

## БЕЛКИ СЕМЕЙСТВА МАКРОГЛОБУЛИНОВ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ И МИОМЕ ТЕЛА МАТКИ

Зорина В.Н., Шрамко С.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г.,  
Промзелева Н.В., Зорин Н.А.

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Резюме.** Изучено содержание альфа-2-макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ) и ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), а также их иммунокомплексов с IgG в норме (25 чел.), при аденомиозе тела матки (10 чел.), миоме с пролиферацией (22 чел.) и без пролиферации (14 чел.), а также при сочетании миомы и аденомиоза (17 чел.). Установлено, что наиболее выраженное снижение концентрации  $\alpha 2$ -МГ наблюдается при миоме, снижение не обнаруживается только при сочетании миомы и аденомиоза. Уровень АБГ, являющегося маркером пролиферации, повышен только при сочетании заболеваний. Уровни иммунокомплексов  $\alpha 2$ -МГ-IgG и АБГ-IgG также сильнее всего были повышены при сочетании аденомиоза с миомой. Коррелятивные взаимосвязи между изученными показателями различались в норме и при патологии. Учитывая, что  $\alpha 2$ -МГ и АБГ являются иммунорегуляторными белками, активно участвующими в пролиферативных и воспалительных процессах, можно предположить, что они активно участвуют в патогенезе иммунозависимых заболеваний матки, особенно при сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** альфа-2-макроглобулин, ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин, иммунокомплексы, аденомиоз, миома, пролиферация

## MACROGLOBULIN PROTEINS IN ADENOMYOSIS AND UTERINE LEIOMYOMA

Zorina V.N., Shramko S.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G.,  
Promzeleva N.V., Zorin N.A.

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

**Abstract.** We studied blood contents of alpha-2-macroglobulin ( $\alpha 2$ -MG), pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein (PAG), and their immune complexes with IgG in healthy female controls, as well as in

### Адрес для переписки:

Зорина Вероника Николаевна  
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный  
институт усовершенствования врачей» Министерства  
здравоохранения РФ  
654005, Россия, Кемеровская обл., г. Новокузнецк,  
пр. Строителей, 5.  
Тел.: 8 (3843) 45-84-18.  
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

### Address for correspondence:

Zorina Veronika N.  
Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian  
Ministry of Health Care  
654005, Russian Federation, Novokuznetsk, Stroiteley ave., 5.  
Phone: 7 (3843) 45-84-18.  
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

### Образец цитирования:

В.Н. Зорина, С.В. Шрамко, Р.М. Зорина, Л.Г. Баженова,  
Н.В. Промзелева, Н.А. Зорин, «Белки семейства  
макроглобулинов при аденомиозе и миоме тела матки // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 287-292.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-287-292

© Зорина В.Н. и соавт., 2015

### For citation:

V.N. Zorina, S.V. Shramko, R.M. Zorina, L.G. Bazhenova,  
N.V. Promzeleva, N.A. Zorin, "Macroglobulin proteins in  
adenomyosis and uterine leiomyoma", *Medical Immunology*  
(Russia)/*Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 3,  
pp. 287-292. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-287-292

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-287-292>

women with adenomyosis, females with uterine myoma (with or without proliferation), and in cases of a leiomyoma combined with adenomyosis. We found that the most pronounced reduction in  $\alpha 2$ -MG concentrations was observed in leiomyoma, but they were not decreased in a combination of myoma/adenomyosis. The PAG levels, a known proliferation marker, have been shown to be increased only in the combined disorder. The amounts of immune complexes ( $\alpha 2$ -MG/IgG and PAG-IgG) were more significantly increased in leiomyoma complicated by adenomyosis. Correlative interrelationships between the studied parameters differed between normal and pathological conditions. Given that  $\alpha 2$ -MG and PAG are immunoregulatory proteins being actively involved in proliferative and inflammatory processes, we may assume that they participate in pathogenesis of immune-related uterine diseases, and, especially, in combined disorders.

**Keywords:** *alpha-2-macroglobulin, pregnancy associated alpha-2-glycoprotein, immune complexes, adenomyosis, myoma, proliferation*

## Введение

Миома матки и аденомиоз являются достаточно частыми заболеваниями со сходной симптоматикой, но различиями в патогенезе [6]. Триггерные механизмы заболеваний точно не установлены, хотя известно, что в патогенезе аденомиоза задействованы различные иммунные процессы, изменения в активности клеточной пролиферации и апоптоза, в синтезе молекул адгезии и некоторых цитокинов, а также явления оксидативного стресса и нарушения метаболизма свободных радикалов [2]. Известно, что белки семейства макроглобулинов (в том числе альфа-2-макроглобулин или  $\alpha 2$ -МГ и его резервный аналог — ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин или АБГ) активно участвуют в развитии воспалительных и пролиферативных процессов, осуществляя в числе прочего транспорт и регуляцию синтеза цитокинов [1], однако их роль в патогенезе аденомиоза и миомы тела матки остается практически не изученной.

**Целью данного исследования** было изучение содержания  $\alpha 2$ -МГ, АБГ, а также их иммунокомплексов с IgG в сыворотке крови больных аденомиозом, миомой и сочетанием данных заболеваний.

## Материалы и методы

Всего обследованы 63 пациентки: 10 женщин с аденомиозом ( $48 \pm 2$  года), 14 больных с миомой матки ( $43 \pm 1$  года), 17 женщин с миомой матки в со-

четании с аденомиозом ( $47 \pm 1$  год) и 22 пациентки с пролиферирующей миомой матки ( $46 \pm 1$  год). У пациенток с аденомиозом и гиперполименореей размеры матки соответствовали 12-недельному сроку беременности. В других группах размеры матки соответствовали 16-18-недельному сроку беременности, что нарушало функцию соседних органов и в 87% случаев сопровождалось меноррагией. Диагноз верифицировался по результатам гистологических исследований в послеоперационном периоде (гистерэктомия по показаниям), сыворотка крови для исследования получена в дооперационном периоде. Контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин (средний возраст  $45 \pm 1$  год), отобранных по результатам плановой диспансеризации. Все участницы исследования подписывали информированное согласие. Из программы исследования исключались пациентки с сопутствующими тяжелыми хроническими или острыми заболеваниями.

В полученных образцах сыворотки крови определялось содержание  $\alpha 2$ -МГ и АБГ методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, а также иммунокомплексов  $\alpha 2$ -МГ-IgG и АБГ-IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием исследовательских тест-систем (НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи сертифицированной программы для биостатистики “InStat 2.0” (GraphPad, США). Применялось парное межгрупповое сравнение показателей и корреляционный анализ. Проверка нормаль-

**ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА МАКРОГЛОБУЛИНОВ И ИХ ИММУНОКОМПЛЕКСОВ У ЖЕНЩИН (M±m) В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В МАТКЕ (г/л)**

Показатели	$\alpha 2$ -макроглобулин ( $\alpha 2$ -МГ)	Ассоциированный с беременностью $\alpha 2$ -гликопротеин (АБГ)	Комплекс $\alpha 2$ -МГ-IgG	Комплекс АБГ-IgG
Контроль	2,30±0,06	0,010±0,001	0,00100±0,00006	0,00138±0,00005
Аденомиоз	1,96±0,14 pK = 0,0371	0,012±0,004	0,00138±0,00018 p1 = 0,0178	0,00221±0,00024 p1 = 0,0012
Миома	1,90±0,15 pK = 0,0071	0,013±0,004	0,00197±0,00026 p1 = 0,0001	0,00233±0,00030 p1 = 0,0087
Миома + пролиферация	2,03±0,11 pK = 0,0219	0,015±0,003	0,00177±0,00013 P1 = 0,0001	0,00242±0,00015 p1 = 0,0001
Миома + аденомиоз	2,15±0,14	0,023±0,003 p1 = 0,0002 p3 = 0,0645 nds	0,00230±0,00026 p1 = 0,0001 p2 = 0,0220 p4 = 0,0520 nds	0,00263±0,00025 p1 = 0,0004

**Примечание.** p1 – достоверность отличий от контрольной группы, p2 – отличие от группы «аденомиоз», p3 – отличие от группы «миома», p4 – отличие от группы «миома с пролиферацией», nds – тенденция к отличию (приближающаяся к достоверным значениям, но статистически не значимая разница).

ности распределения признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова.

## Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным (табл. 1), содержание  $\alpha 2$ -МГ было статистически достоверно снижено при монопатологии (и аденомиоз и миома), а также при миоме с патологической пролиферацией. При этом группа больных аденомиозом отличалась несколько большей вариабельностью показателей, чем группа больных миомой, и при сочетании миомы с аденомиозом значимого снижения  $\alpha 2$ -МГ не выявлено.

Содержание резервного АБГ было намного ниже содержания  $\alpha 2$ -МГ (в 230 раз в норме). Однако при патологии соотношение несколько менялось:  $\alpha 2$ -МГ в 163 раза превышало концентрацию АБГ при аденомиозе, в 146 раз – при миоме, в 135 – при миоме с пролиферацией и только в 93

раза – при сочетании миомы с аденомиозом. При этом статистически достоверное повышение сывороточного содержания АБГ выявлено только при сочетанной патологии.

Уровни иммунокомплексов  $\alpha 2$ -МГ-IgG и АБГ-IgG были в целом сопоставимы и в тысячи раз ниже, чем общее содержание соответствующих белков в циркуляции. Тем не менее, данные иммунокомплексы обнаруживались у всех женщин контрольной группы и при патологии их концентрации увеличивались в 1,5–2 раза. Необходимо отметить, что наименее выраженное повышение наблюдалось при аденомиозе. При миоме данное повышение было выражено сильнее и не зависело от наличия/отсутствия пролиферации. Наконец, при сочетании миомы и аденомиоза, концентрации изученных иммунокомплексов в крови были самыми высокими.

При анализе коррелятивных взаимосвязей изученных показателей было выявлено следующее: 1) в контрольной группе выявлена пря-

мая корреляция между содержанием  $\alpha 2$ -МГ и иммунокомплексов  $\alpha 2$ -МГ-IgG ( $r = 0,4155$ ;  $p = 0,0348$ ) и обратная с содержанием АБГ ( $r = -0,3884$ ;  $p = 0,0211$ ), а также прямая между уровнями АБГ и иммунокомплексами  $\alpha 2$ -МГ-IgG ( $r = 0,3540$ ;  $p = 0,0316$ ); 2) при аденомиозе вышеперечисленные взаимосвязи отсутствовали, обнаружена корреляция между содержанием  $\alpha 2$ -МГ с иммунокомплексом АБГ-IgG ( $r = -0,7505$ ;  $p = 0,0319$ ); 3) при миоме матки, как и в контроле, уровень  $\alpha 2$ -МГ обратно коррелировал с АБГ ( $r = -0,6023$ ;  $p = 0,0382$ ), однако взаимосвязь  $\alpha 2$ -МГ с иммунокомплексом  $\alpha 2$ -МГ-IgG менялась с прямой на обратную ( $r = -0,5914$ ;  $p = 0,0259$ ), дополнительно появлялась корреляция между  $\alpha 2$ -МГ-IgG и АБГ-IgG ( $r = 0,6241$ ;  $p = 0,0226$ ); 4) при миоме с пролиферацией выявлялась взаимосвязь концентрации АБГ с АБГ-IgG – как в контроле ( $r = 0,4481$ ;  $p = 0,0168$ ) и между  $\alpha 2$ -МГ-IgG с АБГ-IgG – как при миоме без пролиферации ( $r = 0,5485$ ;  $p = 0,0017$ ); 5) при сочетании миомы с аденомиозом обнаруживалась близкая к достоверной тенденция к прямой взаимосвязи уровней  $\alpha 2$ -МГ с  $\alpha 2$ -МГ-IgG ( $r = 0,5278$ ;  $p = 0,0524$ ), что ближе к контрольным показателям (при аденомиозе взаимосвязь не выявлена, при миоме она обратная) и достоверная корреляция  $\alpha 2$ -МГ с иммунокомплексом  $\alpha 2$ -МГ-IgG ( $r = 0,5598$ ;  $p = 0,0300$ ), как при миоме (с пролиферацией и без), притом что в группах с аденомиозом и в контрольной достоверных взаимосвязей не выявлено, а также характерная для контроля, но не для других групп больных взаимосвязь между АБГ и иммунокомплексом  $\alpha 2$ -МГ-IgG ( $r = 0,5868$ ;  $p = 0,0169$ ).

Известно, что при росте новообразований происходит гибель клеток микроокружения, выброс протеиназ и, соответственно, активно расходуется  $\alpha 2$ -МГ на их связывание и утилизацию [1]. По нашим данным, эти процессы более выражены при аденомиозе и миоме, а также при миоме с пролиферацией, но не при сочетании миомы и аденомиоза. Причина подобного феномена обнаруживается при изучении иммунокомплексов  $\alpha 2$ -МГ-IgG. Известно, что при воспалительных и аутоиммунных

процессах они накапливаются в циркуляции, предположительно вследствие окисления соответствующих белков продуктами воспалительной реакции, что изменяет их конформационную структуру, снижает сродство к рецепторам и повышает иммуногенность [1]. С другой стороны, установлено, что иммунокомплексы играют и определенную регуляторную роль, в том числе и при оксидативном стрессе [4], явления которого наблюдаются и при аденомиозе [2]. Согласно полученным результатам, при сочетании миомы и аденомиоза наблюдается наибольшее количество подобных иммунокомплексов в крови, что может объяснять отсутствие изменений в общей концентрации  $\alpha 2$ -МГ – его расходование маскируется за счет задержки части данного белка в виде медленно утилизируемых иммунных комплексов.

Изучение структурного аналога  $\alpha 2$ -МГ – ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), относящегося к белкам беременности и являющегося неспецифическим, но очень чувствительным маркером патологической пролиферации [1] при вышеперечисленных заболеваниях дало неожиданные результаты. Содержание АБГ при миоме с пролиферацией, где предположительно его должно быть больше, чем в других группах, практически не отличалось от контроля, группы с миомой без пролиферации и даже аденомиоза. Напротив, при сочетании миомы и аденомиоза зафиксировано достоверное повышение содержания АБГ, по сравнению с контрольной группой, и тенденция к повышению, по сравнению с группой «миома без пролиферации». С другой стороны, известно, что концентрация СА-125, также относимого к маркерам пролиферации, при аденомиозе повышена, а при миоме не отличается от нормы [5]. Следовательно, сочетание заболеваний является большим фактором риска развития онкопролиферативных процессов, притом что и монопатология (и аденомиоз, и миома) признается фактором риска развития рака эндометрия [7]. Концентрация иммунокомплексов АБГ-

IgG в данной группе была сопоставимой с группой «миома с явлениями пролиферации», хотя в последней индивидуальный разброс показателей меньше, а количество женщин с повышенным уровнем комплексов, соответственно, больше. Необходимо отметить, что, по литературным данным, АБГ не так подвержен окислению, как  $\alpha 2$ -МГ [3], следовательно, активность воспалительной реакции не может быть основной причиной повышения уровней иммунокомплексов АБГ-IgG в циркуляции. Возможно, данные иммунокомплексы осуществляют регуляторные функции, в том числе при репарации после оксидативного стресса [4]. Кроме того, можно предположить наличие врожденного дефекта синтеза АБГ у женщин с предрасположенностью к изученным патологическим процессам, что повышает его иммуногенность и принимает участие в патогенезе заболеваний, однако данное предположение нуждается в проведении дополнительных исследований для подтверждения. Тем не ме-

нее, изменение коррелятивных взаимосвязей между содержанием изученных показателей подтверждает, что при патологии их соотношение изменено и эти изменения зависят от вида заболевания.

## Заключение

Нами установлено, что при миоме или аденомиозе, а также при миоме с явлениями пролиферации наблюдается снижение сывороточного содержания  $\alpha 2$ -МГ при неизменном содержании АБГ и увеличении концентрации иммунокомплексов  $\alpha 2$ -МГ-IgG и АБГ-IgG, а при сочетании миомы с аденомиозом напротив, повышено содержание АБГ при неизменных средних уровнях  $\alpha 2$ -МГ и наибольших, по сравнению с другими группами, концентрациях иммунокомплексов IgG с данными белками, что свидетельствует о более выраженных повреждениях иммунной системы при сочетании изученных заболеваний и, вероятно, способствует их развитию.

## Список литературы / References

1. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции опухолевого роста (Обзор литературы) // Онтогенез, 2006 Т. 37, № 1. С. 12-19. [Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. Role of proteins of the macroglobulin family in regulation of tumor growth]. *Ontogenez = Ontogenesis*, 2006, Vol. 37, no. 1, pp. 12-19. (In Russ.)]
2. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod. Update*, 2014, Vol. 20, no. 3, pp. 386-402.
3. Chiabrando G.A., Vides M.A., Sanchez M.C. Differential binding properties of human pregnancy zone protein- and alpha2-macroglobulin-proteinase complexes to low-density lipoprotein receptor-related protein. *J. Arch. Biochem. Biophys.*, 2002, Vol. 398, no. 1, pp. 73-78.
4. Das S., Chattopadhyay R., Bhakat K.K., Boldogh I., Kohno K., Prasad R., Wilson S.H., Hazra T.K. Stimulation of NEIL2-mediated oxidized base excision repair via YB-1 interaction during oxidative stress. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, no. 39, pp. 28474-28484.
5. Kil K., Chung J.E., Pak H.J., Jeung I.C., Kim J.H., Jo H.H., Kim M.R. Usefulness of CA125 in the differential diagnosis of uterine adenomyosis and myoma. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, Vol. 185, pp. 131-135.

6. Shwayder J., Sakhel K. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2014, Vol. 21, no. 3, pp. 362-376.
7. Verit F.F., Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013, Vol. 14, no. 10, pp. 5589-5597.

---

**Авторы:**

**Зорина В.Н.** — д.б.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Шрамко С.В.** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Зорина Р.М.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Баженова Л.Г.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Промзелева Н.В.** — к.м.н., доцент кафедры хирургии, урологии и эндоскопии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Зорин Н.А.** — д.б.н., профессор, заведующий НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

---

**Authors:**

**Zorina V.N.**, PhD, MD (Biology), Chief Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

**Shramko S.V.**, PhD (Medicine), Teaching Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

**Zorina R.M.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

**Bazhenova L.G.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

**Promzeleva N.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Surgery, Urology and Endoscopy, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

**Zorin N.A.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

---

Поступила 12.03.2015  
Принята к печати 19.03.2015

---

Received 12.03.2015  
Accepted 19.03.2015