

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Чеснокова Н.П.¹, Барсуков В.Ю.¹, Жевак Т.Н.², Понукалина Е.В.¹, Бизенкова М.Н.¹, Агабеков А.И.¹, Рзаева Т.Ш.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: tutu.rzaeva96@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва, e-mail: zhevakt@rambler.ru

В данной работе дана сравнительная оценка результатов клинико-лабораторных исследований по изучению содержания в крови про- и противовоспалительных цитокинов при злокачественных неоплазиях различной локализации на начальных стадиях их развития (узловая протоковая форма рака молочной железы и аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки (T1-2N0M0), а также хронический В-клеточный лимфолейкоз (0–I стадии развития)). Закономерной особенностью изменения цитокинового профиля крови на начальных стадиях изучаемых злокачественных неоплазий явилось увеличение содержания ряда цитокинов, регулирующих баланс между интенсивностью пролиферации и развитием апоптоза опухолевых клеток, а также оказывающих влияние на состояние специфических и неспецифических механизмов противоопухолевой защиты. Выявлены определенные сходства дисбаланса цитокинов при указанных солидных опухолях и В-клеточном хроническом лимфолейкозе. В то же время установлены различия в характере изменения цитокинового профиля крови. В частности, увеличение уровня ИЛ-6, влияющего на взаимодействие клеток лимфоидной ткани, имело место на ранних стадиях В-клеточного хронического лимфолейкоза, в то время как при изучаемых солидных опухолях этот показатель не отличался от нормальных значений. Анализ результатов проведенных исследований позволил сделать заключение о роли усиления индуцибельного синтеза цитокинов в развитии реакции адаптации и дезадаптации и формировании злокачественных неоплазий.

Ключевые слова: цитокины, рак молочной железы, аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки, В-клеточный хронический лимфолейкоз

THE SIGNIFICANCE OF CYTOKINE IMBALANCES IN THE PATHOGENESIS OF THE INITIAL STAGES OF DEVELOPMENT OF MALIGNANT NEOPLASIAS

Chesnokova N.P.¹, Barsukov V.Y.¹, Zhevak T.N.², Ponukalina E.V.¹, Bizenkova M.N.¹, Agabekov A.I.¹, Rzaeva T.S.¹

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: tutu.rzaeva96@mail.ru;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: zhevakt@rambler.ru

We studied of the blood cytokine profile in early stages of breast cancer, adenocarcinoma of ascending large intestine segment and B-cell chronic lymphocytic leukemia. The regular peculiarity of cytokine profile changes in early stages of these pathologies was increased blood cytokine level which regulate balance between proliferation intensity and apoptosis of tumor cells as well as affect specific and nonspecific mechanisms of antitumor immunity. On the one hand, it has been revealed similarities of cytokine imbalance in these solid tumors and B-cell chronic lymphocytic leukemia. On the other hand, it has been established differences of character of blood cytokine profile changes, in particular increased IL-6 level regulating of lymphoid cell interaction took place in early stages of B-cell chronic lymphocytic leukemia, whereas this index was on normal level in studied solid tumors. Conclusion about dynamic interaction between adaptation reactions and injury on system level as well as on intercellular cytokine modulating mechanisms level has been made.

Keywords: cytokines, breast cancer, adenocarcinoma of ascending large intestine segment, B-cell chronic lymphocytic leukemia

В последние годы все больше внимания в патогенезе онкологических заболеваний уделяется цитокинам, являющимся биологически активными веществами пептидной природы, обеспечивающими регуляцию межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани, моноцитарно-макрофагальной системе, а также мобилизацию специфических

иммунологических механизмов защиты, освобождение гормонов адаптации при различных стрессорных ситуациях, в частности на фоне действия канцерогенных факторов [1, 2].

Интенсификация индуцибельного синтеза цитокинов возможна при онкологических заболеваниях за счет активации лимфомоноцитарых и соединительнотканых клеточных элементов зоны микроокружения под влиянием неоантигенов, экспрессируемых на мембране малигнизированных клеток в процессе активации протоонкогенов и синтеза цитоплазмических и мембранных онкобелков.

Повышение синтеза цитокинов при различных формах патологии, безусловно, не отражает специфику действия неоантигенов, но с большой вероятностью свидетельствует об активации опухолевого процесса и отсутствии эффективности адекватной комплексной терапии онкозаболевания или, наоборот, о развитии ремиссии [3].

В связи с изложенным очевидна диагностическая и прогностическая значимость мониторинга цитокинового спектра крови в развитии реакции адаптации при различных формах патологии, в том числе и онкогенной природы [4, 5].

Ввиду полиморфизма биологических эффектов цитокинов и плеiotропности их действия до настоящего момента не установлены общие закономерности и особенности нарушений баланса цитокинов при злокачественных неоплазиях различной локализации, в том числе не выяснена значимость нарушения динамического взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов, обладающих прото- и антионкогенным действием и играющих роль в механизмах инициации опухолевого процесса.

В связи с этим целью данной работы явился анализ результатов клинико-лабораторных исследований, проведенных на базе теоретических и клинических кафедр Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за последние годы по изучению закономерностей системных паранеопластических расстройств, в частности нарушений цитокинового статуса крови на начальных стадиях развития рака молочной железы (РМЖ), аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки (АВООК), хронического В-клеточного лимфолейкоза (В-ХЛЛ).

Материал и методы исследования

Оценка цитокинового статуса и субпопуляционного состава лимфоцитов проводилась в 3 группах наблюдений, включающих по 30–32 пациента. Первая группа включала пациентов с узловой формой рака молочной железы (Т1-2N0M0), вторая группа включала пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки (Т1-2N0M0), третья группа – пациентов с хроническим В-клеточным лимфолейкозом (0–I стадии развития), находившихся на обследовании и стационарном лечении в НУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Саратов», а также в клинике

профпатологии и гематологии СГМУ в период с 2007 по 2016 гг.

Рандомизация групп наблюдения производилась в соответствии с TNM-классификацией и общепринятыми методами клинико-лабораторного обследования.

Содержание уровня цитокинов в периферической крови пациентов определено на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» (г. Москва) с помощью иммуноферментных тест-систем «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилась методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (г. Москва).

Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows (версия 6.0) с использованием общепринятых методов статистического анализа, позволивших определить критерии достоверности Стьюдента, провести расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Первым этапом нашего исследования было проведение анализа изменений цитокинового статуса и субпопуляционного состава лимфоцитов крови в группе пациенток с РМЖ (T1-2N0M0 стадии) с сохраненной овариально-менструальной функцией до начала комплексного лечения [2, 6]. Основанием для изучения цитокинового профиля крови при РМЖ был тот факт, что рядом авторов была установлена патогенетическая взаимосвязь между нарушением продукции и баланса цитокинов, а также усилением митогенной активности малигнизированных клеток и неоваскуляризации опухоли в связи с активацией ряда протоонкогенов (например, семейства Ras) [7, 8].

Для оценки цитокинового статуса крови определяли содержание таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α . Выбор указанных цитокинов для исследования при РМЖ связан с тем, что IL-1, IL-6, IL-8 являются провоспалительными цитокинами, а IL-10 и TNF- α в большей степени относятся к числу противовоспалительных цитокинов.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты исследования, развитие стадий онкогенной трансформации и промоции у больных раком молочной железы возникало на фоне подавления клеточно-опосредованных механизмов элиминации опухолевых клеток, на что указывало снижение содержания в крови уровня моноцитов ($p < 0,01$), а также CD3+4+T-хелперов. Содержание IL-6, основного регулятора хемотаксиса лимфоцитов, не претерпевало сколько-нибудь выраженных изменений по сравнению с показателями нормы. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 повышался так же, как и содержание в крови IL-1

и IL-8 (табл. 1).

Таблица 1

Содержание цитокинов в крови пациенток с узловой формой рака молочной железы
(T1-2N0M0)

Изучаемые показатели	Контрольная группа наблюдения	Узловая форма рака молочной железы	
	M±m	M±m	p
IL-1 (пг/мл)	14,6±1,05	22,7±1,35	p<0,05
IL-6 (пг/мл)	4,1±0,33	7,2±0,64	p>0,5
IL-8 (пг/мл)	57,2±3,58	72,3±5,82	p<0,05
IL-10 (пг/мл)	8,9±0,84	15,5±1,32	p<0,001
TNF-α (пг/мл)	10,2±1,04	17,3±1,64	p<0,05

Примечание: p рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля

Как известно, основным местом индуцибельного синтеза цитокинов при разных формах патологии, в том числе и при злокачественных неоплазиях, являются клетки микроокружения очага малигнизации, такие как тканевые макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты, гистиоциты, фибробласты и др. В то же время следует отметить и способность малигнизированных клеток к продукции различных биологически активных соединений, в том числе гормонов, вазоактивных соединений, цитокинов с различной направленностью биологического действия [9, 10].

Касаясь биологической значимости обнаруженной нами активации индуцибельного синтеза провоспалительных цитокинов на начальных стадиях развития РМЖ, следует отметить прежде всего их локальные эффекты, направленные на усиление межклеточного взаимодействия моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем и соответственно на активацию иммунных механизмов защиты, а также системное действие указанных цитокинов, обеспечивающее выброс гормонов адаптации и формирование неспецифических механизмов защиты.

Анализируя особенности биологической значимости возрастания уровня IL-1 в крови при РМЖ на начальных стадиях развития онкопатологии, следует отметить гетерогенность его биологических эффектов на процессы канцерогенеза. С одной стороны, IL-1 подавляет экспрессию на малигнизированных клетках антигенов МНС II класса и вследствие этого блокирует эффект «двойного распознавания» малигнизированных клеток CD3+, CD3+4+ Т-лимфоцитами и вовлечение в иммунный ответ В-системы лимфоцитов и/или Т-лимфоцитов

эффекторов. Между тем IL-1 активирует процессы гемопоэза за счет стимуляции продукции IL-2 и CSF. С другой стороны, очевидна значимость IL-1 как важнейшего стимулятора специфических иммунологических механизмов защиты за счет активации дифференцировки и пролиферации клеток-эффекторов В- и Т-систем лимфоцитов [2, 11, 12].

Что касается роли IL-10 в развитии канцерогенеза, то по данным литературы этот цитокин обладает свойствами иммуномодулятора широкого спектра действия. Мощное иммуносупрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации и активности Т-лимфоцитов, снижении активности макрофагов и моноцитов, что препятствует полноценному развитию клеточного ответа. В то же время IL-10, усиливая пролиферацию В-лимфоцитов, активирует синтез IgM и IgA, а также экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) [4, 13].

Относительно биологической значимости выявленного нами возрастания содержания в крови TNF- α на начальных стадиях злокачественной неоплазии молочной железы следует также отметить его противоречивые эффекты: с одной стороны, указанный цитокин нарушает процессы васкуляризации и трофики пролиферирующих малигнизированных клеток, стимулируя развитие явлений тромбоза, эмболии, а с другой – TNF- α продуцирует различные факторы роста и тем самым способствует развитию стадий промоции и опухолевой прогрессии [14, 15].

Для выявления особенностей нарушения баланса цитокинов при злокачественных неоплазиях различных локализаций далее была проведена оценка содержания уровня цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , G-CSF в сыворотке крови пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки на начальных стадиях развития неоплазии.

Как оказалось, и в этих наблюдениях обнаруживались выраженные изменения баланса цитокинов в периоды онкогенной трансформации клеток и их активации. Последние характеризовались повышением уровня в крови таких цитокинов, как IL-1, TNF- α и G-CSF. В то же время уровень IL-6 на локальных стадиях аденокарциномы ободочной кишки не отличался от показателей группы контроля. Между тем на местно-распространенных стадиях опухолевого процесса отмечалось увеличение содержания в крови указанного показателя, что, безусловно, имеет диагностическое значение (табл. 2).

Таблица 2

Содержание цитокинов в крови пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки

Изучаемые показатели	Контрольная группа	Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки			
		I–II стадии неоплазии		III–IV стадии неоплазии	
	M±m	M±m	p	M±m	p
IL-1 (пг/мл)	17,2±0,73	20,1±0,89	p<0,05	22,7±1,02	p<0,001 p1>0,05
IL-6 (пг/мл)	5,1±0,14	5,8±0,18	p>0,05	6,4±0,22	p<0,01 p1>0,05
GCSF (пг/мл)	3,6±0,06	4,2±0,09	p<0,05	16,8±0,71	p<0,001 p1>0,05
TNF-α (пг/мл)	10,6±0,41	14,5±0,59	p<0,001	4,9±0,12	p<0,001 p1>0,05

Примечание:

p – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

p1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I–II стадиями развития этой же формы патологии.

В соответствии с данными изученной литературы обнаруженное нами возрастание уровня G-CSF имеет защитно-приспособительный характер, обеспечивая усиление лейкопоза и соответственно фагоцитарную активность лейкоцитов. Относительно выявленного нами возрастания уровня TNF-α в крови пациентов с начальными стадиями аденокарциномы толстой кишки следует отметить способность этого фактора усиливать продукцию таких цитокинов, как IL-1, IL-6, а также аутокринно стимулировать продукцию TNF-α и активировать антителообразование В-лимфоцитами [4, 13].

Таким образом, одной из закономерностей системного действия аденокарциномы толстой кишки является усиление индуцибельного синтеза цитокинов, обеспечивающих развитие полиморфизма биологических эффектов, в том числе и развитие синдрома системного воспалительного ответа, включающего динамическое взаимодействие реакций адаптации и дезадаптации.

Последующие клиничко-лабораторные исследования цитокинового статуса были проведены на начальных стадиях заболевания хронического В-лимфолейкоза. Аргументом целесообразности проведения данного исследования при В-ХЛЛ явились данные литературы о том, что в основе иницирующих механизмов развития этой патологии лежит перманентная антигенная стимуляция В-системы лимфоцитов, сопровождающаяся

формированием «многошагового» канцерогенеза [14].

Как оказалось, в крови пациентов с 0–I стадией развития патологии при поступлении в стационар наблюдалось повышение уровня в крови всех изучаемых цитокинов: IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и TNF- α (табл. 3), сочетающееся с развитием количественных и качественных изменений состава белой крови. Последние характеризовались резким увеличением содержания лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови пациентов при одновременном падении уровня моноцитов ($p < 0,01$).

Таблица 3

Содержание цитокинов в крови пациентов с хроническим В-лимфолейкозом
(0–I стадии развития заболевания)

Изучаемые показатели	Контрольная группа	Группа наблюдения больных с хроническим В-клеточным лимфолейкозом	
	M \pm m	M \pm m	p
IL-4(пг/мл)	1,23 \pm 2,25	3,70 \pm 4,50	p<0,001
IL-6 (пг/мл)	1,09 \pm 1,80	12,15 \pm 13,30	p<0,001
IL-7(пг/мл)	1,60 \pm 2,60	18,50 \pm 27,50	p<0,001
IL-10 (пг/мл)	1,65 \pm 2,70	48,0 \pm 55,0	p<0,001
TNF- α (пг/мл)	22,0 \pm 28,0	119,0 \pm 154,0	p<0,001

Примечание:

p – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля

Касаясь биологических эффектов обнаруженного нами возрастания уровня IL-4 на начальных этапах развития В-ХЛЛ, следует отметить, с одной стороны, выраженные протоонкогенные эффекты, заключающиеся в подавлении процессов апоптоза малигнизированных клеток, а с другой – усиление активности их пролиферации. Кроме того, у больных ХЛЛ по данным литературы обнаружена повышенная восприимчивость лейкоэмических лимфоцитов к антиапоптотическому действию IL-4 [14].

Что касается биологических эффектов высоких концентраций IL-6, обнаруженных нами на начальных стадиях хронического В-лимфолейкоза, то следует отметить его протоонкогенное действие за счет усиления экспрессии ростовых факторов, стимуляции пролиферации опухолевых клеток и неоангиогенеза, подавления экспрессии антигенов

гистосовместимости на малигнизированных клетках, а также ингибирования апоптоза опухолевых клеток [3, 8].

В связи с этим следует отметить, что и TNF- α , обнаруженный нами в высокой концентрации в крови пациентов с В-ХЛЛ, также подавляет активность процессов апоптоза, способствуя тем самым формированию безудержной пролиферации атипичных клеток [2, 5, 14].

Выявленный нами факт повышения IL-7 в крови пациентов с В-ХЛЛ в период инициации развития заболевания свидетельствует о возможности усиления под влиянием этого цитокина пролиферации про-В- и пре-В-лимфоцитов, ранних тимоцитов, а также зрелых Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-2.

Резюмируя приведенные выше данные, следует отметить оригинальность данного исследования, поскольку до настоящего момента не проводилась сравнительная оценка про- и противовоспалительных компонентов цитокинового баланса крови пациентов на начальных стадиях канцерогенеза. В то же время перспективным направлением изучения молекулярно-генетических аспектов опухолевого процесса является установление закономерностей изменения цитокинового профиля крови в динамике опухолевой прогрессии и их прогностического значения при клинически не манифестирующих метастазах для оценки эффективности адекватной комплексной терапии.

Заключение

Оценка цитокинового статуса при злокачественных неоплазиях различной локализации позволила сделать ряд значимых выводов.

1. Закономерной особенностью изменения цитокинового профиля крови на начальных стадиях развития таких онкозаболеваний, как РМЖ, АВООК, В-ХЛЛ, является увеличение содержания в сыворотке крови ряда цитокинов, обладающих не только локальными эффектами на моноцитарно-макрофагальные и лимфоидные клеточные элементы перифокальной зоны воспаления при злокачественных неоплазиях, но и системным действием на отдаленные органы и ткани.
2. Усиление индуцибельного синтеза цитокинов моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной системами и другими микроокружения неоплазии носит, безусловно, неспецифический характер, свидетельствуя об усилении экспрессии онкоантигенов на малигнизированных клетках и о развитии опухолевой прогрессии, что имеет диагностическое и прогностическое значение.
3. В патогенезе различных неоплазий имеет место динамическое взаимодействие реакций адаптации и повреждения, обусловленное в значительной мере развитием прото- и антионкогенных эффектов различных цитокинов.

4. Обращает на себя внимание тот факт, что возрастание уровня TNF- α имеет место при всех изучаемых формах онкопатологий на начальных стадиях. Последнее делает очевидной значимость усиления экспрессии указанного цитокина в процессе малигнизации клеток различной морфофункциональной организации и их активации.
5. Одной из особенностей нарушения цитокинового статуса пациентов на начальных стадиях формирования В-ХЛЛ является возрастание уровня IL-6, в отличие от локальных форм злокачественных неоплазий. Последнее свидетельствует о том, что IL-6 не играет ведущей роли в иницирующих механизмах развития РМЖ и АВООК.
6. Обнаруженные нами закономерности системных паранеопластических расстройств на начальных стадиях неоплазий при РМЖ, АКВВООК, В-ХЛЛ свидетельствуют о важной патогенетической значимости нарушений баланса цитокинов в механизмах развития стадий малигнизации и промоции, а динамическое наблюдение за содержанием в крови про- и противовоспалительных цитокинов может быть использовано в качестве дополнительных диагностических и/или прогностических критериев развития онкопатологии.

Список литературы

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. № 3 (2). С.16-22.
2. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., ред. Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий. Саратов: СГМУ, 2014. 328 с.
3. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. 2007. № 8 (1). С. 211-218.
4. Попков В.М., Чеснокова Н.П., ред. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза. Саратов: СГМУ, 2016. 448 с.
5. Corkery B., Crown J., Clynes M., O'Donovan N. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer. Ann. Oncol. 2009. Vol. 20 (5). P. 862-867.
6. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // Клиническая онкогематология. 2012. № 5 (3). С. 165-183.
7. Лыжко Н.А.. Молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2017. № 4. С. 7-17.

8. Антоненкова Н.Н., Аверкин Ю.И., Белоцерковский И.В. Беляковский В.Н., Ваккер А.В. Канцерогенез // Онкология. 2015. № 2 (3) С. 31-46.
9. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. 2009. № 11 (2). С. 86-93.
10. Maloney J.P., Gao L. Proinflammatory Cytokines Increase Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Alveolar Epithelial Cells. *Mediators of Inflammation*. 2015. DOI: 10.1155/2015/387842.
11. Marszałek A., Szyłberg Ł., Wiśniewska E., Janiczek M. Impact of COX-2, IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-10 on the process of carcinogenesis in the large bowel. *Pol. J. Pathol.* 2012. Vol. 63. P. 221-227.
12. Naing A., Papadopoulos K.P., Autio K.A., Ott P.A., Patel M.R., Wong D.J. et al. Safety, Antitumor Activity, and Immune Activation of Pegylated Recombinant Human Interleukin-10 (AM0010) in Patients With Advanced Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34 (29). P. 3562–3569.
13. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И. О взаимосвязи прогрессирующего возрастания уровня провоспалительных цитокинов в крови на различных стадиях распространения неоплазии у больных с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 7 (4). С. 803-806.
14. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Диагностическое и прогностическое значение увеличения содержания в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хроническом лимфолейкозе // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 2. С. 33-36.
15. Shekari M., Kordi-Tamandani D.M., MalekZadeh K., Solti R.Ch., Karimi S., Suri V. Effect of Anti-inflammatory (IL-4, IL-10) Cytokine Genes in Relation to Risk of Cervical Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 35 (6). P 514-519.