., Lukanova A., Allen N., Berrino F., Key T., Dossus L. et al. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr. Relat. Cancer*. 2007; 14 (1): 81–90.
15. Twozger S.S., Lee I.M., Buring J.E., Pollak M.N., Hankinson S.E. Insulin-like growth factors and ovarian cancer risk: a nested case-control study in three cohorts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2007; 16 (8): 1691–5.

Поступила 19.11.14