

СОДЕРЖАНИЕ ОЛИГОМЕРНОЙ И СУММАРНОЙ ФРАКЦИЙ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ CD38 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ МИОМАМИ МАТКИ

УДК 618.14–006.36–074
Поступила 14.05.2014 г.



М.Е. Мамаева, зав. отделением гинекологии стационара №1¹; соискатель кафедры онкологии ФПКВ²;
Д.В. Новиков, к.б.н., ведущий научный сотрудник НИИ молекулярной биологии и региональной экологии³;
А.В. Алясова, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ²;
Г.Е. Копылова, к.б.н., доцент кафедры молекулярной биологии и иммунологии³;
М.В. Хазов, главный врач стационара №1¹;
А.В. Караулов, д.м.н., член-корр. РАМН, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии⁴;
В.В. Новиков, д.б.н., профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии и иммунологии, директор НИИ молекулярной биологии и региональной экологии³

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;

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — анализ содержания олигомерной фракции и суммарной фракции растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных миомой матки.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 53 больных миомой матки в возрасте 32–58 лет. Определение уровня растворимых молекул CD38 в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием поликлональных антител и моноклональных антител ИКО-20 против CD38. Результаты выражали в условных единицах (U/ml).

Результаты. Развитие доброкачественной патологии тела матки сопровождается одновременным возрастанием уровней олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38. Наиболее значимое повышение уровня суммарной фракции происходит при субмукозной локализации миоматозного узла. Сывороточный уровень олигомерной фракции молекул CD38 более всего повышен при интерстициально-субмукозной локализации опухоли. Наличие 4–6 миоматозных узлов сопровождается наиболее высоким уровнем суммарной фракции молекул CD38 при нормальном содержании олигомерной фракции тестируемых молекул. У больных, имеющих один миоматозный узел, наоборот, обнаружен наиболее высокий уровень растворимых олигомерных молекул CD38 при средней степени подъема уровня суммарной фракции растворимых молекул CD38.

Ключевые слова: растворимые молекулы CD38; олигомерная фракция молекул CD38; суммарная фракция молекул CD38; миома матки.

English

The Content of Oligomeric and Total Fractions of Soluble CD38 Molecules in Blood Serum of Patients with Hysteromyoma

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

D.V. Novikov, PhD, Leading Research Worker, Scientific Research Institute of Molecular Biology and Regional Ecology³;

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

G.E. Kopylova, PhD, Associate Professor, the Department of Molecular Biology and Immunology³;

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

A.V. Karaulov, D.Med.Sc., Corresponding Member of of Russian Academy of Medical Science, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology⁴;

Для контактов: Мамаева Марина Евгеньевна, e-mail: mamaevame@yandex.ru

V.V. Novikov, D.Bio.Sc., Professor, Head of the Department of Molecular Biology and Immunology, Director of Scientific Research Institute of Molecular Biology and Regional Ecology³

¹Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, Nizhne-Volzhskaya 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;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St., 8, bld. 2, Moscow, Russian Federation, 119991

The aim of the investigation was to study the content of oligomeric fraction and total fraction of soluble CD38 molecules in blood serum of patients with hysteromyomas.

Materials and Methods. 53 patients with hysteromyomas aged 32–58 years were under study. The level of soluble CD38 molecules in blood serum was determined by enzyme immunoassay using polyclonal antibodies and monoclonal antibodies ICO-20 against CD38. The results were stated in conditional units (U/ml).

Results. The development of benign pathology of uterine body was accompanied by simultaneous level growth of oligomeric and total fractions of soluble CD38 molecules. The most significant increase of total fraction level occurred in submucous localization of myomatous nodes. Interstitial-submucous tumors had the highest serum level of oligomeric fraction of CD38 molecules. 4–6 myomatous nodes were accompanied by the highest level of total fraction of CD38 molecules, the content of oligomeric fraction of the molecules under study being normal. By contrast, the patients with one myomatous node were found to have the highest level of soluble oligomeric CD38 molecules, the total fraction level of soluble CD38 molecule being medium.

Key words: soluble CD38 molecules; oligomeric fraction of CD38 molecules; total fraction of CD38 molecules; hysteromyoma.

Миома матки — наиболее распространенная доброкачественная опухоль женских половых органов. В патогенезе заболевания наряду с конституционально-наследственными и метаболическими нарушениями важную роль играет дисфункция иммунной системы больных [1]. Одним из показателей дисфункции иммунной системы является дисбаланс в состоянии сывороточного пула растворимых дифференцировочных молекул, принимающих участие в регуляции и реализации иммунного ответа [2, 3]. Известно, что в составе пула находится несколько десятков растворимых дифференцировочных молекул, среди которых опосредующие апоптоз растворимые молекулы Fas (CD95), модулирующие адгезивные клеточные реакции молекулы ICAM-1 (CD54) и др. [4–9]. Установлено, что большинство растворимых дифференцировочных молекул могут находиться в разных структурных состояниях. В частности, они могут быть представлены мономерными или олигомерными формами, могут образовывать разного рода ассоциаты, что отражается на выполняемых ими функциях [3, 10]. Так, показано, что растворимая молекула CD38 присутствует в крови не только как мономерный белок, но и как олигомер, состоящий из двух или четырех нековалентно связанных идентичных белковых молекул [11, 12]. Разработаны иммуноферментные методы, позволяющие определять содержание в сыворотке крови фракции олигомерных молекул CD38, а также содержание суммарной фракции молекул CD38, включающей олигомерные и мономерные формы белка [11–13]. Выявлено, что при ряде иммуно-опосредованных заболеваний сывороточное содержание этих фракций имеет мониторинговое значение и меняется разнонаправленно [12, 14, 15]. Известны данные

о том, что при миоме матки отмечается тенденция к повышению сывороточного содержания растворимых молекул CD38 на фоне увеличения относительного количества CD38-положительных моноклеарных клеток периферической крови больных [16].

Цель исследования — более детальный анализ содержания олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных миомой матки.

Материалы и методы. Обследованы 53 больных миомой матки в возрасте 32–58 лет. Во всех наблюдениях диагноз заболевания подтвержден данными патологоанатомического исследования послеоперационного материала. Оперативное вмешательство в объеме надвлагалищной ампутации матки выполнено 25 женщинам (47,2%), консервативной миомэктомии — 16 (30,2%), надвлагалищной ампутации матки с придатками — 12 (22,6%). Контрольная группа 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 каждого пациента получено информированное согласие.

Кровь для анализа брали до начала лечения и через 8–10 дней после хирургического вмешательства. Определение уровня растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови проводили двухсайтовым иммуноферментным методом. Содержание суммарной фракции растворимых молекул CD38 определяли с использованием поликлональных антител про-

тив антигенов мононуклеарных клеток периферической крови в качестве подложки и моноклональных антител ИКО-20, конъюгированных с пероксидазой корня хрена. Содержание олигомерной фракции растворимых молекул CD38 определяли с использованием сорбируемых в лунки планшетов для иммуноферментного анализа моноклональных антител ИКО-20 и конъюгированных с пероксидазой корня хрена моноклональных антител ИКО-20 [11, 13]. Учет результатов проводили при длине волны 405 нм спектрофотометрически с использованием фотометра Multiscan (Финляндия). Полученные результаты выражали в условных единицах U/ml. Для обработки результатов исследования использовали пакет статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. В контрольной группе содержание олигомерной фракции растворимых молекул CD38 (ol.sCD38) составило $257,20 \pm 14,83$ U/ml, суммарной фракции (sCD38) — $203,60 \pm 14,54$ U/ml. Развитие миомы матки сопровождалось статистически значимым увеличением концентрации ol.sCD38 в плазме

крови больных — в 1,8 раза по сравнению с контролем ($463,3 \pm 49,0$ U/ml). Одновременно отмечалось статистически значимое возрастание уровня sCD38 — в 2,4 раза ($496,1 \pm 45,4$ U/ml). Таким образом, развитие доброкачественных опухолей матки сопровождается повышением уровня как суммарной, так и олигомерной фракций белка CD38 в сыворотке крови больных. Известно [2, 10], что изменение концентрации растворимых молекул CD38 в околочлеточном пространстве и биологических жидкостях выступает в качестве фактора, воздействующего на состояние глобальной иммунологической сети. Повышение содержания этого белка в сыворотке крови больных, являясь следствием активации иммунной системы, ограничивает иммунный ответ (принцип обратной связи) и, возможно, служит одним из механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора.

Изменения ol.sCD38 и sCD38 были проанализированы в зависимости от локализации миоматозных узлов. В группе пациенток с интерстициальной локализацией уровни ol.sCD38 и sCD38 в сыворотке крови были статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц — в 1,9 и 2,4 раза. В случаях интерстициально-субсерозной локализации новообразований уровни растворимых белков не отличались от нормы, но содержание ol.sCD38 оказалось статистически значимо ниже (в 1,6 раза), чем в предыдущей группе (табл. 1). У лиц с субсерозной локализацией опухоли также не выявлено отличий в содержании растворимых белков от нормы, но обнаруживалось статистически значимо пониженное содержание ol.sCD38 в сравнении с больными, имеющими интерстициальную локализацию миоматозных узлов.

При интерстициально-субмукозной локализации узлов уровень ol.sCD38 статистически значимо отличался от нормы — в 2,2 раза, содержание молекул sCD38 повышалось в 1,7 раза. В данной группе содержание ol.sCD38 было статистически значимо выше, чем у лиц с интерстициально-субсерозной и субсерозной локализацией опухоли (в обоих случаях в 1,8 раза). Кроме того, уровень ol.sCD38 статистически значимо превышал соответствующий показатель при субмукозной локализации новообразования. У больных, страдающих преимущественно субмукозной формой заболевания, содержание ol.sCD38 превышало норму в 1,9 раза ($p < 0,05$), содержание sCD38 — в 4,6 раза ($p < 0,05$). Сывороточный уровень ol.sCD38 у пациенток данной группы был статистически значимо выше, чем у женщин с интерстициально-субсерозной и субсерозной локализацией новообразований (соответственно в 1,6 и 2,7 раза). Уровень молекул sCD38 у этих больных был статистически значимо выше, чем во всех других сравниваемых группах (в 1,9–2,7 раза).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что субмукозная локализация миоматозного узла сопровождается

Таблица 1

Сывороточное содержание олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 у больных с различной локализацией миоматозных узлов, U/ml

Локализация миоматозных узлов	Олигомерная фракция	Суммарная фракция
Интерстициальная (n=9)	$498,3 \pm 53,6^*$	$497,7 \pm 86,9^{**}$
Интерстициально-субсерозная (n=11)	$320,3 \pm 42,9^{+e\wedge}$	$347,9 \pm 40,1^+$
Субсерозная (n=12)	$313,5 \pm 36,7^{+e\wedge}$	$351,7 \pm 48,2^+$
Интерстициально-субмукозная (n=10)	$563,6 \pm 61,0^{**}$	$398,5 \pm 41,4^{**}$
Субмукозная (n=11)	$499,6 \pm 55,8^*$	$937,3 \pm 82,2^*$
Контрольная группа (n=45)	$257,20 \pm 14,83$	$203,60 \pm 14,54$

* — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); + — в сравнении с субмукозной локализацией миоматозных узлов ($p < 0,05$); e — в сравнении с интерстициальной локализацией миоматозных узлов ($p < 0,05$); ^ — в сравнении с интерстициально-субмукозной локализацией миоматозных узлов ($p < 0,05$).

Таблица 2

Сывороточный уровень олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 у больных с различным числом миоматозных узлов, U/ml

Количество миоматозных узлов	Олигомерная фракция	Суммарная фракция
1 узел (n=11)	$499,2 \pm 65,7^{**}$	$433,6 \pm 36,6^{**}$
2–3 узла (n=20)	$391,4 \pm 48,6^*$	$423,5 \pm 34,6^{**}$
4–6 узлов (n= 22)	$331,1 \pm 46,4$	$648,1 \pm 60,4^*$
Контрольная группа (n=45)	$257,20 \pm 14,83$	$203,60 \pm 14,54$

* — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); + — в сравнении с больными, имеющими 4–6 миоматозных узлов ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние вида хирургического лечения на уровень олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 у больных миомами матки, U/ml

Вид операции	Олигомерная фракция		Суммарная фракция	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КМ (n=16)	352,50±44,53	421,12±44,81	339,18±45,14	412,93±44,40
НАМ (n=25)	477,80±82,78	467,20±82,87	488,92±64,12	477,0±63,98
НАМП (n=12)	580,83±33,67	585,75±43,56	569,58±32,19	575,83±43,91
Все виды операций	463,3±49,0	451,73±49,11	496,10±45,40	480,03±58,26
Контрольная группа (n=45)	257,20±14,83		203,60±14,54	

Примечание: КМ — консервативная миомэктомия; НАМ — надвлагалищная ампутация матки; НАМП — надвлагалищная ампутация матки с придатками; $p < 0,05$.

наиболее значимым повышением уровня суммарной фракции растворимых молекул CD38 на фоне умеренного увеличения олигомерной фракции этого белка. В случаях иной локализации миоматозных узлов значения ol.sCD38 и sCD38 возрастали более равномерно. Следует отметить, что в клинической картине субмукозной локализации миоматозных узлов преобладают выраженный болевой синдром, частые кровотечения, которые проявляются незначительно при других локализациях опухоли. Таким образом, выявленные особенности иммунного ответа больных с миомами взаимосвязаны с формированием доброкачественных опухолевых процессов различной локализации в теле матки.

Проанализировано также содержание олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 у больных с различным числом миоматозных узлов (табл. 2). У больных, имеющих 1 миоматозный узел, содержание ol.sCD38 в сыворотке крови статистически значимо возрастало по сравнению с контролем — в 1,9 раза. При наличии 2–3 опухолевых узлов содержание ol.sCD38 превышало норму в 1,5 раза ($p < 0,05$). У больных, имеющих 4–6 миоматозных узлов, уровень белка не отличался от нормы.

Содержание sCD38 во всех исследуемых группах статистически значимо превышало норму в 2–3 раза. Уровень белка у больных с 4–6 узлами был выше, чем в других сравниваемых группах ($p < 0,05$). Он в 1,4 раза превышал сывороточный уровень sCD38 у женщин, имеющих 1 миоматозный узел, и в 1,5 раза — у женщин, имеющих 2–3 опухолевых узла.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что нарастание степени тяжести заболевания и повышение вероятности развития осложнений клинической картины сопровождаются у больных доброкачественными опухолями тела матки повышением уровня суммарной фракции растворимых молекул CD38 и нарастанием дисбаланса в соотносительных концентрациях sCD38 и ol.sCD38, что потенциально имеет мониторинговую значимость. Подобные нарушения иммунного ответа могут стать патогенетическим звеном в формировании более неблагоприятной формы заболевания.

Выполнение оперативного вмешательства не оказы-

вало значимого влияния на содержание как олигомерной, так и суммарной фракции растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных (табл. 3).

Заключение. Развитие доброкачественной патологии тела матки сопровождается одновременным возрастанием уровней олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38. Наиболее значимое повышение уровня суммарной фракции растворимых молекул CD38 происходит при субмукозной локализации миоматозного узла. В свою очередь, сывороточный уровень олигомерной фракции молекул CD38 максимально повышен при интерстициально-субмукозной локализации опухоли. Наличие 4–6 миоматозных узлов сопровождалось наиболее высоким уровнем суммарной фракции молекул CD38 при нормальном содержании олигомерной фракции тестируемых молекул. У больных, имеющих один миоматозный узел, наоборот, обнаружен наиболее высокий уровень растворимых олигомерных молекул CD38 при средней степени подъема уровня суммарной фракции молекул CD38. Выполнение любого вида оперативного вмешательства не оказывает значимого влияния на содержание олигомерной фракции и суммарной фракции растворимых молекул CD38 у этой группы больных.

Финансирование исследования. Исследование проведено при поддержке Министерства образования и науки России в рамках государственного задания по выполнению работ в области научной деятельности (базовая часть) — 2014/134 (2575).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Дуда Вл.И., Дуда В.И., Дуда И.В. Гинекология. Минск: Харвест; 2004; 896 с.
2. 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.
3. Новиков В.В., Бабаев А.А., Кравченко Г.А., Манакова Э.А., Пашина Л.А., Марных С.А., Караулов А.В. Растворимые ассоциаты молекул адгезии CD54 и CD18 в сыворотке крови человека. Иммунология 2008; 29(4): 220–223.
4. Ptisyna Y.S., Boryakova L.A., Baryshnikov A.Y.,

Martynova T.G., Kryzhanova M.A., Novikov V.V. A soluble form of Fas/APO-1 (CD95) antigen in the serum of viral hepatitis patients. *International Journal on Immunorehabilitation* 1999; 14: 110–111.

5. 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).

6. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б., Новиков В.В. Содержание растворимого CD95-антигена и CD95+ мононуклеарных клеток в биологических жидкостях больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая лабораторная диагностика* 2009; 3: 24–25.

7. Пегов Р.Г., Алясова А.В., Новиков В.В., Барышников А.Ю. Содержание растворимой формы молекул HLA I класса в сыворотке крови больных раком легкого. *Клиническая лабораторная диагностика* 2009; 2: 38–39.

8. Lebedev M.Ju., Vilkov S.A., Korablev S.B., Ptitsina Ju.S., Novikov V.V. Membrane and soluble forms of Fas (CD95) in peripheral blood lymphocytes and in serum from burns patients. *Burns* 2001; 27(7): 669–673, [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179\(01\)00036-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179(01)00036-5).

9. Мамаева М.Е., Шумилова С.В., Казацкая Ж.А., Хазов М.В., Новиков В.В., Алясова А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR у больных патологией шейки и тела матки. *Современные медицинские технологии* 2014; 6(2): 85–92.

10. 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.

11. Lebedev M.Ju., Sholkina M.N., Vilkov S.A., Egorova N.I., Novikov V.V., Baryshnikov A.Ju. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients. *Burns* 2004; 30(6): 552–556, <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2004.01.029>.

12. Новиков В.В., Алясова А.В., Уткин О.В., Лютина Е.В., Новиков Д.В., Варшавская Л.В. Растворимые антигены CD38 и CD95 при раке молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2005; 4(3): 46–51.

13. Егорова Н.И., Новиков В.В., Курников Г.Ю. Способ определения растворимой формы димера CD38 антигена в сыворотке крови человека. Патент на изобретение RUS 2261445. 2002.

14. Птицына Ю.С., Борнякова И.А., Новиков В.В. Содержание растворимой формы CD38 антигена в сыворотке крови больных гепатитами В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 1999; 9(1): 75–75.

15. Perenkov A.D., Novikov D.V., Sakharnov N.A., Utkin O.V., Novikov V.V., Alyasova A.V., Baryshnikov A.Y. Heterogeneous CD38 expression in tumor tissues of patients with colorectal cancer. *Molecular Biology* 2012; 46(5): 705–709, <http://dx.doi.org/10.1134/S002689331205010X>.

16. Коровушкина К.А., Бабаев А.А., Котельникова Т.В., Конторщикова Е.Ю., Князев Д.И., Новиков Д.В., Евсегнеева И.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Новиков В.В. Состояние пула растворимых дифференцировочных молекул и цитокиновый статус при раке эндометрия и миоме матки. *Молекулярная медицина* 2010; 6: 29–34.

References

1. Duda V.I., Duda V.I., Duda I.V. *Ginekologiya* [Gynecology]. Minsk: Kharvest; 2004; 896 p.

2. Novikov V.V., Evsegneeveva I.V., Karaulov A.V.,

Baryshnikov A.Yu. Soluble forms of membrane antigens of immune system cells in social infections. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2005; 4(2): 100–105.

3. Novikov V.V., Babaev A.A., Kravchenko G.A., Manakova E.A., Pashina L.A., Marnykh S.A., Karaulov A.V. Soluble associates of adhesion molecules CD54 and CD18 in the human serum. *Immunologiya* 2008; 29(4): 220–223.

4. Ptisyna Y.S., Borneyakova L.A., Baryshnikov A.Y., Martynova T.G., Kryzhanova M.A., Novikov V.V. A soluble form of Fas/APO-1 (CD95) antigen in the serum of viral hepatitis patients. *International Journal on Immunorehabilitation* 1999; 14: 110–111.

5. 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).

6. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Presnyakova N.B., Novikov V.V. The levels of soluble CD95 antigen and CD95+ mononuclear cells in patients with chronic obstructive lung diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2009; 3: 24–25.

7. Pegov R.G., Alyasova A.V., Novikov V.V., Baryshnikov A.Yu. The content of soluble HLA class I molecules in blood serum of patients with lung cancer. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2009; 2: 38–39.

8. Lebedev M.Ju., Vilkov S.A., Korablev S.B., Ptitsina Ju.S., Novikov V.V. Membrane and soluble forms of Fas (CD95) in peripheral blood lymphocytes and in serum from burns patients. *Burns* 2001; 27(7): 669–673, [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179\(01\)00036-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179(01)00036-5).

9. Mamaeva M.E., Shumilova S.V., Kazatskaya Zh.A., Khazov M.V., Novikov V.V., Alyasova A.V. The content of soluble HLA class I and HLA-DR molecules in serum in patients with uterine cervix and body pathology. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2014; 6(2): 85–92.

10. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu., Kravchenko G.A., Babayev A.A., Gostyuzhova E.A., Evsegneeveva I.V. The features of a structural state of the pool of soluble forms of membranous antigens of the immune system cells. *Molekulyarnaya meditsina* 2009; 4: 27–33.

11. Lebedev M.Ju., Sholkina M.N., Vilkov S.A., Egorova N.I., Novikov V.V., Baryshnikov A.Ju. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients. *Burns* 2004; 30(6): 552–556, <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2004.01.029>.

12. Novikov V.V., Alyasova A.V., Utkin O.V., Lyutina E.V., Novikov D.V., Varshavskaya L.V. The soluble antigens CD38 and CD95 at breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2005; 4(3): 46–51.

13. Egorova N.I., Novikov V.V., Kurnikov G.Ju. *Sposob opredeleniya rastvorimoy formy dimer CD38 antigena v syvorotke krovi cheloveka* [Method for assay of antigen dimer CD38 soluble form in human blood serum]. Patent RF No. 2261445. 2002.

14. Ptitsina Ju.S., Borneyakova I.A., Novikov V.V. The content of soluble CD38 antigen in blood serum of patients with hepatitis B and C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 1999; 9(1): 75–75.

15. Perenkov A.D., Novikov D.V., Sakharnov N.A., Utkin O.V., Novikov V.V., Alyasova A.V., Baryshnikov A.Y. Heterogeneous CD38 expression in tumor tissues of patients with colorectal cancer. *Molecular Biology* 2012; 46(5): 705–709, <http://dx.doi.org/10.1134/S002689331205010X>.

16. Korovushkina K.A., Babaev A.A., Kotelnikova T.V., Kontorschikova E. Yu., Kniyazev D.I., Novikov D.V., Evsegneeveva I.V., Baryshnikov A.Yu., Karaulov A.V., Novikov V.V. The state of the pool of soluble differentiation molecules and cytokine status in uterine myoma and endometrial cancer patients. *Molekulyarnaya meditsina* 2010; 6: 29–34.