

ЛИЗОФОСФАТИДЛОВАЯ КИСЛОТА КАК БИОМАРКЕР РАКА ЯИЧНИКА

**Р.Р. Кидралиев, Л.В. Адамян, К.И. Жордания, В.М. Говорун,
Н.Е. Кушлинский, А.С. Кидралиева**

*Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО Московского государственного
медико-стоматологического университета; РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;
НИИ физико-химической медицины, Москва*

LYSOPHOSPHATIDYLIC ACID AS A BIOMARKER OF OVARIAN CANCER

R.R. Kidraliyev, L.V. Adamyan, K.I. Zhordania, V.M. Govorun, N.Ye. Kushlinsky, A.S. Kidraliyeva

*Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State Medical Stomatological University; N.N.Blokhin Russian
Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; Research Institute of Physicochemical Medicine, Moscow*

The plasma level of lysophosphatidylc acid (LPA) in patients with ovarian cancer is significantly higher than that in healthy women. The level of the fraction of 16:0-LPA in patients with this condition is significantly higher than that in both apparently healthy women and patients with borderline and benign ovarian neoplasms, or gynecological diseases of non-tumor nature.

Высокая смертность при раке яичника (РЯ) обусловлена главным образом отсутствием эффективной диагностики на ранних стадиях заболевания. Ранняя диагностика РЯ остается главной нерешенной проблемой в онкогинекологии. К сожалению, предлагаемые скрининговые программы для выявления РЯ не отвечают большинству требований ВОЗ к скринингам в онкологии. Во-первых, до настоящего времени не разрешены вопросы патогенеза заболевания. Во-вторых, предлагаемые диагностические тесты не являются строго специфичными для выявления РЯ, особенно на ранних стадиях, так как дают высокий процент ложноотрицательных результатов. В-третьих, окончательно не определена лечебная тактика при различной степени распространения опухолевого процесса, а результаты лечения РЯ остаются неудовлетворительными.

В сложившейся ситуации не прекращается поиск новых методов диагностики РЯ. Одним из наиболее перспективных направлений является использование опухолевых маркеров. Широко применяемый биомаркер СА-125 не является строго специфичным для РЯ и может быть повышен при других локализациях опухолей серозно-папиллярного строения. Уровень СА-125 редко повышен в сыворотке крови пациенток с I стадией РЯ и может быть повышен у больных с доброкачественными гинекологическими заболеваниями. Определение сывороточного СА-125 совместно с ультразвуковым скринингом более специфично, но позволяет выявлять только около половины больных с ранними стадиями РЯ. Кроме того, до сих пор практически невозможно прогнозировать вероятность и сроки возникновения рецидива заболевания. Вместе с тем прогресс в понимании биологии РЯ позволил идентифицировать многочисленные биологически активные вещества, участвующие в процессе развития злокачественной опухоли и непосредственно являющиеся продуктом этого процесса.

Лизофосфатидиловая кислота (LPA) — простой биоактивный лизофосфолипид, обладающий многочисленными функциями в различных типах клеток. LPA усиливает пролиферацию и диссеминацию злокачественных клеток яичника, а также повышает их резистентность к препаратам платины. LPA увеличивает продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), а также уровень самой LPA в злокачественных клетках яичника. Уровни LPA постоянно повышены в плазме крови и асцитической жидкости больных РЯ [1–5].

Образующаяся в результате активации тромбоцитов, фибробластов, а также других клеток LPA является нормальным компонентом сыворотки крови, где она присутствует в связанной с альбумином форме в физиологической концентрации 2–20 мкмоль/л. Возможен и внеклеточный путь образования LPA. В частности, экзогенная фосфолипаза D способна гидролизовать лизофосфатидилхолин с последующим образованием LPA, что в дальнейшем ведет к активации рецепторов LPA. Данное взаимодействие медиатора и рецептора приводит к внутриклеточному высвобождению Ca^{2+} , активации митоген-активируемых протеинкиназ, Rh0-зависимому изменению цитоскелета, стимуляции пролиферации клетки [4–6]. Имеются данные о том, что сами злокачественные клетки яичника синтезируют LPA в больших количествах, в то время как нормальные клетки яичника не образуют LPA [3].

Было установлено, что специфические G-протеинпарные рецепторы (GPCRs), присутствующие на поверхности многих типов клеток, отвечают за клеточные эффекты LPA. GPCRs кодируются EDG и называются рецепторами эндотелиального дифференцировочного гена (EDGRs). При этом EDG2, EDG4, EDG7 являются высокочувствительными рецепторами LPA, в то время как EDG1 относится

к низкочувствительным рецепторам. Уровни рецепторов EDG4 и EDG7 постоянно повышены в эпителиальных клетках РЯ за счет аберрантного ответа злокачественных клеток на воздействие LPA. Рецепторы EDG4 отсутствуют в нормальных эпителиальных клетках яичника, в то время как уровни EDG2, EDG3 и EDG5 в клетках нормального эпителия яичника значительно выше соответствующих уровней в злокачественных клетках яичника. EDG2 может являться негативным регуляторным рецептором LPA, индуцирующим апоптоз в злокачественных клетках яичника и противодействующим эффектам с других рецепторов LPA. Клетки РЯ не экспрессируют EDG1 мРНК, но имеют различные уровни EDG2 мРНК и часто экспрессируют EDG4 мРНК [1, 2, 5, 6].

Осуществление многочисленных эффектов LPA зависит от экспрессии новых рецепторов злокачественными клетками яичника. Таким образом, LPA имеет существенное значение для патофизиологии и исхода заболевания.

По последним данным, другие близкие к LPA лизофосфолипиды, такие как лизофосфатидилхолин и лизофосфатидилинозитол, также обнаруживаются в повышенных концентрациях в асцитической жидкости и плазме крови больных РЯ и могут являться потенциальными биомаркерами заболевания [7, 8].

Количественное определение уровней LPA в плазме крови в сочетании с другими клиническими и морфологическими показателями может иметь важное значение в диагностике РЯ, в том числе дифференциальной, позволит индивидуально подходить к выбору методов лечения этой категории пациенток, а также оценивать прогноз болезни и выявлять ранний рецидив заболевания.

Целью нашего исследования было определение содержания плазменной LPA и анализ ее содержания в зависимости от стадии заболевания, распространенности опухолевого процесса и гистологического типа новообразования. В работе был использован метод масс-спектрометрии, позволяющий одновременно выявлять и подсчитывать различные подтипы LPA. Данный метод является в несколько раз более чувствительным, чем ранее использовавшийся метод газовой хроматографии.

Материалы и методы

Проведено клиническое и лабораторное обследование 135 женщин, которые были разделены на 4 группы.

Основную группу составили 10 (14,3%) женщин с I стадией заболевания, 16 (22,9%) со II, 40 (57,1%) с III и 4 (5,7%) больных с IV стадией. У 10 женщин был рецидив РЯ. Возраст обследуемых основной группы составлял от 25 до 81 года (средний возраст $53,8 \pm 12,5$ года).

Из фоновых заболеваний были отмечены миома матки — 12 (17,1%) больных, аднексит — 7 (10%), а также эндометриоз, киста яичника, дисфункция,

эрозия шейки матки. В большинстве наблюдений фоновых заболеваний выявлено не было.

Гистологически в 47 (67,1%) случаях была выявлена серозная аденокарцинома, в 8 (11,4%) — эндометриодная аденокарцинома, в 7 (10%) — муцинозная аденокарцинома, в 6 (8,6%) — светлоклеточная аденокарцинома и в 2 (2,9%) — опухоль Бреннера (злокачественный вариант). Высокая степень дифференцировки опухоли была обнаружена в 11 (15,7%) наблюдениях, умеренная — в 21 (30%), низкая — в 38 (54,3%).

Среднее значение СА-125 в основной группе больных было равно $405,0 \pm 153,3$ МЕ/мл. В 46 (65,7%) случаях СА-125 был выше порогового уровня (>35 МЕ/мл). Нужно отметить, что повышенная концентрация СА-125 была выявлена только у 2 (20%) из 10 пациенток с I стадией заболевания и у 8 (50%) из 16 со II стадией, а также у 8 (80%) из 10 больных с рецидивом РЯ.

Вторую группу составили 25 больных, из которых у пяти были диагностированы пограничные серозные папиллярные цистаденомы. Также во 2-ю группу вошли 16 больных с доброкачественными новообразованиями яичника (серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, тератома, эндометриодная киста) и 4 пациентки с гинекологическими заболеваниями неопухолевой природы (воспалительные процессы придатков матки, эндометриоз). Кроме того, у 6 пациенток этой группы была также диагностирована миома матки. Возраст больных данной группы составил от 19 до 70 лет ($44,7 \pm 16,6$ года).

Средний уровень СА-125 в данной группе пациенток составил $144,9 \pm 94,7$ МЕ/мл. Повышенная концентрация СА-125 была отмечена у 12 (48%) больных. Необходимо особо отметить повышенные уровни СА-125 у трех больных, страдающих серозными пограничными опухолями яичника, что с учетом морфологического диагноза и доброкачественного течения заболевания является ложноположительным результатом.

В 3-ю группу вошли 20 больных, которых можно разделить на две подгруппы: больные раком шейки матки ($n=12$; 60%) и больные раком тела матки ($n=8$; 40%). Средний возраст больных данной группы составил $54,2 \pm 14,9$ года, средний уровень СА-125 — $56,8 \pm 27,1$ МЕ/мл. Повышенная концентрация СА-125 была выявлена у 3 больных раком шейки матки и у 2 пациенток с раком тела матки.

LPA является естественным метаболитом сывротки, высвобождающимся при хранении и активации тромбоцитарной массы после взятия крови, поэтому все пробы крови тщательно собирались в специальные пробирки с EDTA (вакутейнеры). Кровь у больных брали из локтевой вены утром натощак. Плазму получали путем центрифугирования в течение 10 мин при 2000 об/мин. При этом четко хронометрировалось время, через которое удавалось получить плазму, — 15 мин. После этого пробирки с плаз-

Таблица 1. Средние уровни LPA (мкмоль/л) в плазме крови больных и практически здоровых женщин

Подтип LPA	РЯ (n=70)	Пограничные и доброкачественные новообразования яичника и гинекологические заболевания неопухолевой природы (n=25)	Злокачественные гинекологические новообразования другой локализации (n=20)	Контроль (n=20)
16:0-LPA	1,61±0,27*	0,68±0,17*	0,74±0,22*	0,20±0,08
18:0-LPA	0,89±0,10**	0,53±0,18**	0,49±0,17**	0,10±0,02
18:1-LPA	0,37±0,12**	0,52±0,16**	0,45±0,14**	0,03±0,02
18:2-LPA	0,39±0,08**	0,39±0,10**	0,41±0,11**	0,07±0,04
20:4-LPA	0,27±0,04**	0,30±0,08**	0,35±0,09**	0,02±0,02
22:6-LPA	0,19±0,02**	0,32±0,08**	0,26±0,07**	0,03±0,02
16:0-A-LPA	0,14±0,03	0,10±0,03	0,12±0,04	Н.д.
18:0-A-LPA	0,11±0,02	0,10±0,03	0,04±0,02	0,03±0,02
Total LPA	0,50±0,15*	0,37±0,12*	0,36±0,12*	0,07±0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p<0,01$, ** $p<0,05$ по сравнению с контролем. Н.д. — нет данных.

мой помещали в специальный контейнер с температурой 5°C, в котором их доставляли в лабораторию биохимии НИИ физико-химической медицины, где немедленно замораживали при температуре -70°C. В работе была использована методика экстракции липидов из плазмы по Фолчу. К 0,5 мл плазмы крови добавляли 2,0 мл смеси хлороформ:метанол (2:1) и 0,1 мл 6N раствора HCl. После встряхивания в течение 1–2 мин пробы инкубировали при комнатной температуре и затем центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об/мин. Нижнюю фазу, содержащую липиды, переносили в чистую стеклянную пробирку и упаривали после объединения со вторым хлороформным экстрактом из водной фазы при 30°C под током азота. Упаренные липиды растворяли в 50 мкл метанола и наносили 5–10 мкл на колонку Zorbax Eclipse XDB-C18 2,1 × 150 мм, 5 мкм. Хроматографию проводили в градиенте ацетонитрил/метанол 0 – 100 на хроматографе Agilent 1100, укомплектованном автосэмплером, оптическим и турбидиметрическим детектором и соединенном с масс-спектрометрическим детектором Agilent SL. Скорость потока 1 мл/мин, время хроматографии 25 мин. Получение спектров осуществляли в положительном и отрицательном режиме с напряжением на игле небулайзера 1,5 кВ и подогревом иглы до 150°C.

Результаты

Во всех 4 группах сравнения определялись значения 8 подтипов LPA (16:0-LPA, 18:0-LPA, 18:1-LPA, 18:2-LPA, 20:4-LPA, 22:6-LPA, 16:0-A-LPA, 18:0-A-LPA) и общий средний показатель LPA – Total LPA.

Средние значения фракций 16:0-LPA, 18:0-LPA и 18:1-LPA в трех группах сравнения были достоверно выше соответствующих показателей в группе контроля (табл. 1). При сравнении результа-

тов основной группы с данными 2-й и 3-й групп также были выявлены существенные отличия. Значения фракций 16:0-LPA и 18:0-LPA достоверно отличались от показателей второй и третьей групп сравнения ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). Кроме того, общие показатели LPA основной и контрольной группы достоверно различались ($p<0,01$). Отмечено достоверное отличие некоторых фракций LPA во 2-й и 3-й группах от показателей в группе контроля. Во всех других случаях достоверных различий выявлено не было. Необходимо отметить наиболее высокий показатель LPA для фракций 16:0-LPA и 18:0-LPA (1,61±0,27 и 0,89±0,10 соответственно) при РЯ. При этом при сравнении средних значений 16:0-LPA и 18:0-LPA при РЯ с соответствующими значениями в других группах сравнения более высокая достоверность была отмечена для фракции 16:0-LPA. Данный факт может свидетельствовать о том, что подтип 16:0-LPA является наиболее чувствительной фракцией LPA при РЯ.

Средние значения всех фракций LPA, а также общее содержание LPA у больных РЯ значительно выше ($p<0,01$ и $p<0,05$) соответствующих показателей в группе контроля (табл. 2). При этом можно отметить наиболее высокие показатели 16:0-LPA при всех стадиях заболевания. Подтип 16:0-LPA оказался наиболее показательным среди всех фракций LPA независимо от стадии заболевания. Значение 16:0-LPA выше порогового уровня 1,0 мкмоль/л считалось повышенным. Достоверных различий между группами, выделенными в зависимости от стадии РЯ, обнаружено не было.

Из 10 пациенток с I стадией РЯ 9 (90%) имели повышенный уровень 16:0-LPA и 2 (20%) больные – СА-125. При этом у всех больных с I стадией заболевания, у которых СА-125 был отрицательным, 16:0-LPA

Таблица 2. Средние значения 16:0-LPA (мкмоль/л) в контроле и при РЯ с учетом стадии заболевания

Подтип LPA	I стадия (n=10)	II стадия (n=16)	III стадия (n=40)	IV стадия (n=4)	Группа контроля (n=20)
16:0-LPA	1,52±0,39*	1,62±0,24*	1,47±0,16*	1,51±0,17*	0,20±0,08
18:0-LPA	0,88±0,14*	0,76±0,18*	0,81±0,17*	0,83±0,07*	0,10±0,02
18:1-LPA	0,26±0,06*	0,41±0,07*	0,31±0,04*	0,54±0,09*	0,03±0,02
18:2-LPA	0,34±0,02*	0,42±0,04*	0,29±0,04*	0,75±0,10*	0,07±0,04
20:4-LPA	0,33±0,03*	0,28±0,03*	0,27±0,05*	0,12±0,02*	0,02±0,02
22:6-LPA	0,08±0,04**	0,08±0,01**	0,30±0,05**	0,11±0,02**	0,03±0,02
16:0-A-LPA	0,13±0,01	0,11±0,03	0,19±0,08	0,08±0,02	Н.д.
18:0-A-LPA	0,06±0,01*	0,11±0,04*	0,15±0,03*	0,09±0,06*	0,03±0,02
Общая LPA	0,45±0,05*	0,47±0,07*	0,47±0,05*	0,50±0,11*	0,07±0,05

был выше порогового уровня. Из 16 пациенток со II стадией РЯ 16:0-LPA был повышен у 14 (87,5%) и только у 8 (50%) женщин был выявлен положительный СА-125. Из 44 больных с III и IV стадиями болезни СА-125 был выше нормы у 36 (81,8%), в то время как 16:0-LPA был положителен у 43 (97,7%) больных.

В основной группе из 70 больных уровень 16:0-LPA был выше порогового (>1 мкмоль/л) у 66 (94,3%) женщин, тогда как уровень СА-125 был выше нормы (>35 МЕ/мл) у 46 (65,7%) больных РЯ. Необходимо учесть, что маркер СА-125 ассоциирован в основном с серозной формой РЯ и при других морфологических формах (муцинозная, эндометриоидная, светлоклеточная) даже при запущенных стадиях повышается не более чем у 30–40% больных.

Среднее содержание всех подтипов LPA при рецидивах заболевания было высоким и достоверно не

отличалось от соответствующих показателей при различных стадиях РЯ.

Следует отметить высокое содержание подтипа 16:0-LPA и при рецидивах заболевания [9]. Из 10 больных с рецидивом РЯ у 8 (80%) отмечалось повышение уровня 16:0-LPA выше порогового. В то же время повышение концентрации СА-125 наблюдалось также у 8 (80%) больных. Необходимо подчеркнуть установленный нами важный факт, что у больных с отрицательными показателями одного из маркеров другой показатель был выше нормы. Таким образом, в нашем исследовании у всех 10 (100%) больных с рецидивом заболевания были повышены либо оба, либо один из маркеров, что свидетельствовало о возврате заболевания.

Уровни фракций 16:0-LPA и 18:0-LPA отличались от соответствующих значений в группах сравне-

Таблица 3. Среднее содержание подтипов LPA (мкмоль/л) при РЯ, пограничных и доброкачественных новообразованиях яичника и гинекологических заболеваниях неопухолевой природы

Подтип LPA	Пограничные опухоли яичника (n=5)	Доброкачественные новообразования яичника (n=16)	Гинекологические заболевания неопухолевой природы (n=4)	РЯ (n=70)
16:0-LPA	0,79±0,15*	0,74±0,14*	0,52±0,06*	1,61±0,27
18:0-LPA	0,58±0,13*	0,51±0,15*	0,65±0,03*	0,89±0,10
18:1-LPA	0,52±0,14	0,54±0,14	0,18±0,07	0,37±0,12
18:2-LPA	0,32±0,13	0,41±0,12	0,41±0,13	0,39±0,08
20:4-LPA	0,25±0,12	0,29±0,11	0,24±0,12	0,27±0,04
22:6-LPA	0,29±0,14	0,34±0,13	0,06±0,02	0,19±0,02
16:0-A-LPA	0,08±0,02	0,14±0,03	0,15±0,03	0,14±0,03
18:0-A-LPA	0,06±0,02	0,12±0,04	0,04±0,01	0,11±0,02
Общая LPA	0,36±0,05	0,39±0,03	0,28±0,02	0,50±0,15

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с РЯ.



ния с достоверностью $p < 0,05$ (табл. 3). Для остальных подтипов LPA и общей LPA достоверных отличий выявлено не было. Нужно отметить наибольшую чувствительность первых двух фракций — 16:0-LPA, 18:0-LPA, уровень которых был наивысшим во 2-й группе. Средние значения фракций LPA в данной группе больных были несколько выше соответствующих показателей в группе контроля.

Уровни 16:0-LPA были повышены у 1 (20%) из 5 больных с пограничными опухолями яичника, у 2 (12,5%) из 16 пациенток с доброкачественными новообразованиями яичника и не были повышены ни у одной из четырех больных гинекологическими заболеваниями неопухоловой природы. Уровни фракций 16:0-LPA и 18:0-LPA достоверно превышали соответствующие значения в группах сравнения ($p < 0,05$). Для остальных подтипов LPA, включая общую LPA, достоверных различий выявлено не было. Нужно отметить наибольшую чувствительность первых двух фракций — 16:0-LPA и 18:0-LPA, содержание которых было наивысшим значением во 2-й группе. Средние значения фракций LPA в данной группе больных были несколько выше соответствующих показателей в группе контроля.

Всего в группе пациенток с пограничными и доброкачественными новообразованиями яичника и гинекологическими заболеваниями неопухоловой природы повышенный уровень СА-125 был отмечен у 12 (48%) из 25 больных. Повышенная концентрация 16:0-LPA была выявлена у 3 (12%) женщин данной группы. При этом ни у одной больной гинекологическими заболеваниями неопухоловой природы уровень 16:0-LPA не был выше порогового [9].

Нами получены очень интересные результаты определения уровней LPA у больных с пограничными серозными опухолями яичника: при этой патологии только у одной больной отмечалось повышение уровня 16:0-LPA, в то время как концентрация СА-125 была выше нормы в 60% случаев. Несмотря на малое количество наблюдений использование метода определения 16:0-LPA у данной категории больных представляется весьма перспективным и требует дальнейших исследований.

Сравнительный анализ диагностической чувствительности онкомаркеров во всех исследуемых группах показал, что чувствительность 16:0-LPA при РЯ (94,3%) значительно превосходит таковую для СА-125 (65,7%). Специфичность 16:0-LPA (87,7%) также была выше специфичности СА-125 (72,3%). При этом нужно учитывать, что маркер СА-125 ассоциирован в основном с серозной формой РЯ, в то время как в нашем исследовании серозная аденокарцинома была обнаружена в 47 (67,1%) наблюдениях из 70.

Чувствительность и специфичность 16:0-LPA и СА-125 в группе пограничных и доброкачественных новообразований яичника и гинекологических заболеваний неопухоловой природы составили 12 и 35,5% и 48 и 52,7% соответственно. При сравнении чувствительности 16:0-LPA и СА-125 при злокачественных гинекологических новообразованиях другой локализации не было выявлено существенной разницы между показателями (40 и 48,7%).

Наши данные позволяют сделать вывод, что 16:0-LPA более чувствителен и специфичен, чем СА-125, при РЯ и менее специфичен при пограничных и доброкачественных новообразованиях яичника и гинекологических заболеваниях неопухоловой природы. Следовательно, сочетание данных двух методов исследования, несомненно, повысит качество диагностики РЯ.

Высокие чувствительность и специфичность масс-спектрометрии как метода определения уровня 16:0-LPA в плазме крови также указывают на возможность использования 16:0-LPA в качестве биомаркера как на ранних стадиях заболевания, так и при его рецидивах. Однако данный метод является дорогостоящим, и поэтому необходима разработка других, более доступных, но не менее точных, чем масс-спектрометрия, методов определения LPA.

Данное исследование показывает, что уровень фракции 16:LPA в плазме крови действительно может представлять собой потенциальный биомаркер РЯ, особенно на ранних стадиях развития процесса, а также при отрицательных показателях СА-125 при рецидивах заболевания. Однако полученные нами данные требуют подтверждения в более широких клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Contos J.J., Ishii I., Chun J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol* 2000;58(6):1188—96.
2. Eder A.M., Sasagawa T., Mao M. et al. Constitutive and lysophosphatidic acid (LPA)-induced LPA production: role of phospholipase D and phospholipase A2. *Clin Cancer Res* 2000;6(6):2482—91.
3. Fang X., Gaudette D., Furui T. et al. Lysophospholipid growth factors in the initiation, progression, metastases, and management of ovarian cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2000;905:188—208.
4. Fang X., Yu S., Bast R.C. et al. Mechanisms for lysophosphatidic acid-induced cytokine production in ovarian cancer cells. *J Biol Chem* 2004;279(10):9653—61.
5. Fujita T., Miyamoto S., Onoyama I. et al. Expression of lysophosphatidic acid receptors and vascular endothelial growth factor mediating lysophosphatidic acid in the development of human ovarian cancer. *Cancer Lett* 2003;192(2):161—9.
6. Hu Y.L., Tee M.K., Goetzl E.J. et al. Lysophosphatidic acid induction of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(10):762—8.
7. Sutphen R., Xu Y., Wilbanks G.D., Fiorica J. et al. Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2004;13(7):1185—91.
8. Xu Y., Shen Z., Wiper D.W. et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA* 1998;280(8):719—23.
9. Kidraliyev R., Adamyan L., Govorun V. et al. Lysophosphatidic acid and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 2):137.