

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.14.-006.04-078.33-074

Новиков В.В., Мамаева М.Е., Алясова А.В., Хазов М.В., Касатова Е.С., Шумилова С.В., Караулов А.В.

## СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ СУММАРНОЙ И ОЛИГОМЕРНОЙ ФРАКЦИЙ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ CD38 ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ

<sup>1</sup>НИИ молекулярной биологии и регионарной экологии ННГУ им. Н.И. Лобачевского; <sup>2</sup>Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства; <sup>3</sup>кафедра онкологии последипломного образования Нижегородской медицинской академии; <sup>4</sup>кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова

*С помощью иммуноферментного анализа с использованием анти-CD38 моноклональных антител определено сывороточное содержание суммарной (sCD38) и олигомерной фракций растворимых молекул CD38 (ol.sCD38) у больных раком шейки матки (РШМ) и злокачественными новообразованиями тела матки (ЗНТМ). Показано 3–4-кратное повышение сывороточного уровня sCD38 как при РШМ, так и при ЗНТМ. Уровень ol.sCD38 у больных РШМ снижался, а у больных ЗНТМ повышался. Сывороточное содержание ol.sCD38 было повышено при аденокарциноме матки и железисто-плоскоклеточном раке. Содержание sCD38 повышалось при аденокарциноме матки, но снижалось при саркоме матки. Наиболее высокий уровень растворимых молекул CD38 обнаруживался у больных с высокодифференцированными опухолями и при инвазии в эндометрий, но не в миометрий. В целом, изменения в содержании растворимых молекул CD38 ассоциированы с особенностями опухолевого процесса, что указывает на их мониторинговое значение при злокачественных новообразованиях матки.*

**Ключевые слова:** олигомерная фракция растворимых молекул CD38; суммарная фракция растворимых молекул CD38; рак шейки матки; злокачественные опухоли тела матки.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(5): 32–36.

Novikov V.V.<sup>1</sup>, Mamaeva M.E.<sup>2</sup>, Aliasova A.V.<sup>3</sup>, Hazov M.V.<sup>2</sup>, Kasatova E.S.<sup>1</sup>, Shumilova S.V.<sup>1</sup>, Karaulov A.V.<sup>1,4</sup>

THE SERUM LEVEL OF TOTAL AND OLIGOMERIC FRACTIONS OF SOLUBLE MOLECULES CD38 UNDER MALIGNANT TUMORS OF CERVIX AND UTERINE BODY

<sup>1</sup>The research institute of molecular biology and regional ecology of the N.I. Lobachevskii Nizhniy Novgorod state university, Nizhniy Novgorod, Russia; <sup>2</sup>The Privolzhskiy okrug medical center of the Federal medical biological agency of Russia, Nizhniy Novgorod, Russia; <sup>3</sup>The Nizhniy Novgorod state medical academy, Nizhniy Novgorod, Russia; <sup>4</sup>The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

*The immune-enzyme analysis was applied using anti-CD38 monoclonal antibodies to detect serum content of total (sCD38) and oligomeric fractions of soluble molecules CD38 (ol.sCD38) in patients with cervix cancer and malignant neoplasms of uterine body. The three- and four-fold increasing of serum level of sCD38 is demonstrated both under cervix cancer and malignant neoplasms of uterine body. The level of ol.sCD38 decreased in patients with cervix cancer and increased in case of patients with malignant neoplasms of uterine body. The serum content of ol.sCD38 was increased under adenocarcinoma of uterus and glandular epidermoid cancer. The content of sCD38 increased under adenocarcinoma of uterus but decreased under sarcoma of uterus. The highest level of soluble molecules of CD38 was established in patients with highly differentiated tumors and under invasion into endometrium but not into miometrium. On the whole, alterations in content of soluble molecules CD38 are associated with characteristics of tumor process that indicates at their monitoring significance under malignant neoplasms of uterus.*

**Key words:** oligomeric fractions of soluble molecules CD38; total fraction of soluble molecules CD38; cervix cancer; malignant tumor of body of uterus

**Citation:** Klinicheskaja Laboratornaia diagnostika. 2015; 60(5): 32–36.

**Введение.** Дифференцировочная молекула CD38 существует в двух формах – мембранной и растворимой. Она представляет собой мультифункциональный гликопротеин, который в мембранной форме представлен на активированных клетках иммунной системы (Т и В-лимфоциты, моноциты) и других клетках. Обе формы молекулы участвуют в механизмах адгезии клеток и обладают ферментативной активностью, связанной с образованием циклической АДФ-рибозы. Как мембранная, так и растворимая формы могут находиться в мономерной и олигомерной (димерной, тетрамерной) формах. Мономерная молекула CD38 в мембранной

форме в большей степени выполняет функции сигнальной структуры, участвуя в межклеточных взаимодействиях, а в растворимой их блокирует. Олигомерная форма CD38 в большей степени проявляет ферментативную активность [5, 8, 12–15, 18]. Источником растворимой формы молекулы CD38 могут служить активированные лимфоциты и моноциты/макрофаги [8, 17, 18].

Растворимые молекулы CD38 присутствуют в большинстве биологических жидкостей в норме. Их содержание в крови меняется при ряде заболеваний. Обнаружены высокие концентрации растворимых молекул CD38 в крови больных вирусными гепатитами А, В, С, D, G, у ВИЧ-инфицированных лиц [1, 4, 10, 11]. Повышение содержания суммарной фракции растворимых молекул

Для корреспонденции:

Караулов Александр Викторович, drkaraulov@mail.ru

Таблица 1

**Сывороточное содержание растворимых молекул CD38 при разных видах гинекологической патологии**

Локализация опухоли	ol.sCD38, Е/мл	sCD38, Е/мл
РШМ ( $n = 18$ )	209,0 ± 37,34*	819,3 ± 90,72*
ЗНТМ ( $n = 65$ )	320,2 ± 43,52*,**	608,2 ± 51,21*
Норма ( $n = 45$ )	257,2 ± 14,83	203,6 ± 14,54

Примечание.\* – статистически значимые различия с нормой,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия с больными РШМ,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Сывороточное содержание растворимых молекул CD38 при разных видах гинекологической патологии**

Гистологический тип строения опухоли	ol.sCD38, Е/мл	sCD38, Е/мл
Аденокарцинома ( $n = 50$ )	421,92 ± 65,20*	468,34 ± 76,16*
Железисто-плоскоклеточный рак ( $n = 4$ )	329,5 ± 15,5*,**	207,0 ± 2,0**
Саркома матки ( $n = 6$ )	233,0 ± 42,0**	117,2 ± 4,81*,**
Норма ( $n = 45$ )	257,2 ± 14,83	203,6 ± 14,54

Примечание.\* – статистически значимые различия с нормой,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия с больными аденокарциномой,  $p < 0,05$ .

CD38 происходит при лимфогранулематозе, остром миелолейкозе, раке молочной железы, острых лейкозах. При хроническом миелолейкозе и мелкоклеточном раке легкого, напротив, повышается уровень олигомерной фракции растворимых молекул CD38. Немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, термические ожоги сопровождаются снижением сывороточного уровня олигомерной фракции растворимых молекул CD38 [6, 8, 9, 16]. При раке молочной железы эффективная полихимиотерапия быстро приводит к нормализации повышенного уровня суммарной фракции растворимых молекул CD38 в сыворотке крови, что можно рассматривать в качестве прогностического теста [5].

Цель исследования – анализ сывороточного содержания олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 у больных раком шейки и злокачественными опухолями тела матки.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 83 больных с патологией шейки и тела матки в возрасте 31–79 лет (медиана 52 года). У 18 из них был диагностирован рак шейки матки (РШМ), у 65 – злокачественные новообразования тела матки (ЗНТМ). Диагноз во всех случаях был подтвержден гистологически. У всех больных РШМ был выявлен плоскоклеточный рак шейки матки. У 50 больных ЗНТМ выявлена аденокарцинома. У 4 пациенток диагностирован железисто-плоскоклеточный рак, у 6 – саркома тела матки. Высокодифференцированная опухоль зарегистрирована у 32 больных, умереннодифференцированная – у 19, низкодифференцированная – у 14 пациенток. Проведенное лечение зависело от стадии заболевания, гистологического типа строения опухоли и включало различные виды оперативных вмешательств, преимущественно экстирпацию матки с придатками – 77 человек или экстирпацию матки – 6 больных. Контрольная группа была представлена 45 женщинами, не страдающими гинекологической патологией, сопоставимыми по возрасту с обследованными больными.

Кровь для анализа брали до начала лечения и через 8–10 дней после хирургического вмешательства. Для определения уровня растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови применяли двухсайтовый иммуноферментный метод. Содержание суммарной фракции растворимых молекул CD38 определяли с использованием поликлональных антител против 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 [3, 16]. Учет результатов проводили при длине волны 405 нм спектрофотометрически с использованием фотометра Multiscan. Полученные результаты выражали в условных единицах (Е/мл). Для обработки результатов исследования использовали пакет статистических программ STATISTICA 6.0.

**Результаты и обсуждение.** При РШМ и ЗНТМ развитие патологического процесса сопровождалось изменением олигомерной фракции растворимых молекул CD38 (ol.sCD38) и суммарной фракции растворимых молекул CD38 (sCD38). У больных РШМ содержание sCD38 достоверно превышало норму в 4 раза. В случаях ЗНТМ содержание молекул sCD38 увеличивалось в 2,9

раза по сравнению с нормой и было в 1,3 раза ниже, чем у больных РШМ (табл. 1). У больных РШМ, напротив, содержание ol.sCD38 было статистически достоверно ниже в сравнении с нормой и больными ЗНТМ. Индивидуальный анализ содержания ol.sCD38 у больных РШМ выявил его уменьшение ниже нормы в 3/4 случаев. Развитие ЗНТМ сопровождалось достоверным возрастанием уровня ol.sCD38 по сравнению с нормой в 1,2 раза. Представленные данные демонстрируют разнонаправленность изменений ol.sCD38 и sCD38 при РШМ в отличие от ЗНТМ.

Проанализированы изменения в содержании тестированных показателей в сыворотке крови больных ЗНТМ при различных типах гистологического строения опухоли (табл. 2). Развитие аденокарциномы тела матки приводило к возрастанию уровня как ol.sCD38, так и sCD38. В случаях железисто-плоскоклеточного рака, имеющего более неблагоприятное клиническое течение по сравнению с аденокарциномой, содержание ol.sCD38 в 1,4 раза превышало норму, а содержание sCD38 достоверно не отличалось от нормы. Уровень ol.sCD38 и sCD38 был статистически достоверно ниже, чем у больных аденокарциномой (в 1,3 и 2,3 раза соответственно). Отмечалась разнонаправленность изменений олигомерной фракции растворимых молекул CD38 и суммарной фракции растворимых молекул CD38, проявляющаяся возрастанием уровня ol.sCD38 на фоне отсутствия повышения уровня sCD38. При саркомах матки, характеризующихся наибольшей агрессивностью течения и крайне неблагоприятным прогнозом, сывороточный уровень молекул ol.sCD38 не отличался от нормы, а уровень sCD38 был снижен в сравнении с нормой в 1,7 раза.

Исследован уровень молекул ol.sCD38 и sCD38 в сыворотке крови больных при разной степени дифференцировки опухоли. Наиболее выражены были изменения в уровне тестируемых молекул у пациенток с высокодифференцированными опухолями, у которых уровень

Таблица 3

**Содержание растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных при разной степени дифференцировки опухоли**

Степень дифференцировки опухоли	ol.sCD38, Е/мл	sCD38, Е/мл
Высокая (n=32)	531,0 ± 84,8*	744,8 ± 106,0*
Умеренная (n=19)	302,5 ± 27,23*,**	310,15 ± 47,39*,**
Низкая (n=14)	144,1 ± 18,3*,**	221,2 ± 31,2**
Норма (n=45)	257,2 ± 14,83	203,6 ± 14,54

Примечание. \* – статистически значимые различия с нормой,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия с показателями больных высокодифференцированными опухолями,  $p < 0,05$ .

Таблица 4

**Сывороточный уровень растворимых молекул CD38 в крови больных с различной степенью инвазии ЗНТМ в окружающие ткани**

	ol.sCD38, Е/мл	sCD38, Е/мл
Только эндометрий (n = 21)	435,84 ± 99,41*	410,44 ± 89,02*
1/2 миометрия (n = 22)	318,81 ± 41,54	366,73 ± 95,62*
2/3 миометрия (n=22)	239,50 ± 16,44*,***	203,50 ± 10,97**
Норма (n = 45)	257,2 ± 14,83	203,6 ± 14,54

Примечание. \* – статистически значимые различия с нормой,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия с поражением только эндометрия,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – статистически значимые различия с поражением 1/2 миометрия,  $p < 0,05$ .

ol.sCD38 статистически достоверно возрастал в 2,1 раза, а содержание sCD38 антигена – в 3,7 раза (табл. 3). При наличии умереннодифференцированных опухолей содержание молекул ol.sCD38 и sCD38 также превышало норму, хотя и было статистически значимо ниже, чем у больных с высокодифференцированными опухолями (в 1,8 и 2,4 раза соответственно). В сыворотке крови больных низкодифференцированными аденокарциномами выявлено снижение в сравнении с нормой уровня молекул ol.sCD38 в 1,8 раза при отсутствии изменений в сывороточном содержании молекул sCD38.

Определено содержание молекул ol.sCD38 и CD38 в сыворотке крови больных при разной глубине инвазии опухоли. У женщин, имевших только поражение эндометрия, уровень ol.sCD38 достоверно превышал норму в 1,7 раза (табл. 4), а содержание sCD38 – в 2 раза ( $p < 0,05$ ). У пациенток, имеющих опухоль, инфильтрирующую 1/2 эндометрия, содержание ol.sCD38 не отличалось от нормы, а уровень sCD38 антигена превышал значение в контрольной группе в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

В случаях прорастания опухолью 2/3 миометрия со-

держание ol.sCD38 и sCD38 не отличалось от нормы, но было достоверно ниже, чем у женщин, имевших инфильтрацию опухолью 1/2 миометрия (в 1,3 и 1,8 раза соответственно). Кроме того, содержание олигомерной фракции растворимых молекул CD38 в этой группе было достоверно ниже (в 1,8 раза), чем у лиц с локализацией опухоли только в миометрии.

Выполнение оперативного вмешательства не оказывало значимого влияния на содержание молекул ol.sCD38 и sCD38 (табл. 4). Исключение составил уровень sCD38 у больных РШМ, который достоверно снижался по сравнению с нормой.

Представленные данные свидетельствуют о том, что развитие РШМ сопровождается более значимыми изменениями концентрации олигомерной фракции растворимых молекул CD38 и выраженным дисбалансом фракций этого белка по сравнению с соответствующими показателями у пациенток, страдающих злокачественными опухолями тела матки, у которых изменения ol.sCD38 и sCD38 носили чаще всего однонаправленный характер.

Известно, что смещение баланса между отдельными фракциями растворимых дифференцировочных молекул может привести к нарушению в организме гомеостатического равновесия и модуляции иммунного ответа [8]. Выявленная картина изменений в содержании фракций растворимых молекул CD38 согласуется с особенностями клинической картины РШМ, характеризующегося более неблагоприятным течением, чем опухоли тела матки. Чем выше агрессивность заболевания и хуже прогноз, тем выраженнее разнонаправленность изменений олигомерной фракции растворимых молекул CD38 и суммарной фракции растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных.

Многokратное увеличение сывороточного содержания суммарной фракции молекул sCD38 при РШМ на фоне снижения уровня олигомерной фракции свидетельствует о том, что повышение уровня sCD38 происходит за счет мономерных молекул CD38. Такой же вывод можно сделать в отношении характера их взаимоотношений при злокачественных опухолях тела матки, поскольку трехкратное повышение уровня суммарной фракции происходит при увеличении содержания олигомерного CD38 лишь в 1,2 раза. Известно, что, находясь в мономерной форме на мембране, молекула CD38 в большей степени проявляет функцию трансмембранной сигнал-передающей молекулы, участвующей в осуществлении межклеточных адгезионных контактов. Напротив, олигомерная (димерная) форма несет функцию эктоэнзима, обладающего АДФ-рибозилциклазной активностью [12, 14, 15, 18]. Увеличение уровня суммарной фракции растворимых молекул CD38 за счет нарастания уровня мономерных

Таблица 5

**Сывороточный уровень олигомерной и суммарной фракции растворимых молекул CD38 до и после хирургического лечения**

Группа	ol.sCD38, Е/мл		sCD38, Е/мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Больные РШМ (n = 18)	209,0 ± 37,34*	181,75 ± 16,51*	819,3 ± 90,72*	353,66 ± 49,07*,**
Больные ЗНТМ (n = 65)	320,2 ± 43,52*	403,51 ± 68,07*	608,2 ± 51,21*	441,53 ± 74,40*
Здоровые лица (n = 45)	257,2 ± 14,83		203,6 ± 14,54	

Примечание. \* – статистически значимые различия с нормой,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия с показателем до начала лечения,  $p < 0,05$ .

форм этого белка свидетельствует о повышении частоты адгезионных контактов клеток иммунной системы, следствием чего является сход белка с мембраны мигрирующих в опухолевый очаг клеток иммунной системы за счет протеолитического шеддинга. Сходный характер изменения сывороточного содержания растворимых молекул CD38 был обнаружен нами ранее при раке молочной железы. При повышении уровня суммарной фракции молекул CD38 от стадии к стадии заболевания понижался уровень олигомерной фракции растворимых молекул CD38. В случае проведения успешной полихимиотерапии происходила быстрая нормализация уровня растворимых молекул CD38, что можно рассматривать как фактор прогноза успешности лечения [5].

Важным фактором прогноза ЗНТМ является степень их инвазии. Известно, что глубина инвазии опухоли в миометрий – достоверный показатель злокачественности опухоли [2], который связан со степенью дифференцировки новообразования и должен учитываться при планировании противоопухолевого лечения пациентки. Проведенные исследования показали, что в группе больных, имеющих наибольшую степень инвазии опухоли в миометрий, уровень суммарной фракции растворимых молекул CD38 соответствует норме. Чем меньше степень инвазии опухоли, тем выше уровень суммарной фракции растворимых молекул CD38. Вероятно, это связано с активностью иммунологических реакций в ответ на индивидуальные особенности развития опухоли.

Анализ сывороточного уровня растворимых молекул CD38 у больных с опухолями разной степени дифференцировки продемонстрировал сходную картину. Больные с низкодифференцированными опухолями, обладающими наибольшей степенью злокачественности, имели в среднем нормальный уровень как суммарной, так и олигомерной фракции растворимых молекул CD38. Наличие высокодифференцированных опухолей сопровождалось наиболее высоким уровнем, а наличие умереннодифференцированных – промежуточным уровнем растворимых молекул, приближающимся к норме.

Подобный результат обнаружился при тестировании сывороточного содержания фракций растворимых молекул CD38 у больных с разным типом гистологического строения опухоли. При аденокарциноме сывороточный уровень как суммарной, так и олигомерной фракции был выше, чем при других исследованных гистологических типах строения опухоли. Имеющий более неблагоприятное клиническое течение по сравнению с аденокарциномой железисто-плоскоклеточный рак сопровождался нормальным уровнем суммарной фракции растворимых молекул CD38 и менее высоким уровнем олигомерной фракции CD38. При саркоме матки, характеризующейся наибольшей агрессивностью течения и крайне неблагоприятным прогнозом, отмечались снижение почти в 2 раза сывороточного уровня суммарной фракции растворимых молекул CD38 и нормальный уровень олигомерной фракции данного белка.

Таким образом, изменения в содержании олигомерной фракции растворимых молекул CD38 и суммарной фракции растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных РШМ и ЗНТМ ассоциированы с особенностями опухолевого процесса, что указывает на мониторинговое значение сывороточного содержания растворимых молекул CD38 при злокачественных новообразованиях матки.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки РФ и ННГУ им. Н.И. Лобачевского (соглашение № 02.В.49.21.0003 от 27.08.2013).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкая Т.В., Масалова О.В., Шкурко Т.В., Евсегнеева И.В., Птицына Ю.С., Кравченко Г.А. и др. Растворимые формы дифференцировочных антигенов в образцах сыворотки крови больных гепатитом С. *Медицинская иммунология*. 2005; 7(1): 33–40.
2. Клиническая онкогинекология, ред. Ф.Д. Дасаи, У.Т. Кристан. М.: *Практическая медицина*. 2012. Т. 2, 324 с.
3. 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 от 05.12.2002.
4. 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.
5. 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.
6. Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально-значимых заболеваниях. Сообщение I. Основные понятия и их изменения при сифилисе. *Российский биотерапевтический журнал*. 2005; 4(2): 100–5.
7. Новиков В.В., Гостюжова Е.А., Караулов А.В., Самойлова О.С., Бабаев А.А., Волкова С.А. и др. Состояние пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при острых лейкозах. *Российский иммунологический журнал*. 2009; 3(2): 164–70.
8. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. *Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы*. Москва, Изд-во МИА. 2008.
9. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., Кравченко Г.А., Бабаев А.А., Гостюжова Е.А. Особенности структурного состояния пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы. *Молекулярная медицина*. 2009; 4: 27–33.
10. 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): 75–6.
11. Птицына Ю.С., Лебедев М.Ю., Королева В.Б., Пугина А.С., Борнякова И.А., Крыжанова М.А. и др. Различия в содержании сывороточной формы CD38 антигена при иммунных нарушениях разной этиологии. *Медицинская иммунология*. 1999; 1(3–4): 82–2.
12. Chini E.N. CD38 as a regulator of cellular NAD: A novel potential pharmacological target for metabolic conditions. *Curr. Pharm. Design*. 2009; 15: 57–63.
13. Deaglio S., Malavasi F. The CD38/CD157 mammalian gene family: an evolutionary paradigm for other leukocyte surface enzymes. *Blood*. 2003; 107: 2392–9.
14. Deaglio S., Aydin S., Vaisitti T., Bergui L., Malavasi F. CD38 at the junction between prognostic marker and therapeutic target. *Trends Mol. Med*. 2008; 14: 210–8.
15. Hara-Yokoyama M., Kukimoto-Niino M., Terasawa K., Harumiya S., Podyma-Inoue KA, Hino N. et al. Tetrameric interaction of the ectoenzyme CD38 on the cell surface enables its catalytic and raft-association activities. *Structure*. 2012; 20: 1585–95.
16. Lebedev M.Ju., Egorova N.I., Sholkina M.N., Vilkov S.A., Baryshnikov A.J., Novikov V.V. Serum of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients. *Burns*. 2004; 30(6): 552–6.
17. Lee C.U., Song E.K., Yoo C.H., Kwak Y.K., Han M.K. Lipopoly-

saccharide induces CD38 expression and solubilization in J774 macrophage cells. *Molecules and Cells*. 2012; 34: 573–6.

18. Malavasi F., Deaglio S., Funaro A., Ferrero E., Horenstein A.L., Ortolan E. et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *J. Physiol.* 2008; 88: 841–86.

## REFERENCES

1. Vishnevskaya T.V., Masalova O.V., Shkurko T.V., Evsegneeva I.V., Ptitsyna Yu.S., Kravchenko G.A. et al. Soluble forms the differentiation antigens in samples of serum blood of patients with hepatitis C. *Meditsinskaya Immunologia*. 2005; 7(1): 33–40. (in Russian)
2. Disai F.D., Kristman U.T., eds. Clinical Oncogynecology. Ed Moscow: *Prakticheskaya meditsina*. 2012; vol. 2. (in Russian)
3. Egorova N.I., Novikov V.V., Kurnikov G.Yu. *Way of determination of a soluble form of CD38 antigen dimer of in human serum blood*. Patent FR N 2261445, 2002. (in Russian)
4. Kravchenko G.A., Novikov D.V., Ptitsyna Yu.S., Novikov V.V. Serum level of soluble forms of membrane antigens in carriers of virus hepatitis G markers. *Voprosy Virusologii*. 2005; 50(5): 19–22. (in Russian)
5. Novikov V.V., Alyasova A.V., Utkin O.V., Lyutina E.V., Novikov D.V., Varshavskaya L.V. et al. Soluble CD38 and CD95 antigens at breast cancer. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2005; 4(3): 46–51. (in Russian)
6. Novikov V.V., Evsegneeva V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu. Soluble forms of immune system cells membrane antigens at social significant infections. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2005; 4(2): 100–5. (in Russian)
7. Novikov V.V., Gostyuzhova E.A., Karaulov A.V., Samoylova O.S., Babaev A.A., Volkova S.A. et al. Condition of a pool of soluble forms of membrane antigens of immune system cells at acute leukoses. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*. 2009; 3(2): 164–70. (in Russian)
8. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu. *Soluble Forms of Immune System Cells Membrane Antigens*. Moscow: Izdatel'stvo MIA; 2008. (in Russian)
9. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu., Kravchenko G.A., Babaev A.A., Gostyuzhova E.A. Features of a structural condition of a soluble forms of immune system cells membrane antigens pool. *Molekulyarnaya Meditsina*. 1009; 4: 27–33. (in Russian)
10. Ptitsyna Yu.S., Bornyakova I.A., Novikov V.V. The level of soluble form CD38 antigen in blood serum of patients with hepatitis B and C. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproctologii*. 1999; 9(1): 75–6. (in Russian)
11. Ptitsyna Yu.S., Lebedev M.Yu., Koroleova V.V., Pugina A.S., Borniakova I.A., Krizhanova M.A. et al. Differences in the level of serum CD38 antigen at immune disbalance of various aetiology. *Meditsinskaya Immunologia*. 1999; 1(3–4): 82. (in Russian)
12. Chini E.N. CD38 as a regulator of cellular NAD: A novel potential pharmacological target for metabolic conditions. *Cur. Pharm. Design*. 2009; 15: 57–63.
13. Deaglio S., Malavasi F. The CD38/CD157 mammalian gene family: an evolutionary paradigm for other leukocyte surface enzymes. *Blood*. 2003; 107: 2392–9.
14. Deaglio S., Aydin S., Vaisitti T., Bergui L., Malavasi F. CD38 at the junction between prognostic marker and therapeutic target. *Trends Mol. Med*. 2008; 14: 210–8.
15. Hara-Yokoyama M., Kukimoto-Niino M., Terasawa K., Harumiya S, Podyma-Inoue KA, Hino N. et al. Tetrameric interaction of the ectoenzyme CD38 on the cell surface enables its catalytic and raft-association activities. *Structure*. 2012; 20: 1585–95.
16. Lebedev M.Ju., Egorova N.I., Sholkina M.N., Vilkov S.A., Baryshnikov A.J., Novikov V.V. Serum of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients. *Burns*. 2004; 30(6): 552–6.
17. Lee C.U., Song E.K., Yoo C.H., Kwak Y.K., Han M.K. Lipopoly-saccharide induces CD38 expression and solubilization in J774 macrophage cells. *Molecules and Cells*. 2012; 34: 573–6.
18. Malavasi F., Deaglio S., Funaro A., Ferrero E., Horenstein A.L., Ortolan E. et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *J. Physiol.* 2008; 88: 841–86.

Поступила 21.10.14  
Received 21.10.14

## Уважаемые читатели!

На сайте Научной Электронной Библиотеки **www.elibrary.ru**  
открыта подписка на электронную версию нашего журнала  
и других журналов издательства «Медицина».

Также Вы можете оформить подписку на архивные номера или на  
отдельную заинтересовавшую Вас статью из любого  
номера журнала, начиная с 2012 года.