

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ CD50, CD54 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ

УДК 618.146–006.6–073–037

Поступила 23.04.2015 г.



М.Е. Мамаева, зав. отделением гинекологии клинической больницы №1¹; соискатель кафедры онкологии ФПКВ²;

А.В. Алясова, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ²;

С.В. Шумилова, 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 клинической больницы №1¹;

Н.Н. Чуркина, врач-лаборант клинической больницы №1¹;

В.В. Новиков, д.б.н., профессор, директор НИИ молекулярной биологии и регионарной экологии, зав. кафедрой молекулярной биологии и иммунологии³

¹Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, Н. Новгород, 603109, ул. Ильинская, 14;

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

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

Цель исследования — выявить взаимосвязь содержания растворимых молекул CD50, CD54 в сыворотке крови больных раком шейки и тела матки с локализацией онкологической патологии, гистологическим строением опухоли, степенью дифференцировки, степенью инвазии опухоли в окружающие ткани и оценить ее значение для прогноза заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 83 больных в возрасте 31–79 лет. Сывороточный уровень молекул CD50 и CD54 определяли иммуноферментным методом с помощью мышиных моноклональных антител. Для получения образцов сыворотки использовали кровь, взятую из кубитальной вены.

Результаты. Установлено, что развитие злокачественной патологии шейки и тела матки сопровождается изменением сывороточного уровня молекул CD50 и CD54. Это изменение зависит от локализации онкологической патологии, гистологического строения опухоли, степени дифференцировки опухоли и степени инвазии опухоли в окружающие ткани. У пациентов с худшим прогнозом статистически значимо снижается содержание в сыворотке крови растворимых молекул CD50 и олигомерной фракции растворимых молекул CD54. Уровень содержания растворимых молекул CD50 и CD54 в предоперационном периоде может служить дополнительным показателем, позволяющим прогнозировать течение заболевания у больных злокачественными опухолями матки.

Ключевые слова: растворимые молекулы CD50 и CD54; рак шейки матки; опухоли тела матки.

English

Prognostic Value of Blood Serum Content of Soluble CD50 and CD54 Molecules in Patients with Uterine and Cervical Cancer

M.E. Mamaeva, Head of Gynecology Department, Clinical Hospital No.1¹; PhD Student, Oncology Department, Postgraduate Faculty²;

A.V. Alyasova, MD, DSc, Professor, Oncology Department, Postgraduate Faculty²;

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

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

M.V. Khazov, Chief Doctor of Clinical Hospital No.1¹;

N.N. Churkina, Physician Assistant, Clinical Hospital No.1¹;

V.V. Novikov, DSc, Professor, Director of Scientific Research Institute of Molecular Biology and Regional Ecology, Head of the Department of Molecular Biology and Immunology³

¹Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, 14 Ilyinskaya St., Nizhny Novgorod, 603109, Russian Federation;

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

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

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

The aim of the investigation was to reveal the correlation of blood serum content of soluble CD50 and CD54 molecules in patients suffering from uterine and cervical cancer with oncological pathology localization, histological structure of the tumor, degree of tumor differentiation, and the extent of tumor invasion in the surrounding tissues, and to evaluate its significance for the disease prognosis.

Materials and Methods. 83 patients aged 31 to 79 years were under observation. The serum level of soluble CD50 and CD54 molecules was determined by enzyme immunoassay with mouse monoclonal antibodies. Blood from the cubital vein was taken to obtain serum samples.

Results. The development of malignant pathology of uterine and cervix was found to be accompanied by alteration of the serum level of CD50 and CD54 molecules. This alteration depends on oncological pathology localization, histological structure of the tumor, degree of tumor differentiation, and the extent of tumor invasion in the surrounding tissues. The serum level of soluble CD50 and oligomeric fractions of CD54 molecules was proved to decrease in patients with a worse prognosis. The initial concentration of soluble CD50 and CD54 molecules in the preoperative period can be considered an additional test allowing prediction of the disease progression in patients with uterine tumors.

Key words: soluble CD50 and CD54 molecules; cervical cancer; uterine tumors.

Обширная группа эндогенных регуляторов иммунитета, так называемых растворимых дифференцировочных молекул, включает в свой состав несколько десятков белковых молекул, выполняющих функции торможения или стимуляции иммунных реакций [1–5]. Наряду с дифференцировочными молекулами, модулирующими апоптотические процессы, инициацию иммунного ответа, передачу межклеточных сигналов, в нее входят многочисленные молекулы, вовлеченные в регуляцию адгезии клеток, в том числе молекулы семейства ICAM — CD50, CD54 [6, 7].

Растворимые молекулы адгезии способны модулировать иммунный ответ, выступая в роли не только активаторов, но и ингибиторов иммунных реакций [8, 9]. Их содержание в сыворотке крови значительно изменяется при многих заболеваниях и используется в качестве мониторинговых показателей [10–13]. Получены данные об изменении сывороточного уровня растворимых молекул CD50 и CD54 при раке толстой кишки, раке легкого, раке молочной железы [14–18]. Показано, что сывороточное содержание растворимых молекул адгезии меняется при злокачественных и доброкачественных опухолях женской половой сферы [19]. Однако результаты ранее проведенных исследований не позволяют сделать заключение о характере взаимоотношений между сывороточным содержанием растворимых молекул адгезии и течением данных заболеваний. Применение современных технологий оценки сывороточного уровня растворимых молекул адгезии и сопоставление полученных данных с различными клиническими и гистологическими характеристиками новообразований дают возможность выявить новые прогностические факторы на этапе предоперационного обследования больных.

Цель исследования — выявить связь содержания растворимых молекул CD50, CD54 в сыворотке крови больных раком шейки и тела матки с локализацией онкологической патологии, гистологическим строением опухоли, степенью дифференцировки, степенью инвазии опухоли в окружающие ткани и оценить ее значение для прогноза заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 83 больных в возрасте 31–79 лет. У 18 пациенток был диагностирован рак шейки матки (РШМ), у 65 — злокачественные опухоли тела матки. Диагноз заболевания во всех случаях был подтвержден гистологически путем патологоанатомического исследования послеоперационного материала.

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 Приволжского окружного медицинского центра. От каждого пациента получено информированное согласие.

У больных РШМ во всех случаях был выявлен плоскоклеточный рак шейки матки, у 16 человек (88,9%) он имел высокую степень дифференцировки. У больных опухолями тела матки преобладала аденокарцинома — у 55 (84,5%), реже встречалась саркома матки — у 6 или железисто-плоскоклеточный рак — у 4 человек. У больных аденокарциномами преимущественно отмечалась высокая степень дифференцировки опухоли — у 22 (40,0%), реже встречались умеренно-дифференцированные — у 19 (34,5%) и низкодифференцированные — у 14 (25,5%) новообразования. Инвазия опухоли у 10 больных (18,2%) распространялась только на эндометрий, у 22 (40,0%) — на половину толщины миометрия, у 23 (41,8%) — на 2/3 толщины миометрия. Проводимое лечение зависело от стадии заболевания, гистологического типа строения опухоли и включало различные виды оперативных вмешательств, преимущественно тотальную гистерэктомию с придатками.

Контрольная группа была представлена 45 женщинами, не страдающими гинекологической патологией, сопоставимыми по возрасту с обследованными больными.

Для получения образцов сыворотки использовали кровь, взятую из кубитальной вены. Исследование крови проводили до выполнения больным оперативного вмешательства. 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 давлении 200 г. Сыворотку собирали в сухие, чистые пластиковые микропробирки и хранили при температуре 40–60°C в холодильнике до 6 мес. Для проведения иммуноферментного анализа с целью выявления растворимых форм дифференцировочных молекул применяли мышинные моноклональные антитела серии ИКО, продуцируемые гибридомами, полученными в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (Москва). Уровень растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови определяли двухсайтовым иммуноферментным методом, суммарных фракций антигенов — с использованием поликлональных антител в качестве подложки и моноклональных антител, конъюгированных с ферментом пероксидазой корня хрена [5, 6, 8]. Анализ результатов проводили спектрофотометрически с использованием фотометра «Мультискан EX» (LabSystems, Финляндия). Результаты оценивали, переводя в условные единицы оптической плотности (U/ml). Для обработки результатов исследования использовали пакет статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. У больных РШМ сывороточное содержание растворимых молекул CD50

(sCD50) превышало ($p < 0,05$) их уровень в контрольной группе в 3,5 раза (табл. 1). Одновременно имело место статистически значимое по сравнению с показателями здоровых лиц увеличение ($p < 0,05$) уровня олигомерной фракции растворимых молекул CD54 (ol.sCD54) — в 4,3 раза и их суммарной фракции (sCD54) — в 4,9 раза.

В группе женщин, страдающих злокачественными опухолями тела матки, уровни sCD50, ol.sCD54, sCD54 не отличались от нормы, но были статистически значительно ниже ($p < 0,05$), чем у больных РШМ — в 4,2; 2,9 и 2,4 раза соответственно.

Представленные данные свидетельствуют о том, что изменение уровней молекул sCD50, ol.sCD54, sCD54 у больных с различной гинекологической патологией носит разнонаправленный характер. При РШМ происходит возрастание сывороточного содержания всех трех типов молекул, а у больных злокачественными опухолями тела матки содержание данных белков остается на уровне показателей здоровых лиц. Подобные изменения могут отражать особенности функционирования иммунной системы больных и быть взаимосвязанными с развитием того или иного заболевания.

Неоспоримым этиопатогенетическим фактором развития РШМ является персистирующая инфекция, вызванная вирусом папилломы человека. В ряде исследований показана высокая значимость растворимых

Таблица 1

Содержание растворимых молекул CD50, CD54 у больных раком шейки и тела матки, U/ml

Локализация опухоли	sCD50	ol.sCD54	sCD54
Рак шейки матки (n=18)	1244,3±143,5*	566,8±76,5*	325,5±43,5*
Злокачественные опухоли тела матки (n=65)	295,58±49,62 ⁺	193,65±25,32 ⁺	135,50±15,56 ⁺
Контрольная группа (n=45)	353,7±48,2	131,4±27,8	65,3±10,4

* — статистически значимые различия значений ($p < 0,05$) с контролем; ⁺ — с группой больных раком шейки матки.

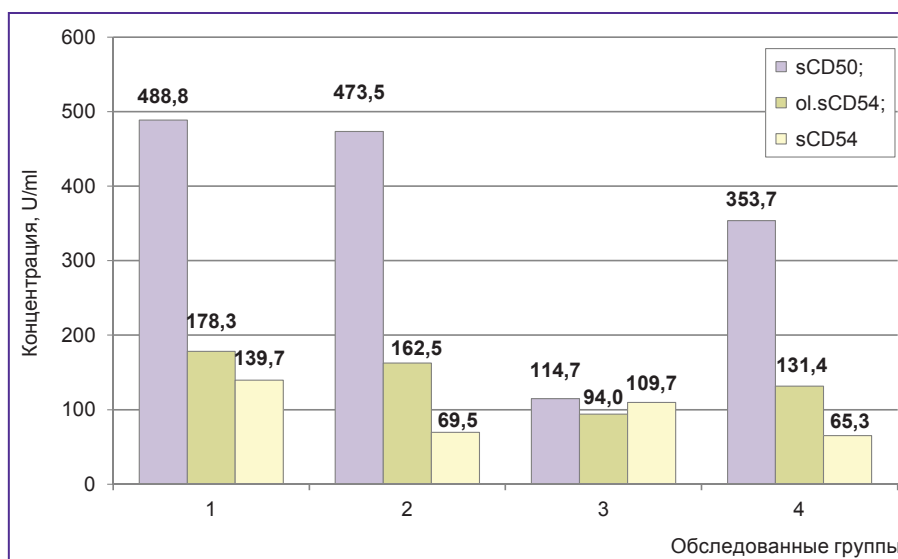


Рис. 1. Содержание растворимых молекул CD50, CD54 при разных типах гистологического строения опухоли: 1-я группа — аденокарцинома, 2-я группа — железисто-плоскоклеточный рак, 3-я группа — саркома матки, 4-я группа — контрольная

дифференцировочных молекул адгезии и молекул гистосовместимости в защите от вирусных агентов [2, 3, 6]. По-видимому, повышенный уровень молекул sCD50, ol.sCD54 и sCD54, модулируя процессы адгезии, вносит свой вклад в формирование медленно развивающегося иммунного ответа на вирус папилломы человека.

Проведено исследование содержания молекул sCD50, ol.sCD54 и sCD54 при разных типах гистологического строения опухоли у больных злокачественными новообразованиями тела матки (рис. 1).

У больных аденокарциномой уровень sCD50 превышал ($p < 0,05$) показатели контрольной группы в 1,4 раза, содержание ol.sCD54 достоверно не отличалось от нормы, а содержание sCD54 было выше ($p < 0,05$) показателя здоровых лиц в 2,1 раза. В случае развития железисто-плоскоклеточного рака уровень sCD50 статистически значимо возрастал относительно контроля в 1,3 раза, но значения показателей ol.sCD54 и sCD54 не отличались от их значений в группе здоровых лиц. У больных саркомой матки содержание sCD50 было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, — в 3 раза, уровень sCD54 — выше нормы в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в группе больных саркомой матки уровень молекул sCD50 был статистически значимо ниже, чем у больных аденокарциномой — в 4,2 раза, и железисто-плоскоклеточным раком матки — в 4,1 раза. Саркома матки характеризуется высокоагрессивным течением опухолевого процесса. Низкое содержание sCD50 у этой группы больных может свидетельствовать о снижении экспрессии CD50 на мембране мононуклеарных клеток и выраженных нарушениях процессов инициации иммунного ответа при данном заболевании.

Установлено, что сывороточное содержание исследуемых белков взаимосвязано и со степенью дифференцировки опухолевого процесса (табл. 2). У больных высококодифференцированными аденокарциномами уровень sCD50 в сыворотке крови превышал норму в 1,3 раза ($p < 0,05$), содержание ol.sCD54 — в 1,6 раза ($p < 0,05$), а sCD54 — в 2,5 раза ($p < 0,05$).

У женщин с умеренно-дифференцированными опухолями уровень sCD50 был статистически значимо ниже контроля в 1,6 раза, содержание ol.sCD54 не отличалось от нормы, а sCD54 — превышало норму в 2,2 раза ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровни sCD50 и

ol.sCD54 в данной группе были статистически значимо ниже, чем у лиц, имевших высококодифференцированные опухоли, — в 2,2 и 1,4 раза соответственно.

Аденокарциномы низкой степени дифференцировки отличались наибольшим снижением уровня растворимых sCD50: содержание их было статистически значимо ниже нормы — в 3,1 раза и ниже в 4,2 и 1,9 раза, чем у больных высоко- и умеренно-дифференцированными аденокарциномами. Содержание ol.sCD54 не отличалось от нормы, но было ниже в 1,5 раза, чем у больных с высококодифференцированными опухолями ($p < 0,05$). Содержание sCD54 превышало норму ($p < 0,05$) в 1,6 раза, но было статистически значимо ниже, чем у лиц с высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями, — в 1,5 и 1,4 раза соответственно.

Анализ показал, что доля лиц, имеющих повышенный уровень растворимых молекул CD50, в группе пациенток с аденокарциномой высокой степени дифференцировки (1-я группа) была статистически значимо выше, чем в группе больных аденокарциномой низкой степени дифференцировки — 2-я группа (7 из 22 и 0 из 14 соответственно, $p = 0,001$). Одновременно отмечено значимое увеличение доли лиц, имевших пониженный уровень данного белка (14 из 22 и 14 из 14 соответственно, $p < 0,001$). Повышенный уровень ol.sCD54 также статистически значимо чаще встречался в 1-й группе больных (5 из 22 и 0 из 14 соответственно, $p = 0,006$), напротив, нормальный уровень белка преобладал у лиц, страдающих аденокарциномой низкой степени дифференцировки (19 из 22 и 14 из 14 соответственно, $p = 0,03$). При анализе содержания молекул sCD54 во 2-й группе выявлено снижение доли лиц, имеющих нормальный уровень белка (4 из 22 и 0 из 14 соответственно, $p = 0,01$).

Представленные данные свидетельствуют, что развитие наиболее агрессивно протекающей формы заболевания, склонной к рецидивам и отдаленным метастазам, сопровождается наиболее значимыми нарушениями показателей иммунитета, проявляющимися, в частности, разнонаправленными изменениями содержания отдельных растворимых молекул адгезии. Развитие низкокодифференцированной опухоли, имеющей худший прогноз, сопровождается статистически значимым снижением доли лиц, имеющих повышенное содержание в сыворотке крови растворимых молекул CD50, олигомерной фракции растворимых молекул CD54 и нормальный уровень суммарной фракции растворимых молекул CD54.

Сывороточный уровень исследуемых белков коррелирует также со степенью инвазии злокачественных опухолей тела матки в окружающие ткани (рис. 2).

У больных, у которых поражен опухолью только эндометрий (1-я группа), уровень sCD50 статистически значимо превышал норму (4-я группа) в 1,3 раза, содержание ol.sCD54 не отлича-

Таблица 2

Содержание растворимых молекул CD50, CD54 при разной степени дифференцировки опухоли, U/ml

Степень дифференцировки опухоли	sCD50	ol.sCD54	sCD54
Высокая (n=22)	479,25±63,0*	218,0±24,3*	166,0±23,1*
Умеренная (n=19)	218,55±38,06**	153,7±17,2 ⁺	147,2±16,9*
Низкая (n=14)	112,6±32,84** ^v	144,8±15,4 ⁺	106,2±16,7** ^v
Контрольная группа (n=45)	353,7±48,2	131,4±27,8	65,3±10,4

* — статистически значимые различия значений ($p < 0,05$) с контролем; ⁺ — с больными с высококодифференцированными опухолями; ^v — с больными с умеренно-дифференцированными опухолями.

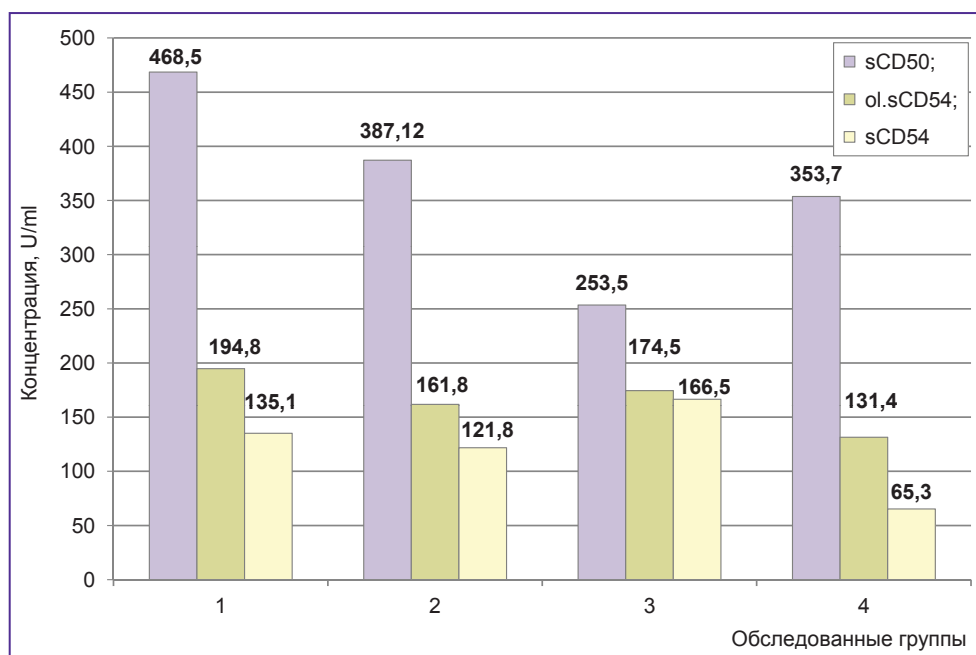


Рис. 2. Содержание растворимых молекул CD50, CD54 при разной степени инвазии злокачественных опухолей тела матки в окружающие ткани: 1-я группа — инвазия в эндометрий, 2-я группа — половина толщины миометрия, 3-я группа — 2/3 толщины миометрия, 4-я группа — контрольная

лось от нормы, а sCD54 было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, в 2,1 раза.

В группе женщин, у которых опухоль проросла половину толщины миометрия (2-я группа), содержание sCD50 и ol.sCD54 не отличалось от нормы, а уровень sCD54 превышал норму в 1,8 раза. Но содержание sCD50 было в 1,2 раза ниже ($p < 0,05$), чем в группе больных с пораженным эндометрием.

В случаях прорастания аденокарциномой 2/3 толщины миометрия (3-я группа) содержание sCD50 было ниже нормы в 1,4 раза ($p < 0,05$), уровень ol.sCD54 не отличался от контроля, содержание sCD54 оставалось статистически значимо выше контроля в 2,5 раза. Уровень sCD50 в данной группе оказался статистически значимо ниже, чем у больных с пораженным опухолью эндометрием — в 1,8 раза, а с прорастанием аденокарциномы на половину толщины миометрия — в 1,5 раза.

Полученные результаты свидетельствуют, что повышение степени распространенности опухолевого процесса сопровождается значимым снижением уровня sCD50 на фоне неизмененного относительно показателей здоровых лиц содержания олигомерной фракции растворимых молекул CD54 и сохраняющегося повышения уровня суммарной фракции растворимых молекул CD54. Снижение сывороточного уровня молекул CD50, возможно, указывает на развитие более тяжелых нарушений функционирования иммунной системы у больных с прорастанием аденокарциномой 2/3 миометрия по сравнению с пациентками, имеющими меньшую распространенность опухолевого процесса и лучший прогноз.

Заключение. Изменения сывороточных уровней растворимых молекул CD50, олигомерной фракции растворимых молекул CD54, суммарной фракции растворимых молекул CD54 у больных злокачественной патологией шейки и тела матки взаимосвязаны с гистологическим типом строения заболевания, степенью дифференцировки и степенью инвазии опухоли в окружающие ткани. По мере нарастания степени агрессивности опухолевого процесса появляются и усиливаются разнонаправленные изменения содержания растворимых белков, мембранные формы которых относятся к группе антигенов адгезии. У пациентов с худшим прогнозом достоверно снижается содержание в сыворотке крови растворимых молекул CD50 и олигомерной фракции растворимых молекул CD54. Определение уровня этих белков в предоперационном периоде может использоваться в качестве дополнительного метода прогнозирования течения заболевания.

Финансирование исследования. Работа выполнена в рамках государственного задания №20.223.2014/К в сфере научной деятельности.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

- 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. 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.

2. Novikov V.V., Egorova N.I., Kurnikov G.Y., Evsegneeva I.V., Baryshnikov A.Y., Karaulov A.V. Serum levels of soluble HLA and IL-2R molecules in patients with urogenital chlamydia infection. *Adv Exp Med Biol* 2007; 601: 285–289, http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-72005-0_30.

3. 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. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2004; 1: 42–45.

4. Lebedev M.J., Egorova N.I., Sholkina M.N., Vilkov S.A., Baryshnikov A.J., Novikov V.V. 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>.

5. Evans B.J., McDowall A., Taylor P.C., Hogg N., Haskard D.O., Landis R.C. Shedding of lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) in a human inflammatory response. *Blood* 2006; 107(9): 3593–3599, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-09-3695>.

6. Новиков В.В., Гостюжова Е.А., Караулов А.В., Самойлова О.С., Бабаев А.А., Волкова С.А., Гришунина Н.Е., Новиков Д.В., Кокушков Д.В., Барышников А.Ю. Состояние пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при острых лейкозах. *Российский иммунологический журнал* 2009; 3(2(12)): 164–170. Novikov V.V., Gostuzhova E.A., Karaulov A.V., Samoylova O.S., Babaev A.A., Volkova S.A., Grishunina N.E., Novikov D.V., Kokushkov D.V., Baryshnikov A.Yu. The state of the pool of soluble forms of immune cells membrane antigens at acute leukemia. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* 2009; 3(2(12)): 164–170.

7. Кравченко Г.А., Новиков Д.В., Птицына Ю.С., Новиков В.В. Сывороточный уровень растворимых форм мембранных антигенов у носителей маркеров вирусного гепатита G. *Вопросы вирусологии* 2005; 50(5): 19–22. 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.

8. Roland C.L., Harken A.H., Sarr M.G., Barnett C.C. Jr. ICAM-1 expression determines malignant potential of cancer. *Surgery* 2007; 141(6): 705–707, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2007.01.016>.

9. Sheikh N.A., Jones L.A. CD54 is a surrogate marker of antigen presenting cell activation. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57(9): 1381–1390, <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-008-0474-9>.

10. Бабаев А.А., Князев Д.И., Кравченко Г.А., Манакова Э.А., Новиков Д.В., Пегов Р.Г., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Новиков В.В. Растворимые олигомеры молекул адгезии CD50 и CD18 в сыворотке крови человека. *Иммунология* 2011; 32(2): 69–71. Babaev A.A., Knyazev D.I., Kravchenko G.A., Manakova E.A., Novikova D.V.,

Pegov R.G., Baryshnikov A.Yu., Karaulov A.V., Novikov V.V. Soluble oligomers of CD50 and CD18 adhesion molecules in human sera. *Immunologiya* 2011; 32(2): 69–71.

11. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Кокушков Д.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких. *Иммунология* 2009; 30(1): 55–56. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Presnyakova N.B., Korolyova V.V., Kokushkov D.V., Karaulov A.V., Novikov V.V. Soluble ICAM-1 and ICAM-3 antigens in chronic obstructive pulmonary disease. *Immunologiya* 2009; 30(1): 55–56.

12. 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.

13. Mamaeva M.E., Novikov D.V., Alyasova A.V., Kopylova G.E., Khazov M.V., Karaulov A.V., Novikov V.V. The content of oligomeric and total fractions of soluble CD38 molecules in blood serum of patients with hysteromyoma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2014; 6(4): 140–144.

14. Пегов Р.Г., Алясова А.В., Новиков В.В. Растворимые антигены CD38 и CD50 при раке легкого. *Российский биотерапевтический журнал* 2006; 5(1): 9–10. Pegov R.G., Alyasova A.V., Novikov V.V. The soluble antigens CD38 and CD50 at lung cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2006; 5(1): 9–10.

15. Варшавская Л.В., Алясова А.В., Барышников А.Ю., Новиков В.В. Мембранная и растворимая формы CD50 (ICAM-3)-антигена при раке молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2004; 3(2): 17–18. Varshavskaya L.V., Alyasova A.V., Baryshnikov A.Yu., Novikov V.V. Membrane and soluble forms of CD50 (ICAM-3)-antigen at breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2004; 3(2): 17–18.

16. Gu X., Ma C., Yuan D., Song Y. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer: a systematic review. *Transl Lung Cancer Res* 2012; 1(1): 36–44, <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.08.01>.

17. Mantur M., Snarska J., Koper O., Dzieciot J., Płonski A., Lemancewicz D. Serum sICAM, sVCAM and sE-selectin levels in colorectal cancer patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2009; 47(4): 621–625, <http://dx.doi.org/10.2478/v10042-009-0077-0>.

18. Lawson C., Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep* 2009; 61(1): 22–32, [http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70004-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70004-0).

19. Korovushkina K.A., Babaev A.A., Kotelnickova T.V., Kontorshickova E.Yu., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu., Novikov V.V. Role of the soluble differentiated molecule structural and functional forms in differential diagnosis of the uterus myoma and endometrium cancer. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2010; 2: 53–57.