

# Ингибин В при стромально-клеточных опухолях яичников

Н.В. Любимова<sup>1</sup>, А.М. Бейшембаев<sup>2</sup>, Ю.С. Тимофеев<sup>1</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова Минздрава Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720064 Бишкек, ул. Боконбаева, 144а

**Контакты:** Нина Васильевна Любимова biochimia@yandex.ru

**Введение.** К опухолям стромы полового тяжа относится семейство разных по строению и биологическим особенностям опухолей, включая гормонально-активные опухоли яичников, такие как гранулезоклеточная опухоль яичника (ГКОЯ) и опухоль яичника из клеток Сертоли–Лейдига. Для данных типов опухолей особое значение имеет анализ биохимических маркеров, к одним из самых перспективных относится ингибин В.

**Цель исследования** — сравнительный анализ сывороточных уровней ингибина В у больных со стромально-клеточными опухолями и другими типами злокачественных новообразований.

**Материалы и методы.** Обследованы 64 женщины с первичными опухолями яичников (31 — ГКОЯ, 16 — опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, 17 — аденокарцинома). Группу сравнения составили 20 больных со злокачественными опухолями других локализаций, контрольную группу — 74 женщины без онкологических заболеваний и 37 больных с доброкачественными неоплазиями яичников. Определение уровня ингибина В в сыворотке крови проводили с использованием стандартизованного иммуноферментного набора Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, США).

**Результаты.** При анализе уровня ингибина В выявлено его повышение при ГКОЯ и опухолях из клеток Сертоли–Лейдига, тогда как при аденокарциномах яичника и злокачественных опухолях других локализаций секреция ингибина В не отличалась от таковой в контрольной группе. Чувствительность ингибина В в диагностике ГКОЯ составила 93,5 %, при опухолях из клеток Сертоли–Лейдига — 81,3 % при специфичности по контролю 100 %.

**Заключение.** Ингибин В — высокочувствительный биомаркер ГКОЯ и опухолей яичников из клеток Сертоли–Лейдига, при анализе уровня которого следует учитывать функциональный статус яичников.

**Ключевые слова:** ингибин В, гранулезоклеточная опухоль яичника, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, биохимический маркер

**Для цитирования:** Любимова Н.В., Бейшембаев А.М., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Ингибин В при стромально-клеточных опухолях яичников. Успехи молекулярной онкологии 2020;7(1):32–7.

DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-32-37



## Inhibin B in stromal-cell ovarian tumors

N. V. Lyubimova<sup>1</sup>, A. M. Beishembaev<sup>2</sup>, Yu. S. Timofeev<sup>1</sup>, N. E. Kushlinskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>S. B. Daniyarova Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Further Training, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 144a Bokonbaeva St., Bishkek 720064, Kyrgyz Republic

**Background.** Tumors of stroma of the sex cord include a family of tumors that are diverse in structure and biological characteristics, including hormone-active ovarian tumors, such as granulosa cell tumor (GCT) of the ovary and a tumor from Sertoli–Leydig cells. For these types of tumors, of particular importance is the analysis of biochemical markers, among which the most promising is inhibin B.

**The objective of the study.** Comparative analysis of inhibin B levels in the blood serum of patients with stromal cell tumors and other types malignancies.

**Materials and methods.** 64 patients with primary ovarian tumors were examined: 31 — GCT of the ovary, 16 — tumors from Sertoli–Leydig cells, 17 — adenocarcinomas. Comparison group — 20 patients with malignant tumors of other localizations, control — 74 healthy women and 37 patients with benign ovarian tumors. Inhibin B was determined in blood serum using the standardized Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, USA) immunoassay.

**Results.** The analysis of inhibin B levels in last days of the luteal phase, show an increase of marker level in patients with GCT and tumors from Sertoli–Leydig cells, while in ovarian adenocarcinomas and malignant tumors of other locations inhibin B secretion doesn't differ from the control. The sensitivity of inhibin B in diagnostics of GCT was 93.5 %, in tumor from Sertoli–Leydig cells — 81.3 % with specificity — 100 %.

**Conclusion.** Inhibin B is an effective biomarker of GCT and ovarian tumors from Sertoli–Leydig cells, which results must be interpreted according the functional state of the ovaries.

**Key words:** inhibin B, granulosa cell tumor of the ovary, a tumor from Sertoli–Leydig cells, biochemical marker

**For citation:** Lyubimova N. V., Beishembaev A. M., Timofeev Yu. S., Kushlinskii N. E. Inhibin B in stromal-cell ovarian tumors. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2020;7(1):32–7. (In Russ.).

## Введение

К новообразованиям стромы полового тяжа относятся большое семейство разных по строению и биологическим особенностям опухолей, которые содержат клетки зернистой оболочки фолликулов, тека-клетки, клетки Сертоли и Лейдига, фибробласты стромально-го происхождения как в чистом виде, так и в смешанном варианте. Стромально-клеточные опухоли яичников составляют 7–8 % всех злокачественных новообразований яичников. Стромально-клеточные опухоли яичников зачастую могут развиваться у взрослых женщин, составляя от 3 до 5 % новообразований яичников в данной возрастной группе [1–5].

В ряде случаев стромально-клеточные опухоли яичников могут протекать без клинических проявлений, что затрудняет своевременную постановку диагноза. В последние годы активно исследуются молекулярно-биологические особенности стромально-клеточных опухолей яичников.

Гранулезоклеточная опухоль яичника (ГКОЯ) относится к группе новообразований стромы полового тяжа яичников, которая входит в более крупную группу гранулезо-стромально-клеточных опухолей. Согласно морфологическим характеристикам и особенностям клинической картины ГКОЯ подразделяются на 2 типа: ювенильный и взрослый. ГКОЯ взрослого типа составляют более 90 % всех ГКОЯ и около 1 % всех овариальных неоплазий. Они чаще встречаются у женщин в пери- и постменопаузальном периодах, при этом средний возраст пациенток с данной нозологией составляет 50–55 лет [1, 6, 7]. Характерной особенностью взрослого типа ГКОЯ является выраженная гормональная активность с гиперпродукцией стероидных и пептидных гормонов, которая обуславливает клиническую картину и течение заболевания [8, 9]. Благодаря медленному росту и патогномичным гормональным симптомам взрослый тип ГКОЯ часто выявляется на ранних стадиях [10].

Другим биологически активным типом стромально-клеточных новообразований являются опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, составляющие около 0,5 % злокачественных опухолей яичников. Опухоли из клеток Сертоли–Лейдига выявляются у женщин различных возрастных групп, однако преобладают молодые пациентки репродуктивного возраста. При данном типе опухолей свойственно повышение секреции тестостерона при снижении фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, андростендиона, что сопровождается клинической симптоматикой вирилизации. Однако выраженная эндокринная симптоматика в 50 % случаев отсутствует, что затрудняет постановку диагноза [11]. При иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани помимо стандартных маркеров используют  $\alpha$ -ингибин, экспрессия которого характерна для клеток опухоли. В целом для опухолей из клеток Сертоли–Лейдига присуще достаточно благоприятное течение, однако отсутствие

единой тактики диагностики и лечения требует разработки новых диагностических подходов [11–14].

В обследовании больных со стромально-клеточными опухолями важное значение имеют биохимические маркеры. Так, способность продуцировать ряд стероидных и пептидных гормонов является отличительной особенностью ГКОЯ. Один из таких биохимических маркеров — ингибин В, относящийся к гликопротеидным гормонам семейства  $\beta$ -трансформирующих факторов роста, которые продуцируются гонадами. Физиологическая роль ингибинов заключается в регуляции секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Описано множество различных форм ингибинов, среди которых наибольшее диагностическое значение имеет ингибин В [9, 15, 16]. У женщин этот гормон продуцируется гранулезными клетками фолликулов и его уровень значительно варьирует в зависимости от фазы цикла. Повышение секреции ингибина В происходит в начале фолликулярной фазы с последующим нарастанием до максимума к ее середине, после чего в конце фазы наблюдается небольшое снижение с последующим пиком концентрации маркера в овуляцию. В течение лютеиновой фазы секреция ингибина В уменьшается до минимальных концентраций к 26–28-му дню. Таким образом, секреция ингибина В у женщин в период пременопаузы в последние дни лютеиновой фазы может свидетельствовать о продукции гормона клетками опухоли [17]. Опубликован ряд научных работ, подтверждающих значение ингибина В как эффективного диагностического маркера ГКОЯ. В этих исследованиях описывается высокая чувствительность ингибина В при впервые выявленных и рецидивных ГКОЯ [16, 18–22].

**Цель исследования** — сравнительный анализ сыровоточных уровней ингибина В у больных со стромально-клеточными опухолями и другими типами злокачественных новообразований.

## Материалы и методы

В исследование включены 64 пациентки в возрасте 28–59 лет с опухолями яичников различных гистологических типов, которые проходили обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2019 г. Из них у 31 больной выявлены ГКОЯ, у 16 — опухоли яичника из клеток Сертоли–Лейдига, у 17 — овариальные аденокарциномы. В группу сравнения вошли 20 больных со злокачественными опухолями других локализаций (молочная железа, матка, легкие). Все пациентки были обследованы до начала какого-либо специфического лечения. Диагноз был верифицирован по данным морфологического исследования. Контрольная группа состояла из 74 женщин без онкологических заболеваний, 54 из них в возрасте 24–48 лет с сохранным менструальным циклом и 20 — в возрасте 49–70 лет (период постменопаузы). Также в качестве патологического контроля были обследованы 37 пациенток

в возрасте 17–74 лет с диагностированными доброкачественными новообразованиями яичников.

Определение уровня ингибина В проводили во взятой натощак в утренние часы сыворотке крови с использованием стандартизованной иммуноферментной тест-системы Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, США) в плащечном формате с помощью полуавтоматического иммуноферментного анализатора BEP 2000 (Siemens, Германия).

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 10 методами непараметрического анализа с использованием критерия Манна–Уитни. Расчет пороговых уровней проводили в программе SPSS с помощью ROC-анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В целях стандартизации исследования и отработки диагностического порогового уровня ингибина В для его последующего использования в оценке значимости как опухолевого маркера выполнен анализ результатов обследования 74 практически здоровых женщин. В связи с зависимостью уровня секреции ингибина В от менопаузального статуса анализ проводили раздельно в 2 подгруппах, состоящих из 54 женщин с сохраненной менструальной функцией и 20 женщин в состоянии постменопаузы. Согласно данным, отображенным в табл. 1, для ингибина В характерна выраженная цикличность секреции.

**Таблица 1.** Концентрация ингибина В в сыворотке крови здоровых женщин и пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников в зависимости от фазы менструального цикла, пг/мл

**Table 1.** Inhibin B concentrations in blood serum of healthy women and patients with benign ovarian neoplasms depending on menstrual cycle phase, pg/ml

Состояние менструального цикла Menstrual cycle status	Практически здоровые женщины (n = 74) Particularly healthy women (n = 74)	Женщины с доброкачественными новообразованиями яичников (n = 37) Women with benign ovarian neoplasms (n = 37)
5–7-й день 5–7 <sup>th</sup> day	52,3 (18,3–186,5)	34 (31,1–49,7)
12–16-й день 12–16 <sup>th</sup> day	5,3 (11–103)	—
26–28-й день 26–28 <sup>th</sup> day	0 (0–6)	0 (0–1,6)
Постменопауза Postmenopause	0 (0–5,8)	0 (0–4,2)

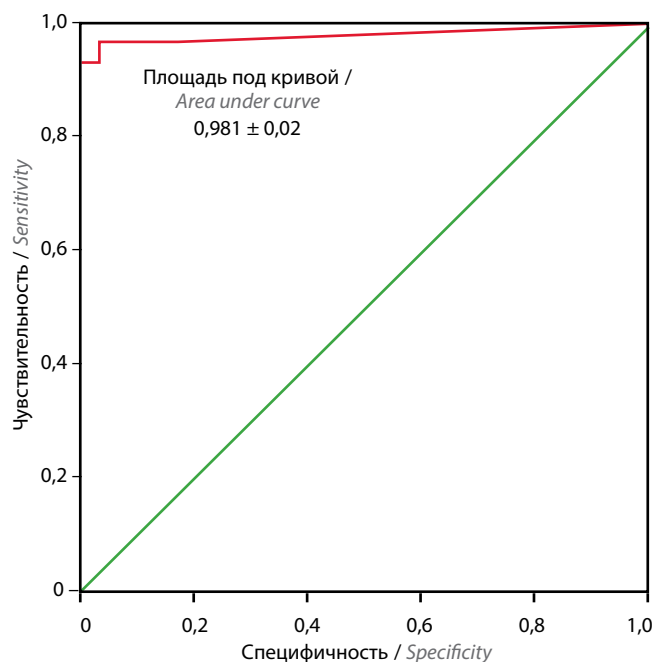
**Примечание.** Результаты в таблице представлены в виде медианы и интервалов min–max.

**Note.** Results in the table are represented in medians and min–max interval.

Как видно из табл. 1, для женщин в период пременопаузы характерна выраженная вариабельность уровней ингибина В зависимости от фазы менструального цикла. Наиболее высокие уровни гормона были выявлены у женщин, находящихся в фолликулярной фазе, тогда как в середине цикла медиана существенно снижалась. В последние дни лютеиновой фазы медиана уровня ингибина В соответствовала 0 (0–6) пг/мл. В то же время у женщин контрольной группы без выявленных онкологических заболеваний вариабельность концентрации ингибина В в период постменопаузы была незначительной. У всех женщин старшей возрастной группы (период постменопаузы) концентрация ингибина В не превышала аналитическую чувствительность метода (6 пг/мл) при медиане 0 пг/мл. Закономерности, установленные в контрольной группе, подтверждались результатами исследования ингибина В у больных с доброкачественными овариальными неоплазиями. Так, уровни маркера в данной группе не отличались от таковых в контрольной группе.

Полученные результаты показали выраженную зависимость концентрации ингибина В в сыворотке крови от менопаузального статуса и фазы цикла у женщин в период пременопаузы.

Уровни ингибина В у женщин контрольной группы в период постменопаузы, а также в лютеиновой фазе менструального цикла колебались в пределах 0–6 пг/мл. Установленная закономерность служит основанием для рекомендации определения уровней ингибина В в сыворотке крови пациенток с сохраненным менструальным циклом со стромально-клеточными опухолями яичников в последние (26–28-й) дни цикла. Согласно проведенному ROC-анализу (см. рисунок) пороговый



**ROC-анализ диагностической эффективности ингибина В**  
ROC-analysis of inhibin B diagnostic efficacy

уровень при измерении концентраций маркера в указанные дни цикла или в период постменопаузы составлял 6 нг/мл и находился на уровне аналитической чувствительности метода. Для ингибина В получено высокое значение площади под кривой (AUC), что свидетельствовало о высокой диагностической эффективности маркера.

Таким образом, анализ уровней ингибина В проводится в тех условиях, в которых его физиологическая продукция интактными яичниками снижается до минимума. В этом случае повышение уровней маркера свидетельствует о наличии патологической секреции. Результаты определения уровней ингибина В в сыворотке крови больных с различными новообразованиями и в контрольной группе представлены в табл. 2.

У пациенток с впервые выявленной ГКОЯ медиана уровня ингибина В (137 пг/мл) была достоверно ( $p = 0,00001$ ) выше, чем в контрольной группе, а также в группах пациенток с аденокарциномами яичника ( $p = 0,00002$ ) и злокачественными неоплазиями других локализаций ( $p = 0,00012$ ). При ГКОЯ наблюдалась выраженная вариабельность показателя, при этом максимальное значение достигало 2670 нг/мл. Расчет диагностической эффективности ингибина В проводили с учетом порогового уровня, полученного по данным ROC-анализа (6 пг/мл), при этом у больных с ГКОЯ частота повышения концентрации ингибина В достигала 93,5 %. Представленные результаты исследования свидетельствуют о высоком уровне диагностической чувствительности анализируемого маркера в обследовании первичных ГКОЯ при специфичности по контролю, достигающей 100 %.

При других типах новообразований стромы полового тяжа — опухолях яичника из клеток Сертоли—Лейдига — была также характерна повышенная секреция

ингибина В. Медиана маркера при данном гистологическом типе составила 36,8 пг/мл, достоверно превышая медиану как в контрольной группе ( $p = 0,0001$ ), так и в группе аденокарцином яичников ( $p = 0,025$ ) и опухолей других локализаций ( $p = 0,039$ ). По сравнению с ГКОЯ медиана уровней ингибина В при опухолях из клеток Сертоли—Лейдига была ниже (36,8 пг/мл против 137 пг/мл), однако различия носили характер тенденции ( $p = 0,09$ ).

Медианы уровней ингибина В при аденокарциномах яичника, а также при злокачественных опухолях других локализаций не отличались от таковых в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Концентрация ингибина В при овариальных аденокарциномах в большинстве случаев была низкой и лишь у нескольких больных выше, чем пороговые значения, при максимальной концентрации 9,3 пг/мл. В то же время при злокачественных новообразованиях, локализованных в других органах, превышения порогового уровня не наблюдалось во всей выборке.

### Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают результаты работ других авторов [16, 21, 22], описывающих высокую диагностическую эффективность ингибина В. В то же время в литературе отсутствуют четкие критерии по использованию маркера в зависимости от функциональной активности яичников.

В наших предыдущих работах [18, 19] впервые в стране были показаны высокие диагностические возможности ингибина В при ГКОЯ. При этом больший акцент делался на диагностику рецидивов заболевания, поскольку группы первичных больных были представлены меньшим числом пациенток, чем в текущем исследовании. В настоящей работе на большей выборке первичных больных со стромально-клеточными опухолями

**Таблица 2.** Концентрация ингибина В в сыворотке крови больных с опухолями яичников и другими опухолями

**Table 2.** Inhibin B concentrations in blood serum of patients with neoplasms of ovary and other localisations

Группа Group	n	Концентрация ингибина В, пг/мл Inhibin B concentration, pg/ml		Частота превышения порогового уровня, % Frequency of cut off level exceeding, %
		Медиана (квартили) Median (quartiles)	Интервал min—max Interval min—max	
Первичные гранулезоклеточные опухоли яичника Primary ovarian granulosa cell tumor	31	137 (65,7—454,0)	0—2670	93,5
Опухоль из клеток Сертоли—Лейдига Tumor from Sertoli—Leydig cells	16	36,8 (20,6—73,7)	0—146	81,3
Аденокарциномы яичников Ovarian adenocarcinomas	17	0,3 (0—4,9)	0—9,3	17,6
Злокачественные опухоли других локализаций Malignant tumor (over localisation)	20	0,9 (0—1,5)	0—5,9	0
Контрольная Control	74	0 (0—0,2)	0—6	0



яичников различных типов (ГКОЯ, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига) подтверждена высокая диагностическая чувствительность ингибина В, а высокая специфичность маркера показана не только на контрольной группе, но и на основе анализа репрезентативных групп пациенток с другими заболеваниями.

Нами был использован дифференцированный подход с учетом менопаузального статуса и фазы цикла, что позволило получить достаточно высокую чувствительность ингибина В в качестве маркера ГКОЯ и опухоли из клеток Сертоли–Лейдига. Результаты сравнительного анализа продемонстрировали высокую специфичность маркера, который не повышался как у женщин без онкологических заболеваний, так и у женщин с доброкачественными овариальными неоплазиями и злокачественными опухолями других локализаций (молочная железа, матка, легкие). Исключение

составили пациентки с аденокарциномами яичников, у которых в ряде случаев выявлялось крайне незначительное повышение уровня ингибина В в сыворотке крови. Это может быть связано как с гетерогенностью опухолей и возможным наличием гранулезоклеточного компонента, так и с индивидуальной вариабельностью секреции гормона.

### Заключение

Подтверждено важное значение биохимического обследования, включающего анализ уровней ингибина В у больных с ГКОЯ и опухолями яичников из клеток Сертоли–Лейдига. Сывороточный уровень ингибина В у женщин в период постменопаузы или на 26–28-й день менструального цикла является высокочувствительным и специфичным биохимическим маркером этих типов опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bryk S., Farkkila A., Bützow R. et al. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(1):33–41. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000304.
2. Давыдов М.И. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 288–322. [Davydov M.I. Lectures on gynecological oncology. Moscow: MEDpress-inform, 2009. Pp. 288–322. (In Russ.)].
3. Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа. Онкогинекология 2015;(4):41–7. [Kozachenko V.P. Sex cord stromal tumors. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2015;(4):41–7. (In Russ.)].
4. Liang L., Menzin A., Lovecchio J.L., Navarro M.D. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor with predominant heterologous mucinous differentiation and foci of hepatocytic differentiation: case report and review of the literature. *Ann Clin Lab Sci* 2015;45(3):348–51.
5. Tretarre B., Molinier F., Woronoff A.S. et al. Ovarian cancer in France: trends in incidence, mortality and survival, 1980–2012. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):324–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.013.
6. Seagle B.L., Ann P., Butler S., Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):285–91.
7. Levin G., Zigron R., Haj-Yahya R. et al. Granulosa cell tumor of ovary: A systematic review of recent evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:57–61. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.002.
8. Rey R., Sabourin J.C., Vénara M. et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol* 2000;31(10):1202–8. DOI: 10.1053/hupa.2000.18498.
9. Robertson D.M., Stephenson T., Pruyers E. et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002;191(1):97–103. DOI: 10.1016/S0303-7207(02)00060-6.
10. Färkkilä A., Haltia U.M., Tapper J. et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017;49(5):435–47. DOI: 10.1080/07853890.2017.1294760.
11. Черепанова Е.В., Лактионов К.П., Анурова О.А. и др. Клинико-морфологические особенности опухолей яичников из клеток Сертоли–Лейдига. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(4):83–8. [Cherepanova E.V., Laktionov K.P., Anurova O.A. et al. Clinical and morphological features of ovarian tumors from Sertoli–Leydig cells. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2010;(4):83–8. (In Russ.)].
12. Alam K., Maheshwari V., Rashid S. et al. Bilateral Sertoli–Leydig cell tumor of the ovary: a rare case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52(1):97–9. DOI: 10.4103/0377-4929.44981.
13. Cabrera-Cantu F., Urrutia-Osorio M., Valdez-Arellano F. et al. Sertoli–Leydig cell tumor in a 12-year-old girl: a review article and case report. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(4):791–6. DOI: 10.1007/s00404-014-3293-6.
14. Schneider D.T., Orbach D., Cecchetto G. et al. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumours in children and adolescents: an analysis of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2015;51(4):543–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.11.013.
15. Burger H.G., Robertson D.M., Cahir N. et al. Characterization of inhibin immunoreactivity in post-menopausal women with ovarian tumors. *Clin Endocrinol* 1996;44(4):413–8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1996.627450.x.
16. Burger H.G., Fuller P.J., Chu S. et al. The inhibins and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001;180(1–2):145–8. DOI: 10.1016/S0303-7207(01)00519-6.
17. Groome N.P., Illingworth P.J., O'Brien M. et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(4):1401–5. DOI: 10.1210/jcem.81.4.8636341.
18. Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Абаев В.М. и др. Применение ингибина В при рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(3):68–72. [Beishembaev A.M., Lyubimova N.V., Abaev V.M. et al. The use of inhibin B in relapses of granulosa cell tumors of the ovaries. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2010;(3):68–72. (In Russ.)].
19. Любимова Н.В., Бейшембаев А.М., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2010;150(11):567–70. [Lyubimova N.V., Beishembaev A.M., Kushlinskiy D.N. et al. Granulosa cell tumors of the ovary and inhibin B.

- Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2010;150(11): 567–70. (In Russ.)).
20. Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паяниди Ю.Г. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичника. Диагностика и лечение. Онкогинекология 2014;(2):33–41. [Zhordania K.I., Kerzhkovskaya N.S., Payanidi U.G. et al. Granulosa cell tumors of the ovary. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2014;(2):33–41. (In Russ.)].
21. Haltia U.M., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. Gynecol Oncol 2017;144(1):83–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.018.
22. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center. Gynecol Oncol 2007;105(2):365–72. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.12.034.

#### Вклад авторов

Н.В. Любимова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

А.М. Бейшембаев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Ю.С. Тимофеев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

N.V. Lyubimova: developing the research design, article writing;

A.M. Beishembaev: developing the research design, article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

Yu.S. Timofeev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

N.E. Kushlinskii: developing the research design.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

Н.В. Любимова/N.V. Lyubimova: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>

А.М. Бейшембаев/A.M. Beishembaev: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>

Н.Е. Кушлинский/N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 14.02.2020. **Принята к публикации:** 03.03.2020.

**Article submitted:** 14.02.2020. **Accepted for publication:** 03.03.2020.