

СЫВОРОТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ HLA I КЛАССА И HLA-DR У БОЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ

УДК 618.146–074

Поступила 24.02.2014 г.

© **М.Е. Мамаева**, зав. отделением гинекологии стационара №1¹; соискатель кафедры онкологии ФПКВ²;
С.В. Шуმიлова, к.б.н., научный сотрудник НИИ молекулярной биологии и регионарной экологии³;
Ж.А. Казацкая, к.б.н., старший научный сотрудник НИИ молекулярной биологии и регионарной экологии³;
М.В. Хазов, главный врач стационара №1¹;
В.В. Новиков, д.б.н., профессор, директор НИИ молекулярной биологии и регионарной экологии, зав. кафедрой молекулярной биологии и иммунологии³;
А.В. Алясова, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ²

¹Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, Н. Новгород, 603005, Нижне-Волжская набережная, 2;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского — Национальный исследовательский университет, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23

Цель исследования — оценить связь содержания растворимых молекул HLA I класса (sHLAI) и HLA-DR (sHLA-DR) в сыворотке крови больных патологией шейки и тела матки с видом патологии, степенью дифференцировки опухоли, количеством и локализацией миоматозных узлов.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 142 женщины с патологией шейки и тела матки в возрасте 31–79 лет (медиана — 52 года). Сывороточный уровень молекул sHLAI и sHLA-DR определяли иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител. Для получения образцов сыворотки использовали кровь, взятую из кубитальной вены. Все анализы выполнялись до начала лечения и после его окончания. Для проведения иммуноферментного анализа с целью выявления растворимых форм дифференцированных молекул применяли мышинные моноклональные антитела.

Результаты. Установлено, что развитие злокачественной патологии шейки и тела матки и миом сопровождается повышением сывороточного уровня молекул sHLAI и sHLA-DR, степень которого зависит от вида патологии, диагностированной у больных опухолями шейки и тела матки и от степени дифференцировки аденокарциномы у больных раком тела матки, от количества и локализации миоматозных узлов. Исходная концентрация растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR в предоперационном периоде может служить дополнительным диагностическим тестом у больных опухолями матки для последующего отбора таких пациентов с целью выполнения того или иного вида оперативного вмешательства.

Ключевые слова: растворимые молекулы HLA I класса и HLA-DR; sHLAI, sHLA-DR; рак шейки матки; опухоли тела матки; миомы; эндометриоз.

English

The Content of Soluble HLA Class I and HLA-DR Molecules in Serum in Patients with Uterine Cervix and Body Pathology

M.E. Mamaeva, Head of Gynecology Department of Inpatient Department No.1¹; Postgraduate, Oncology Department, the Faculty of Doctors' Advanced Training²;

S.V. Shumilova, PhD, Research Worker, Scientific Research Institute of Molecular Biology and Regional Ecology³;

Zh.A. Kazatskaya, PhD, Senior Research Worker, Scientific Research Institute of Molecular Biology and Regional Ecology³;

M.V. Khazov, Chief Doctor of Inpatient Department No.1¹;

V.V. Novikov, D.Bio.Sc., Professor, Director of Scientific Research Institute of Molecular Biology and Regional Ecology, Head of the Department of Molecular Biology and Immunology³;

A.V. Alyasova, D.Med.Sc., Professor, Oncology Department, the Faculty of Doctors' Advanced Training²

Для контактов: Мамаева Марина Евгеньевна, тел. моб. +7 910-382-91-37; e-mail: mamaevame@yandex.ru

¹Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, Nizhne-Volzhsкая naberezhnaya St., 2, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

³Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod — National Research University, Prospekt Gagarina, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

The aim of the investigation was to assess the correlation of the content of soluble HLA (sHLAI) class I and HLA-DR (sHLA-DR) molecules in blood serum of patients with uterine cervix and body pathologies, and their pathology type, tumor grade, the number and localization of myomatous nodes.

Materials and Methods. 142 women with uterine cervix and body pathology aged 31–79 years (median — 52 years) were under study. Serum level of sHLAI and sHLA-DR molecules was determined by enzyme immunoassay using monoclonal antibodies. Blood samples were drawn from cubital vein. All tests were performed before and after the treatment course. For enzyme immunoassay we used mouse monoclonal antibodies to reveal soluble differentiated molecules.

Results. Malignant pathologies of uterine cervix and body and myomas were found to be accompanied by an increased serum level of sHLAI и sHLA-DR molecules, its degree depending on the type of pathology diagnosed in patients with cervical cancer and hysterocarcinomas, and differentiation degree of adenocarcinoma in hysterocarcinoma patients, the number and localization of myomatous nodes. Initial concentration of soluble HLA class I and HLA-DR molecules in a preoperative period can serve as an additional diagnostic test in patients with uterine tumors for their further selection for surgery.

Key words: HLA class I and HLA-DR soluble molecules; sHLAI, sHLA-DR; cervical cancer; hysterocarcinoma; myomas; endometriosis.

Система главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), обеспечивая регуляцию иммунного ответа, осуществляет такие важнейшие физиологические функции, как взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных, в том числе измененных собственных, клеток, запуск и реализацию иммунного ответа. Эта система в целом обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии [1]. Молекулы HLA I класса и HLA-DR могут находиться не только в мембранной форме, но и в растворимой (sHLAI и sHLA-DR), обнаруживаясь в сыворотке крови человека. Повышение уровня sHLAI в сыворотке крови описано у больных острой миелоидной лейкемией [2], злокачественными лимфомами [3], при ВИЧ-инфекции [4], поражениях печени различной этиологии [5, 6], ожоговой болезни [7]; понижение — при опухолях мозга, раке желудка, инсулин-зависимом сахарном диабете [8], при одной из форм сифилиса [9]. Отмечено повышение уровня sHLA-DR в сыворотке крови больных ревматоидным артритом [10], при острой лимфобластной лейкемии [11], при ВИЧ-инфекции [4]. Однако в доступной литературе практически отсутствуют сведения о концентрации молекул sHLAI и sHLA-DR у больных патологией шейки и тела матки. В работе К.А. Коровушкиной [12] показано, что содержание молекул sHLAI при развитии миомы матки или рака эндометрия не меняется.

Цель исследования — оценить связь содержания растворимых молекул HLA I класса (sHLAI) и HLA-DR (sHLA-DR) в сыворотке крови больных патологией шейки и тела матки с видом патологии, степенью дифференцировки опухоли, количеством и локализацией миоматозных узлов.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 142 женщины с патологией шейки и тела матки в возрасте 31–79 лет (медиана — 52 года). Среди них 53 пациентки (37%) получали лечение по поводу миомы матки, у 18 (13%) был диагностирован рак шейки матки (РШМ), у 65 (46%) — злокачественные опухоли тела матки, у 6 (4%) — эндометриоз. На основании клинико-инструментального обследования пациенток и с учетом постхирургической классификации РШМ и опухолей тела матки у 61 из 83 больных (73%) установлена I, у 17 (21%) — II, у 5 (6%) — III стадия заболевания. Диагноз во всех случаях был подтвержден гистологически путем патологоанатомического исследования послеоперационного материала. У больных РШМ во всех случаях был выявлен плоскоклеточный рак шейки матки. У больных опухолями тела матки, по данным гистологии, преобладала аденокарцинома — 50 (77%). Независимо от стадии и локализации опухолей зарегистрирована преимущественно высокая степень их дифференцировки — 32 случая (49%), реже встречались умереннодифференцированные (19, 29%) и низкодифференцированные (14, 22%) новообразования. Проведенное лечение зависело от стадии заболевания, гистологического типа строения опухоли и включало различные виды оперативных вмешательств, преимущественно экстирпацию матки с придатками — 79 человек (56%) или надвлагалищную ампутацию матки без придатков — 25 (18%). Значительно реже выполнялись такие операции, как консервативная миомэктомия — 17 (12%), надвлагалищная ампутация матки с придатками — 15 (10%) и экстирпация матки без придатков — 6 человек (4%). Контрольная группа была представлена 45 женщинами, не страдающими гинекологической патологией, сопоставимыми по возрасту с обследованными больными.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Для получения образцов сыворотки использовали кровь, взятую из кубитальной вены. Для образования сгустка образцы крови последовательно выдерживали при температуре +37°C 30 мин в термостате и в холодильнике при температуре +4°C. После этого свернувшуюся кровь центрифугировали 15 мин при 200 g. Сыворотку собирали в сухие, чистые пластиковые микропробирки. Полученную сыворотку хранили при температуре -40...-60°C в холодильнике до 6 мес.

Все анализы выполнялись в динамике: до начала лечения и после его окончания. Для проведения иммуноферментного анализа с целью выявления растворимых форм дифференцировочных молекул применяли мышинные моноклональные антитела (МКА) серии ИКО (НИИ клинической онкологии, РОНЦ им. академика Н.Н. Блохина), продуцируемые гибридомами, полученными в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва). Определение уровня растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови выполняли двухсайтовым иммуноферментным методом с использованием поликлональных антител в качестве подложки и моноклональных антител, конъюгированных с пероксидазой корня хрена. Учет результатов проводили при длине волны 492 нм спектрофотометрически с использованием фотометра «Мультискан EX» (LabSystems, Финляндия). Результаты оценивали, переводя в условные единицы оптической плотности (U/ml).

Для обработки результатов использовали пакет статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали различия в исходном содержании растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR в сыворотке крови больных патологией шейки и тела

матки и в группе женщин, не страдающих гинекологическими заболеваниями (табл. 1).

У больных РШМ уровень молекул sHLA-I статистически значимо превышал его значения в контрольной группе — в 2,3 раза, уровень sHLA-DR — в 2,5 раза; при злокачественных опухолях тела матки — в 2,1 и 1,8 раза; при миомах матки — в 1,7 и 2,0 раза соответственно. У больных эндометриозом концентрация молекул sHLA-I и sHLA-DR значимо не отличалась от соответствующих показателей в группе контроля.

Развитие высокодифференцированных опухолей тела матки сопровождалось статистически значимым возрастанием уровня молекул sHLA-I и sHLA-DR (в 2,3 раза по каждому показателю) по сравнению с контролем (рис. 1). В случаях умереннодифференцированных новообразований сохранялись значимые различия с группой здоровых лиц по уровню молекул sHLA-I (в 1,8 раза), однако концентрация молекул sHLA-DR не отличалась от нормы и была значимо ниже (в 3,4 раза), чем у лиц, страдающих высокодифференцированными опухолями. В сыворотке больных опухолями, имеющими низкодифференцированное строение, содержание молекул sHLA-I и sHLA-DR оставалось на уровне показателей здоровых лиц. Однако в условиях роста злокачественного новообразования отсутствие значимого повышения концентрации обоих типов молекул свидетельствовало не о состоянии благополучия организма, а об истощении функциональных возможностей иммунной системы на фоне развития наиболее агрессивно протекающего варианта заболевания.

Известно, что продукт главного комплекса гистосовместимости человека — мембранная молекула HLA I класса — участвует в презентации фрагментированных до пептидов антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам [13]. По данным А.К. Голенкова и соавт. [14], уровень sHLA-I может рассматриваться в качестве интегрального критерия массы опухоли у больных хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой. Все эти данные указывают на важную роль этой молекулы в канцерогенезе.

Таблица 1

Содержание растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR в сыворотке крови больных патологией шейки и тела матки, U/ml

Локализация опухоли	Растворимые молекулы HLA I класса	Растворимые молекулы HLA-DR
Рак шейки матки (n=18)	2357,1±260,4*	245,3±20,2*
Злокачественные опухоли тела матки (n=65)	2147,88±204,89*	184,39±34,13*
Миома матки (n=53)	1751,6±148,3*	196,0±14,4*
Эндометриоз (n=6)	1277,6±210,5	123,7±21,0
Контрольная группа (n=45)	1012,0±214,0	99,5±18,4

* — различия значений статистически значимы при сравнении с контролем, p<0,05.

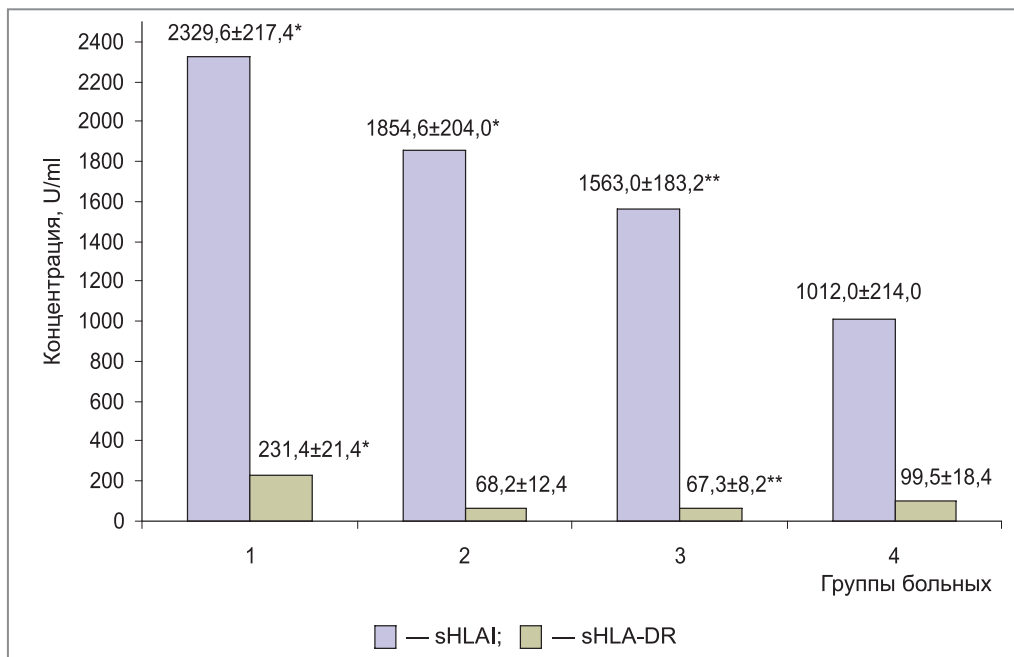


Рис. 1. Содержание растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR в сыворотке крови больных злокачественными опухолями тела матки в зависимости от степени дифференцировки опухоли: 1 — пациентки с высокодифференцированными аденокарциномами (n=32); 2 — пациентки с умереннодифференцированными аденокарциномами (n=14); 3 — пациентки с низкодифференцированными аденокарциномами (n=14); 4 — контрольная группа (n=45); * — различия статистически значимы при сравнении с контролем (p<0,05); ** — при сравнении с группой высокодифференцированных опухолей (p<0,05)

Функциональная роль мембранной формы молекулы HLA-DR заключается в связывании фрагментов чужеродных клеточных белков, попадающих в клетку в результате эндоцитоза. Эта молекула участвует в представлении фрагментов чужеродного антигена CD4⁺ лимфоцитам с последующей активацией последних. Полагают [1], что молекулы sHLA-DR также участвуют в защите организма от чужеродного антигена, связь с которым индуцирует трансдукцию сигнала. Возможно, что отсутствие значимого увеличения уровня растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR в ответ на формирование бластоматозного зачатка обуславливает формирование более агрессивно протекающей опухоли, имеющей худший прогноз. Напротив, новообразования, характеризующиеся относительно более благоприятным течением, сопровождаются значимым повышением экспрессии мембранных форм молекул HLA I класса и HLA-DR и, соответственно, более высокой концентрацией растворимых форм этих белков. Следует отметить, что концентрация молекул sHLAI и sHLA-DR у пациенток с опухолями низкой степени дифференцировки была статистически значимо ниже, чем соответствующие значения у пациенток с высокодифференцированными опухолями (в 1,5 и 3,4 раза). Однако возможна и обратная взаимосвязь — исходно более агрессивно протекающая опухоль оказывает более глубокое дискоординирующее действие на состояние иммунной системы больных, что проявляется,

в частности, снижением концентрации в сыворотке крови этих пациенток растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR.

Полученные данные показали, что изменения концентраций молекул sHLAI и sHLA-DR взаимосвязаны с локализацией у больных миоматозных узлов (рис. 2).

У больных с субсерозной локализацией миоматозных узлов концентрация молекул sHLAI в сыворотке крови до лечения статистически значимо не отличалась от нормы. В случаях преимущественной интерстициально-субсерозной локализации узлов уровень молекул sHLAI превышал значения в контрольной группе в 1,6 раза (p<0,05). В группах больных, имеющих интерстициальную, интерстициально-субмукозную или субмукозную локализацию миоматозных узлов, наблюдалось значимое увеличение содержания молекул sHLAI (в 1,8; 2,2 и 2,4 раза соответственно) по сравнению с контролем.

При сравнении уровней молекул sHLAI в сыворотке крови больных с различной локализацией миоматозных узлов установлено, что в группах с преимущественно интерстициально-субсерозной и субсерозной локализацией новообразований статистически значимых различий не отмечалось. Однако у больных с преимущественно интерстициальной, интерстициально-субмукозной или субмукозной локализацией миоматозных узлов выявлено значимое увеличение содержания молекул sHLAI

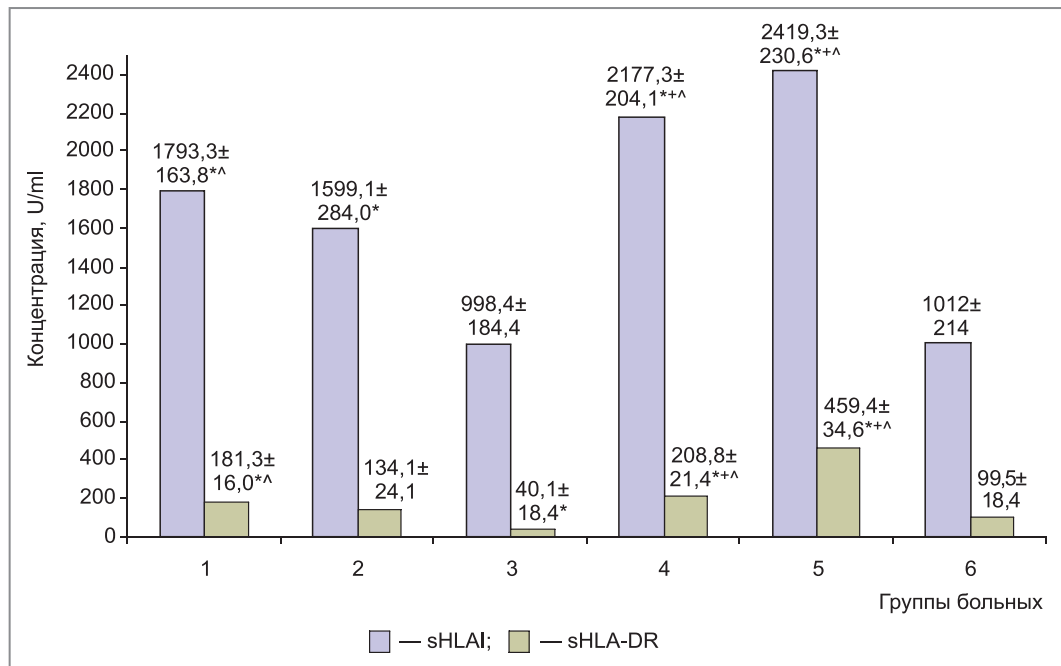


Рис. 2. Концентрация растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR в сыворотке крови больных с различной локализацией миоматозных узлов: 1 — пациентки с преимущественно интерстициальной локализацией миоматозных узлов (n=8); 2 — пациентки с преимущественно интерстициально-субсерозной локализацией миоматозных узлов (n=15); 3 — пациентки с преимущественно серозной локализацией миоматозных узлов (n=12); 4 — пациентки с преимущественно интерстициально-субмукозной локализацией миоматозных узлов (n=9); 5 — пациентки с преимущественно субмукозной локализацией миоматозных узлов (n=9); 6 — контрольная группа (n=45); * — различия статистически значимы при сравнении с контролем (p<0,05); ^ — при сравнении с интерстициально-субсерозной локализацией (p<0,05); ^ — при сравнении с субсерозной локализацией (p<0,05)

по сравнению с их уровнем в группе больных с преимущественно субсерозной локализацией опухоли (в 1,8; 2,2 и 2,4 раза соответственно). Кроме того, у больных с интерстициально-субмукозной или субмукозной локализацией новообразований отмечалось статистически значимое возрастание уровня молекул sHLAI по сравнению со сходным показателем у пациенток с преимущественной интерстициально-субсерозной локализацией миом (в 1,4 и 1,5 раза соответственно).

Содержание растворимых молекул HLA-DR у больных с интерстициально-субсерозной локализацией узлов не отличалось от нормы, а в случаях преимущественно субсерозной локализации новообразований статистически значимо снижалось по сравнению с контролем (в 2,5 раза). В случаях иной локализации узлов (интерстициальной, интерстициально-субмукозной или субмукозной) концентрация молекул sHLA-DR значимо превышала норму (в 1,8; 2,1 и 4,6 раза соответственно). Сохранялись различия в уровне молекул sHLA-DR в группах больных с различной локализацией новообразований, выявленные для измерения концентраций молекул sHLAI. В группах с преимущественно интерстициально-субсерозной и субсерозной локализацией узлов различий по содержанию молекул sHLA-DR не отмечалось. Но уровень этого белка возрастал у больных с интерстици-

ально-субмукозной или субмукозной локализацией новообразований по сравнению с его значениями у пациенток с преимущественной интерстициально-субсерозной локализацией миом (в 1,6 и 3,4 раза) и в группах с интерстициальной, интерстициально-субмукозной или субмукозной локализацией миоматозных узлов по сравнению с концентрацией sHLA-DR молекул у пациенток с субсерозной локализацией опухоли (в 4,5; 5,2 и 11,5 раза соответственно).

Необходимо отметить, что у больных с преимущественно субсерозной локализацией новообразований наблюдался наиболее низкий уровень в сыворотке крови и молекул sHLAI, и молекул sHLA-DR. Вероятно, преимущественная субсерозная локализация миоматозного узла способствовала более значимым нарушениям иммунного ответа по сравнению с другими локализациями доброкачественных новообразований. Можно предположить, что выявленные отклонения уровня белков являются одним из факторов, определяющих своеобразие клинического течения того или иного варианта заболевания, поскольку они выступают в роли эндогенных иммуномодуляторов, принимая непосредственное участие в реализации иммунного ответа, отличающегося у больных с различными локализациями миоматозных узлов.

Были проанализированы различия в уровнях растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR у больных

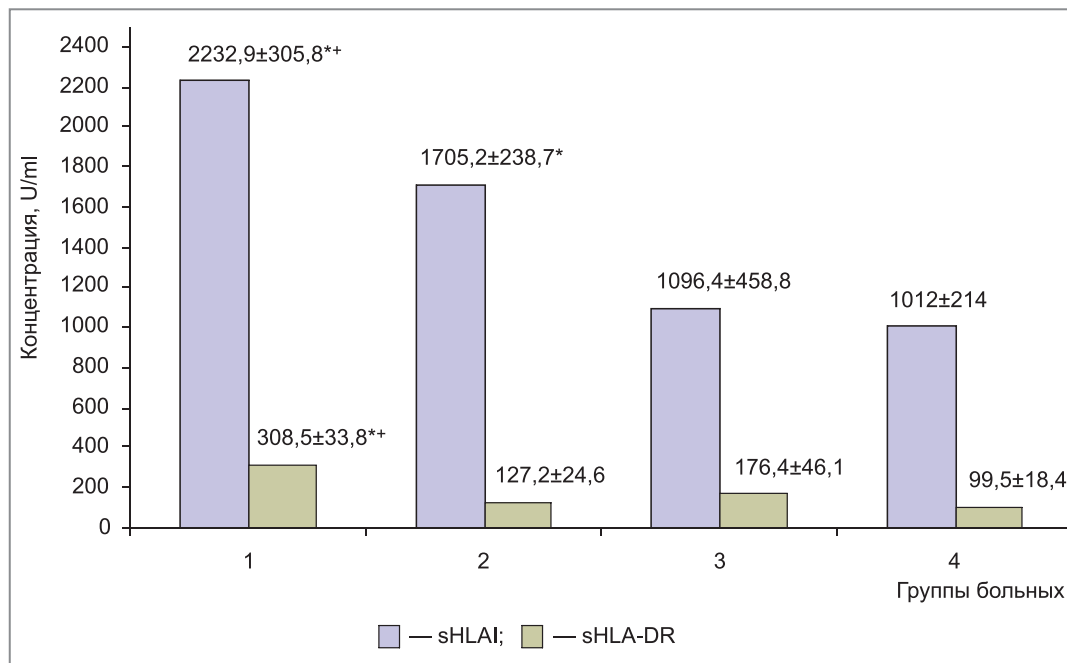


Рис. 3. Уровни растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR у больных с различным числом миоматозных узлов: 1 — пациентки с наличием одного миоматозного узла (n=15); 2 — с наличием 2–3 миоматозных узлов (n=28); 3 — пациентки с наличием 4–6 миоматозных узлов (n=10); 4 — контрольная группа (n=45); * — различия статистически значимы при сравнении с контролем (p<0,05); + — при сравнении с группой с наличием 4–6 миоматозных узлов (p<0,05)

с разным числом миоматозных узлов до лечения (рис. 3). В случае одного миоматозного узла наблюдалось возрастание (p<0,05) концентрации данных белков в 2,2 и 3,1 раза по сравнению с контролем. У больных с наличием 2–3 узлов содержание молекул sHLAI в 1,7 раза выше, чем у здоровых женщин, а содержание sHLA-DR не отличалось от показателя в контрольной группе. У пациенток, имевших 4–6 миоматозных узлов, уровни молекул sHLAI и sHLA-DR не отличались от нормы, но были значимо ниже, чем у лиц, имевших только один миоматозный узел (в 2,0 и 1,7 раза).

Выявленные изменения сывороточной концентрации тестированных белков, по-видимому, отражают особенности иммунных реакций на разных этапах течения бластоматозного процесса. Рост доброкачественного новообразования сопровождался количественным изменением молекул sHLAI и sHLA-DR, особенно значимым на этапе формирования 4–6 миоматозных узлов. Возможной причиной такого явления может быть непосредственное вмешательство в продукцию растворимой формы антигена опухолевых клеток. Проведенные исследования [13, 15, 16] свидетельствуют о том, что опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности рецепторы, в норме свойственные иммунокомпетентным клеткам, и активно участвуют в иммунных реакциях, следствием чего является нейтрализация цитотоксических клеток, прежде всего Т-лимфоцитов. Возможно, различие концентраций sHLAI и sHLA-DR молекул

является одним из факторов, определяющих вероятность мультицентричности очагов поражения.

Выполнение оперативного вмешательства не оказывало значимого влияния на уровень растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR независимо от вида выполненной операции (табл. 2). Однако концентрации растворимых белков, повышенные по сравнению с контролем в предоперационном периоде, у больных РШМ после выполнения оперативного вмешательства не отличались от нормы. Сходные изменения уровней молекул sHLAI и sHLA-DR отмечены у больных миомой матки в случаях выполнения консервативной миомэктомии. Обращали на себя внимание значимые различия показателей sHLAI и sHLA-DR молекул у женщин, которым в последующем была проведена консервативная миомэктомия или надвлагалищная ампутация матки с придатками. В последнем случае содержание молекул sHLAI в сыворотке крови было в 1,6 раза, а sHLA-DR — в 1,8 раза выше, чем в группе с консервативной миомэктомией. Показатели sHLA-DR молекул у больных, которым была впоследствии выполнена надвлагалищная ампутация матки без придатков, также были статистически значимо ниже (в 2,2 раза), чем соответствующие значения в предоперационном периоде у лиц, перенесших впоследствии надвлагалищную ампутацию матки с придатками. Представленные данные свидетельствуют о том, что тестирование больных патологией шейки и тела матки по уровню растворимых молекул HLA I класса и особенно

Т а б л и ц а 2
Влияние вида хирургического лечения на изменение уровня растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR у больных патологией шейки и тела матки (n=142)

Локализация опухоли	Вид операции	Концентрация молекул HLA I класса, U/ml		Концентрация молекул HLA-DR, U/ml	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Рак шейки матки (n=18)	Все виды операций	2357,1±260,4*	2461,60±175,01*	245,3±20,2*	159,46±43,76
Злокачественные опухоли тела матки (n=65)	Все виды операций	2147,88±204,89*	2047,23±181,73*	184,39±34,13*	194,46±35,98*
Миома матки (n=53)	Консервативная миомэктомия (n=16)	1477,62±80,21**	1402,00±96,59**	182,00±56,06**	91,06±14,36*
	Надвлагалищная ампутиация матки (n=25)	1862,76±145,61*	1851,00±78,34*	145,40±36,24*	153,88±36,20*
	Надвлагалищная ампутиация матки с придатками (n=12)	2328,00±134,23*	2225,58±103,85*	324,00±44,23*	331,33±39,32*
Эндометриоз (n=6)	Все виды операций	1751,6±148,3*	1700,26±86,63*	196,0±14,4*	175,09±30,45*
	Все виды операций	1277,6±210,5	1566,00±189,98	123,7±21,0	174,40±49,59
Контрольная группа (n=45)	—	1012,0±214,0		99,5±18,4	

* — различия статистически значимы при сравнении с контролем (p<0,05); * — при сравнении с подгруппой больных миомой матки, которым выполнялась надвлагалищная ампутиация матки с придатками (p<0,05).

по уровню молекул sHLA-DR может служить дополнительным диагностическим признаком для отбора пациентов с целью последующего выполнения того или иного вида оперативного вмешательства.

Заключение. Уровни растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR взаимосвязаны с видом патологии, диагностированной у больных опухолями шейки и тела матки, со степенью дифференцировки аденокарциномы у больных раком тела матки, количеством и локализацией миоматозных узлов. Не установлено связи изменения уровней данных белков с видом выполненного оперативного вмешательства.

Исходная концентрация растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR в предоперационном периоде может служить дополнительным диагностическим тестом у больных опухолями матки для последующего отбора таких пациентов с целью выполнения того или иного вида оперативного вмешательства.

Финансирование исследования. Работа выполнена в рамках НИР Н-463-99 Программы повышения конкурентоспособности ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

- Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека. Иммунология 2001; 3: 4–12.
- Countini P., Zocchi M.R., Pierri I., Albarello A., Poggi A. In vivo apoptosis of CD8(+) lymphocytes in acute myeloid leukemia patients: involvement of soluble HLA I and Fas ligand. Leukaemia 2007; 21(2): 253–260, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404494>.
- Nocito M., Montalban C., Gonzales-Porque P., Villar L.M. Increased soluble serum HLA class I antigens in patients with lymphoma. Hum Immunol 1997; 58(2): 106–111, [http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(97\)00227-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(97)00227-9).
- Khudiakova N.E., Novikov V.V., Kravchenko G.A., Ivanova N.I., Ptitsyna I.S., Nosov N.N. Soluble HLA class I and HLA class II antigens in the blood of HIV infected patients. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2004; 1: 42–45.
- Кравченко Г.А., Новиков Д.В., Птицына Ю.С., Новиков В.В. Сывороточный уровень растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы у носителей маркеров вирусного гепатита G. Вопросы вирусологии 2005; 50(5): 19–22.
- Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых инфекциях. Российский биотерапевтический журнал 2005; 4(2): 100–105.
- Lebedev M.Ju., Vilkov S.A., Sholkina M.N., Krizhanova M.A., Novikov V.V., Vyasmina E.S., Baryshnikov A.Ju. Peripheral blood lymphocytes immunophenotype and serum concentration of soluble HLA class I in burn patients. Burns 2003; 29(2): 123–128, [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179\(02\)00245-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179(02)00245-0).

8. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., Кравченко Г.А., Бабаев А.А., Гостюжова Е.А., Евсегнеева И.В. Особенности структурного состояния пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы. *Молекулярная медицина* 2009; 4: 27–33.

9. Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых инфекциях. Сообщение 2. Исследование их роли при вирусных инфекциях. *Российский биотерапевтический журнал* 2005; 4(3): 131–145.

10. Verbuggen L.A., Dumarey N., Van de Velde H. Soluble HLA-DR antigen levels in serum correlate with rheumatoid arthritis disease activity and the presence of disease — associated epitopes. *Tissue Antigens* 2000; 56(5): 436–440.

11. Stevenson F.K., George A.J., Walters M.T., Hamblin T.J. Analysis of soluble HLA class II antigenic material in patients with immunological diseases using monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1986; 86(2): 187–190.

12. Коровушкина К.А. Сравнительная оценка биохимических и иммунологических показателей при доброкачественных и злокачественных опухолях женской половой сферы. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород, 2010.

13. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М: Медицина; 1999; 608 с.

14. Голеньков А.К., Митина Т.А., Новиков В.В. и др. Клиническое значение растворимых молекул адгезии (sCD50–ICAM-3), апоптоза (sCD95) и sHLA класса I при лимфопролиферативных заболеваниях. *Российский биотерапевтический журн.* 2002, 1: 60–64.

15. Головизин М.В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии. *Иммунология* 2001; 6: 4–10.

16. Perenkov A.D., Novikov D.V., Sakharnov N.A., Alyasova A.V., Utkin O.V., Baryshnikov A.Yu., Novikov V.V. Heterogeneous CD38 expression in tumor tissues of patients with colorectal cancer. *Molecular Biology* 2012; 46(5): 705–709.

References

1. Khaitov R.M., Alekseev L.P. Physiological role of human major histocompatibility complex. *Immunologiya* 2001; 3: 4–12.

2. Countini P., Zocchi M.R., Pierri I., Albarello A., Poggi A. In vivo apoptosis of CD8(+) lymphocytes in acute myeloid leukemia patients: involvement of soluble HLA I and Fas ligand. *Leukaemia* 2007; 21(2): 253–260, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404494>.

3. Nocito M., Montalban C., Gonzales-Porque P., Villar L.M. Increased soluble serum HLA class I antigens in patients with lymphoma. *Hum Immunol* 1997; 58(2): 106–111, [http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(97\)00227-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(97)00227-9).

4. Khudiakova N.E., Novikov V.V., Kravchenko G.A., Ivanova N.I., Ptitsyna I.S., Nosov N.N. Soluble HLA class I

and HLA class II antigens in the blood of HIV infected patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2004; 1: 42–45.

5. Kravchenko G.A., Novikov D.V., Ptitsyna Yu.S., Novikov V.V. Soluble immune cell membrane antigen levels in serum of carriers of viral hepatitis G markers. *Voprosy virusologii* 2005; 50(5): 19–22.

6. Novikov V.V., Evsegneeveva I.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu. Soluble immune cell membrane antigens in socially important infections. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2005; 4(2): 100–105.

7. Lebedev M.Ju., Vilkov S.A., Sholkina M.N., Krizhanova M.A., Novikov V.V., Vyasmina E.S., Baryshnikov A.Ju. Peripheral blood lymphocytes immunophenotype and serum concentration of soluble HLA class I in burn patients. *Burns* 2003; 29(2): 123–128, [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179\(02\)00245-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179(02)00245-0).

8. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu., Kravchenko G.A., Babaev A.A., Gostyuzhova E.A., Evsegneeveva I.V. The characteristics of structural condition of soluble immune cell membrane antigen pool. *Molekulyarnaya meditsina* 2009; 4: 27–33.

9. Novikov V.V., Evsegneeveva I.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu. Soluble immune cell membrane antigen in socially important infections. Report 2. The study of their role in viral infections. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2005; 4(3): 131–145.

10. Verbuggen L.A., Dumarey N., Van de Velde H. Soluble HLA-DR antigen levels in serum correlate with rheumatoid arthritis disease activity and the presence of disease — associated epitopes. *Tissue Antigens* 2000; 56(5): 436–440.

11. Stevenson F.K., George A.J., Walters M.T., Hamblin T.J. Analysis of soluble HLA class II antigenic material in patients with immunological diseases using monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1986; 86(2): 187–190.

12. Korovushkina K.A. *Sravnitel'naya otsenka biokhimicheskikh i immunologicheskikh pokazateley pri dobrokachestvennykh i zlokachestvennykh opukholyakh zhenskoy polovoy sfery.* Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk [Comparative assessment of biochemical and immunological indices in benign and malignant tumors of female genital zone. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Biological science]. Nizhny Novgorod; 2010.

13. Yarilin A.A. *Osnovy immunologii* [Basics of immunology]. Moscow: Meditsina; 1999; 608 p.

14. Golenkov A.K., Mitina T.A., Novikov V.V., et al. Clinical value of soluble adhesion (sCD50–ICAM-3), apoptosis (sCD95) and sHLA class I molecules in lymphoproliferative diseases. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2002, 1: 60–64.

15. Golovizin M.V. Intervention of tumor cells in T-lymphocyte maturation and selection processes as a neoplastic proliferation factor. *Immunologiya* 2001; 6: 4–10.

16. Perenkov A.D., Novikov D.V., Sakharnov N.A., Alyasova A.V., Utkin O.V., Baryshnikov A.Yu., Novikov V.V. Heterogeneous CD38 expression in tumor tissues of patients with colorectal cancer. *Molecular Biology* 2012; 46(5): 705–709.