

АНТИТЕЛА К ФАКТОРУ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ HLDF У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Аутеншлюс А.И.¹, Соснина А.В.¹, Михайлова Е.С.¹,
Лыков А.П.¹, Туманов Ю.В.¹, Даниленко Е.Д.¹,
Самуков В.С.¹, Костанян И.А.², Морозов Д.В.³,
Черенкова М.М.³, Хван Л.А.³, Вараксин Н.А.⁴

¹НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск

²Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

³МУЗ Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск

⁴ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область

Резюме. У больных раком желудка в сыворотке крови повышены уровни IgG₄-антител к HLDF (Human Leukemia Differentiation Factor) по сравнению со здоровыми лицами, а у больных колоректальным раком – уровни IgA-антител к HLDF по сравнению с больными раком желудка и понижены уровни IgG₁-антител к HLDF по сравнению со здоровыми лицами. Выявлены прямая корреляционная связь между содержанием высокодифференцированных клеток в опухоли и уровнями IgM-антител к HLDF у больных раком желудочно-кишечного тракта и обратная – между содержанием низкодифференцированных клеток в опухоли и уровнем IgG₂-антител к HLDF у больных раком желудка и уровнем IgG₃-антител к HLDF у больных колоректальным раком.

Ключевые слова: HLDF, аутоантитела, цитокины, рак желудочно-кишечного тракта.

Autenshlus A.I., Sosnina A.V., Mikhailova E.S., Lykov A.P., Tumanov Yu.V., Danilanko E.D., Samukov V.S., Kostanyan I.A., Morozov D.V., Cherenkova M.M., Thvan L.A., Varaksin N.A.

ANTIBODIES TO LEUKEMIA DIFFERENTIATION FACTOR (HLDF) IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER

Abstract. Patients with gastric cancer exhibit higher levels of IgG₄-antibodies to human leukemia differentiation factor (HLDF), as compared with healthy individuals, whereas, in patients with colorectal cancer, one may detect high levels of IgA anti-HDLF antibodies, along with lower levels of IgG₁ class antibodies against HLDF than in control group. Among patients with gastrointestinal cancer, a positive correlation is revealed between contents of highly differentiated cells in the tumor, and IgM antibodies to HDLF. Meanwhile, a reverse relationship is noted between low differentiation of tumor cells and levels of IgG₂ antibodies to HDLF in gastric cancer patients, or IgG₃ antibodies to HDLF in patients with colorectal cancer. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 1-2, pp 49-56)

Keywords: HDLF, autoantibodies, cytokines, gastrointestinal cancer.

Адрес для переписки:

Аутеншлюс Александр Исаевич,
НИИ МББ СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: (383) 256-07-33.
E-mail: serna49@mail.ru

Введение

HLDF (Human Leukemia Differentiation Factor), представляющий собой гликозилированный белок с молекулярной массой 8,2 кДа, был выделен из культуральной среды клеток HL-60 промиелоцитарного лейкоза человека группой

сотрудников Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Этот гликопротеин обладал способностью вызывать дифференцировку исходной клеточной линии по гранулоцитарному пути [8]. Было обнаружено его антипролиферативное действие и участие в процессах апоптоза [6, 7, 9]. Дальнейшие исследования показали, что как в норме, так и при патологии определяются те или иные уровни не только самого HLDF, но и аутоантител к нему [5, 11].

Таким образом, сведения о функциональных особенностях HLDF обусловили цель настоящей работы, заключающуюся в изучении классов и субклассов антител к HLDF у больных раком желудочно-кишечного тракта, взаимосвязи их уровней с содержанием медиаторов воспаления, с показателями реакции мононуклеарных клеток на опухолеассоциированные антигены и с патогистологическими параметрами опухолей.

Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая кровь и резецированные опухоли 32 больных раком (аденокарциномы) желудочно-кишечного тракта (РЖКТ) – 1 группа и 9 больных с неонкологической патологией желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и язвенная болезнь желудка) – 2 группа. Больные РЖКТ были разделены на 1а группу, в которую вошли 17 больных раком желудка (РЖ) и 1б группу, в которую вошли 15 больных раком толстого кишечника и прямой кишки (КР). 18 здоровых лиц (без злокачественных новообразований в анамнезе и без обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний) составили контрольную, 3 группу.

Аутоантитела классов А, М, G и субклассов G₁, G₂, G₃, G₄ к синтетическому HLDF в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа по технологии, разработанной в лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. Использовали моноклональные антитела, меченные пероксидазой хрена, производства ООО «Полигност», Санкт-Петербург. Уровни антител определяли по коэффициенту (К), который представлял собой отношение оптической плотности продукта реакции опытной сыворотки к оптической плотности продукта реакции контрольной сыворотки, последняя представляла собой лабораторный пул образцов здоровых лиц. К выражали в условных единицах.

Содержание TNF α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IFN α и IFN γ в сы-

воротке крови больных и здоровых лиц определяли с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест».

Содержание CD8⁺ лимфоцитов определяли методом непрямой иммуофлюоресценции. Оценку реакции мононуклеарных клеток на опухолеассоциированные антигены проводили по изменению относительного содержания CD8⁺ лимфоцитов после инкубации мононуклеаров с опухолеассоциированными антигенами *in vitro* по сравнению с контрольной пробой: изотонический раствор хлорида натрия. В качестве опухолеассоциированных антигенов использовали фетальные протеины в изотоническом растворе хлорида натрия, содержащие раково-эмбриональный антиген – 84 МЕ/мл, хорионический гонадотропин человека – 170 МЕ/мл, нейронспецифическую енолазу – 1,35 МЕ/мл, углеводные антигены – CA-19-9 – 144 МЕ/мл и CA 125 – 512 МЕ/мл, альфафетопротеин – 172 МЕ/мл и микроглобулин человека – 4 МЕ/мл. Позитивной считалась реакция, при которой относительное содержание CD8⁺ лимфоцитов повышалось после инкубации мононуклеаров с опухолеассоциированными антигенами на 15% и более по сравнению с соответствующей контрольной пробой. Во всех остальных случаях реакция считалась негативной [1, 2].

Патогистологическую картину опухоли характеризовали в баллах согласно разработанной нами системе оценки патогистологических параметров [4] по следующим показателям: количество опухолевых клеток в сосудах, инфильтрация опухоли лимфоцитами, инфильтрация опухоли макрофагами, количество митозов и патологических митозов в поле зрения, относительное содержание в опухоли (%) высокодифференцированных (ВД), умереннодифференцированных (УД) и низкодифференцированных (НД) клеток, вариант гистологической дифференцировки опухоли, глубина инвазии, степень васкуляризации, метастазы в регионарные лимфоузлы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрического анализа в связи с ненормальным распределением значений изученных показателей (тест Колмогорова–Смирнова). Результаты в таблицах представлены в виде Me (L-H), где Me – медиана, L – нижний квартиль, H – верхний квартиль. Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6.0. В таблицах представлены только достоверно различающиеся значения показателей.

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ АНТИТЕЛ К HLDF В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Исследуемые группы	Уровни антител к HLDF (К) Me (L-H)			
	IgG	IgG ₁	IgG ₄	IgA
1. Больные РЖКТ, n = 32 1а. РЖ, n = 17 1б. КР, n = 15	1,07 (0,81-1,43) p ₁₋₂ = 0,006	н/д	1,61 (1,09-3,46) p ₁₋₃ = 0,026	н/д
	н/д	н/д	2,04 (1,22-3,96) p _{1а-2} = 0,006	0,95 (0,61-1,26) p _{1а-1б} = 0,044
	н/д	0,77 (0,67-1,00) p _{1б-3} = 0,017	н/д	1,43 (1,24-1,48)
2. Больные с неонкологической патологией желудочно-кишечного тракта, n = 9	1,56 (1,37-1,84) p ₂₋₃ = 0,014	н/д	1,09 (0,63-1,42)	н/д
3. Контрольная группа, n = 18	1,07 (0,84-1,38)	1,22 (0,97-1,67)	1,09 (0,57-1,51) p _{3-1а} = 0,017	0,92 (0,73-1,55)

Примечания. Н/д означает отсутствие достоверных различий при сравнении показателей в исследованных группах.

Результаты

Изучение уровней антител к HLDF в сыворотке крови больных и здоровых лиц позволили выявить достоверные различия по ряду показателей (табл. 1).

У больных РЖКТ определялись достоверно более высокие уровни IgG₄ только по сравнению с контрольной группой, а у больных с неонкологической патологией – достоверно более высокие уровни IgG как по сравнению с больными РЖКТ, так и здоровыми лицами. У больных КР уровни IgA-антител к HLDF были достоверно более высокими по сравнению с больными РЖ. У последних уровни IgG₄-антител к HLDF были достоверно более высокими по сравнению

с 2 и 3 группами. Больные КР характеризовались низким уровнем IgG₁-антител к HLDF.

При анализе уровней антител к HLDF с учетом характера реакции мононуклеаров на опухлеассоциированные антигены были получены следующие результаты (табл. 2): у больных РЖКТ с позитивной реакцией уровни IgG₃-антител к HLDF были достоверно более высокими по сравнению с больными с негативной реакцией и по сравнению с показателями контрольной группы, а уровни IgG₄-антител к HLDF были достоверно более высокими только по сравнению с контролем. У больных с негативной реакцией уровни IgG₁-антител к HLDF были более низкие по сравнению со здоровыми.

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ АНТИТЕЛ К HLDF У БОЛЬНЫХ РЖКТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА РЕАКЦИИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК НА ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ АНТИГЕНЫ

Исследуемые группы	Уровни антител к HLDF (К) Me (L-H)		
	IgG ₁	IgG ₃	IgG ₄
1. Больные РЖКТ: с позитивной реакцией, n = 8 с негативной реакцией, n = 24	н/д*	1,60 (1,38-3,58) p _{п-н} ** = 0,040	2,22 (1,61-3,96) p _{п-3} = 0,001
	0,90 (0,67-1,15) p _{н-3} = 0,030	1,15 (0,80-1,50)	н/д
3. Контрольная группа, n = 18	1,22 (0,97-1,67)	1,11 (0,88-1,39) p _{3-п} = 0,019	1,09 (0,57-1,51)

Примечание. * – н/д означает отсутствие достоверных различий при сравнении показателей в исследованных группах;
** – п-н означает: п – показатели группы больных с позитивной реакцией, н – показатели группы больных с негативной реакцией.

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К HLDF И СОДЕРЖАНИЕМ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Уровни антител к HLDF (К)		Цитокины (пг/мл)					
		TNF α	IL-6	IL-8	IFN α	IL-17	IL-1Ra
IgG	r		-0,367	-0,344			
	p		0,023	0,028			
IgG ₂	r	-0,368					0,373
	p	0,032					0,035
IgG ₄	r		0,491		-0,408		
	p		0,004		0,015		
IgA	r					0,615	
	p					0,0001	

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

ТАБЛИЦА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К HLDF И СОДЕРЖАНИЕМ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Уровни антител к HLDF (К)		Цитокины (пг/мл)			
		TNF α	IL-6	IL-17	IL-1Ra
IgG	r	-0,378	-0,355		
	p	0,033	0,049		
IgG ₂	r				0,485
	p				0,014
IgG ₄	r		0,448		
	p		0,032		
IgA	r		0,476	0,567	
	p		0,019	0,003	

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

ТАБЛИЦА 5. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К HLDF У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Патогистологические параметры (баллы)		Уровни антител к HLDF (К)		
		IgG1	IgG4	IgM
Инфильтрация опухоли лимфоцитами	r		0,632	
	p		0,002	
Инфильтрация опухоли макрофагами	r	-0,423		
	p	0,044		
Относительное содержание ВД клеток в опухоли	r			0,369
	p			0,045
Глубина инвазии	r		-0,582	
	p		0,006	

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Изучение сопряженности уровней антител к HLDF с содержанием медиаторов воспаления в сыворотке крови всех пациентов, включая больных и здоровых, позволило выявить достоверные прямые и обратные корреляционные свя-

зи между уровнями антител к HLDF и содержанием ряда цитокинов (табл. 3).

Прямые корреляционные связи отмечались между уровнем IgA-антител к HLDF и содержанием IL-17, между уровнем IgG₂-антител

ТАБЛИЦА 6. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К HLDF У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Патогистологические параметры (баллы)		Уровни антител к HLDF (К)	
		IgG2	IgA
Количество опухолевых клеток в сосудах	r	-0,658	
	p	0,039	
Инфильтрация опухоли макрофагами	r		0,646
	p		0,044
Количество митозов	r		0,640
	p		0,046
Относительное содержание НД клеток в опухоли	r	-0,853	
	p	0,002	
Степень васкуляризации	r	0,711	
	p	0,02	

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

к HLDF и содержанием IL-1Ra, между уровнем IgG₄-антител к HLDF и содержанием IL-6. Обратные корреляционные связи были выявлены между уровнем IgG-антител к HLDF и содержанием IL-6 и IL-8, между уровнем IgG₂-антител к HLDF и содержанием TNFα, между уровнем IgG₄-антител к HLDF и содержанием IFNα.

Что же касается изучения взаимосвязей между уровнями антител к HLDF и содержанием цито-

кинов в сыворотке крови только больных с аденокарциномами ЖКТ, то были получены следующие результаты (табл. 4): достоверные прямые корреляционные связи отмечались между уровнем IgG₂ и содержанием IL-1Ra, между уровнем IgG₄ и содержанием IL-6, между уровнем IgA и содержанием IL-6 и IL-17, а обратные – только между уровнем IgG и содержанием TNFα и IL-6.

ТАБЛИЦА 7. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К HLDF У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Патогистологические параметры (баллы)		Уровни антител к HLDF (К)		
		IgG	IgG ₃	IgG ₄
Количество опухолевых клеток в сосудах	r		-0,654	-0,581
	p		0,015	0,037
Инфильтрация опухоли лимфоцитами	r			0,787
	p			0,001
Количество патологических митозов	r			-0,638
	p			0,019
Относительное содержание НД клеток в опухоли	r		-0,584	
	p		0,036	
Вариант дифференцировки	r	-0,614		
	p	0,039		
Глубина инвазии	r			-0,713
	p			0,009
Степень васкуляризации	r		0,642	0,834
	p		0,018	0,0004
Число групп лимфоузлов с метастазами	r		-0,583	
	p		0,047	

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Определение сопряженности между уровнями классов и субклассов аутоантител к HLDF и патогистологическими параметрами злокачественных новообразований позволило установить ключевые корреляционные связи между ними, которые дают возможность понять регуляторное влияние антител к фактору дифференцировки при опухолевой прогрессии (табл. 5).

Из данных, представленных в таблице, видно, что достоверно прямые корреляционные связи в группе больных РЖКТ отмечены между уровнем IgG₄-антител к HLDF и инфильтрацией опухоли лимфоцитами, а также между уровнем IgM-антител к HLDF и относительным содержанием ВД клеток в опухоли, а достоверно обратная корреляционная связь — между уровнем IgG₁-антител к HLDF и инфильтрацией опухоли макрофагами, между уровнем IgG₄-антител к HLDF и глубиной инвазии.

У больных РЖ и КР по сравнению со всей группой больных РЖКТ взаимосвязи показателей гуморального иммунного ответа на HLDF и патогистологических параметров имеют свои особенности (табл. 6 и 7).

У больных РЖ достоверно прямые корреляционные связи отмечались между уровнем IgA-антител к HLDF и инфильтрацией опухоли макрофагами, а также количеством митозов, между уровнем IgG₂-антител к HLDF и степенью васкуляризации. Достоверно обратные корреляционные связи были выявлены между уровнем IgG₂-антител к HLDF и количеством опухолевых клеток в сосудах, а также относительным содержанием НД клеток в опухоли.

У больных КР достоверно прямые корреляционные связи были получены между уровнями IgG₃- и IgG₄-антител к HLDF и степенью васкуляризации, между уровнем IgG₄-антител к HLDF и инфильтрацией опухоли лимфоцитами. Достоверно обратные корреляционные связи отмечались между уровнем IgG-антител к HLDF и вариантом дифференцировки опухоли, между уровнем IgG₃-антител к HLDF и количеством опухолевых клеток в сосудах, относительным содержанием НД клеток в опухоли и числом групп пораженных метастазами лимфоузлов, между уровнем IgG₄-антител к HLDF и количеством опухолевых клеток в сосудах, количеством патологических митозов и глубиной инвазии.

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что в организме человека в норме и при патологии определяются антитела к HLDF классов А, М, G и субклассов G₁, G₂, G₃ и G₄, свидетельствующие о существовании гуморальной регуляции активности фактора

дифференцировки. Отсутствие достоверных различий по уровням G₂-, G₃-, и М-аутоантител между здоровыми и всей группой больных РЖКТ (по этой причине данные не вошли в таблицу 1) связано, скорее всего, с тем, что аденокарциномы у этих больных отличаются по варианту дифференцировки, который обусловлен соотношением содержания низко-, умеренно- и высокодифференцированных клеток в опухоли, на основании чего патологоанатом дает заключение о характере дифференцировки. Это подтверждается и данными по уровням антител к HLDF в зависимости от реакции мононуклеарных клеток на опухолеассоциированные антигены. При позитивной реакции, свойственной более высокодифференцированным вариантам опухолей [3], уровни G₃-аутоантител к HLDF оказались наиболее высокими, что лишний раз свидетельствует о том, что вариант дифференцировки опухоли является основополагающим патоморфологическим параметром, обуславливающим как клеточный, так и гуморальный ответ на опухолевую прогрессию и, в частности, на продукцию антител к HLDF. Как известно, апоптоз клеток при высокодифференцированных вариантах опухолей протекает более интенсивно, чем при других вариантах дифференцировки, при этом идет высвобождение опухолеассоциированных антигенов с развитием клеточного и гуморального иммунного ответа [10]. Не исключено участие в этом процессе и HLDF, поскольку он к тому же является фактором апоптоза. Поэтому можно предположить, что антитела к нему регулируют не только его дифференцировочную, но и апоптотическую активность.

Рассматривая в такой проекции сопряженность аутоантител к HLDF с относительным содержанием различных по степени дифференцировки клеток в опухоли, мы получили достоверные различия по уровню антител класса М к HLDF в зависимости от относительного содержания низкодифференцированных клеток. Так, при содержании НД клеток до 20% уровень М-аутоантител к HLDF составил 1,15 (0,93-1,34), а при содержании НД клеток свыше 20% — 0,84 (0,58-1,19) ($p = 0,04$). В какой-то мере это подтверждается прямой корреляционной связью между уровнем IgM-аутоантител к HLDF с относительным содержанием высокодифференцированных клеток у больных РЖКТ. То есть чем меньше в опухоли низкодифференцированных клеток (менее злокачественная опухоль), тем выше уровень аутоантител к HLDF этого класса, однако полученные корреляционные связи показали, что это не является прерогативой только IgM-антител. Уровни антител субкласса G₂ к HLDF у больных с аденокарциномами желудка

и субкласса G_3 у больных с аденокарциномами толстого кишечника и прямой кишки находились в обратной корреляционной связи с относительным содержанием НД клеток в опухоли, то есть обнаружена особенность, связанная с локализацией опухоли. Таким образом, установленная зависимость между уровнями антител к HLDF класса М, субклассов G_2 и G_3 и относительным содержанием клеток, определяющих злокачественность опухоли, свидетельствует о том, что при более злокачественных опухолях уровень антител к фактору дифференцировки снижается, причем эта закономерность подтверждается обратной корреляционной связью между уровнем антител субкласса G_4 и глубиной инвазии опухоли у больных РЖКТ, которая получена за счет больных КР, хотя по степени васкуляризации получена прямая корреляция между уровнями G_2 -антител к HLDF у больных РЖ и уровнями G_3 - и G_4 -аутоантител при КР.

Указанная выше обратная корреляционная связь между уровнями G_3 -антител и злокачественностью опухоли, одним из важных показателей которой является содержание НД клеток, подтверждается и обратной корреляционной связью между уровнем антител этого субкласса и количеством опухолевых клеток в сосудах и числом групп пораженных метастазами лимфоузлов (табл. 6 и 7). Уровни G_4 -антител к HLDF у больных КР находились в обратной корреляционной связи не только с количеством опухолевых клеток в сосудах, но и с количеством патологических митозов, что также является признаком злокачественности опухоли.

Таким образом, анализ корреляционных связей показал, что более корректно проводить его в зависимости от локализации опухоли. При таком подходе выявляются не только особенности этих связей, но и наибольшее число достоверных корреляционных связей по уровням субклассов IgG-антител к HLDF, в частности наибольшее число корреляционных связей обнаружено между уровнями G_2 -антител к HLDF при РЖ и уровнями G_3 - и G_4 -антител к HLDF при КР и патогистологическими параметрами.

Что же касается корреляционных связей между уровнями антител к HLDF и содержанием цитокинов в сыворотке крови больных РЖКТ, то эти зависимости обусловлены функциональной активностью мононуклеарных клеток, сопряженной с патогистологическими характеристиками аденокарцином, в частности с большим или меньшим потенциалом злокачественности [4]. Следовательно, природа самого злокачественного новообразования является определяющим фактором гомеостатических механизмов, направленных на обеспечение существования

опухоли в организме, к которым, в частности, относится и продукция антител, которые при развитии новообразования блокируют действие фактора дифференцировки HLDF.

Список литературы

1. Аутеншлюс А.И., Иванова Г.Г., Огиренко А.П., Агеева Т.А., Васильев Н.Е. Количественные характеристики клеточного звена иммунитета и реакция лимфоцитов на опухолеассоциированные антигены у больных при туберкулезе и злокачественных новообразованиях в легких // Проблемы туберкулеза — 2002. — № 4. — С. 48-50.
2. Аутеншлюс А.И., Иванова Г.Г., Сидоров С.В., Агеева Т.А., Морозов Д.В., Черенкова М.М. Ответ лимфоцитов больных фиброаденоматозом и раком молочной железы на опухолеассоциированные антигены *in vitro* // Иммунология. — 2003. — № 1. — С. 26-28.
3. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Проскура А.В., Седова Ю.В., Сидоров С.В., Иванова Г.Г., Михайлова Е.С., Морозов Д.В., Рахманов К.Г. Реакция мононуклеарных клеток на фетальные протеины и результаты патогистологического исследования злокачественных новообразований в легком и молочной железе // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 2. — С. 16-23.
4. Аутеншлюс А.И., Соснина А.В., Михайлова Е.С., Морозов Д.В., Варахсин Н.А., Рукавишников М.Ю., Козлова Ю.Н., Каньшина А.В. Цитокины и патогистологическая картина злокачественных новообразований при раке желудочно-кишечного тракта // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 29-34.
5. Гапон М.В., Драницына С.М., Минкевич И.И., Грудень М.А., Бабиченко И.И., Костанян И.А. Экспериментальная модель геморрагического инсульта: иммунизация кроликов фактором дифференцировки промиелоцитарных клеток линии HL-60 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — № 2. — С. 237-240.
6. Драницына С.М., Костанян И.А., Андреева С.Г., Астапова М.В., Бабиченко И.И., Баева О.В., Богачук А.П., Молотковская И.М., Родионов И.Л., Смирнова Е.В., Липкин В.М. Эндогенный фактор дифференцировки клеток линии HL-60 обладает нуклеазной активностью // Биорганическая химия. — 2000. — № 5. — С. 340-351.
7. Ковязин В.А., Щелокова Е.Е., Костанян И.А., Драницына С.М., Фролова И.И., Бабиченко И.И. Проапаптотический фактор HLDF в нормальном, гиперпластическом и опухолевом эндометрии // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С. 23-26.

8. Костанян И.А., Астапова М.В., Старовойтова Е.В., Драницына С.М., Липкин В.М. Новый фактор дифференцировки из культуральной среды клеток линии HL-60, обработанных ретиноевой кислотой. Выделение и определение первичной структуры // Биоорганическая химия. — 1995. — № 4. — С. 243-248.

9. Костанян И.А., Астапова М.В., Наволоцкая Е.В., Лепихова Т.Н., Драницына С.М., Телегин Г.Б., Родионов И.Л., Байдакова Л.К., Золотарев Ю.А., Молотковская И.М., Липкин В.М. Биологически активный фрагмент фактора дифференцировки клеток линии HL-60. Идентификация и свойства // Биоорганическая химия. — 2004. — № 7. — С. 505-511.

10. Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю. Гибель клетки (апоптоз). — М.: Медицина, 2001. — 192 с.

11. Шерстнев В.В., Скворцова В.И., Грудень М.А., Широков Е.А., Денишук И.С., Юрасов В.В., Елистратова Е.И., Яковлева Н.Е., Шетова И.М., Костанян И.А., Губская О.Б. Белок HLDF и антитела к нему как молекулярные патогенетические факторы и новые маркеры острых нарушений мозгового кровообращения // Инсульт. — 2004. — № 12. — С. 53-59.

поступила в редакцию 01.06.2009

отправлена на доработку 22.06.2009

принята к печати 29.06.2009