

КОНЦЕНТРАЦИИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ И НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ ПРИЕМЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Зорина В.Н., Исакова О.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Зорин Н.А.

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

Резюме. Влияние препаратов менопаузальной гормональной и негормональной терапии на иммунный статус разнонаправленно, и зачастую результаты исследований противоречивы.

Цель работы состояла в комплексном изучении влияния препаратов менопаузальной гормональной и негормональной терапии на сывороточные показатели некоторых иммунорегуляторных белков (альфа2-макроглобулина – а2-МГ и ассоциированного с беременностью альфа2-гликопротеина – АБГ) и взаимосвязанных с ними цитокинов (IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-2), а также VEGF.

При приеме менопаузальной гормональной и негормональной терапии выявлено снижение сывороточных уровней IL-6 вне зависимости от длительности приема и типа препарата. При динамическом наблюдении за женщинами, принимавшими менопаузальный гормональный препарат, содержащий 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, и негормональный препарат, содержащий генистеин в дозе 60 мг, в течение 3-6 месяцев, выявлено статистически значимое снижение уровней IL-8 в сыворотке крови. Уровень VEGF был подвержен значительной индивидуальной вариабельности. Концентрации иммунорегуляторного а2-МГ были стабильны при климактерическом синдроме и не отличались от здоровых, однако содержание АБГ, обладающего выраженными иммуносупрессивными свойствами, повышалось в 3-4 раза у 33-50% женщин, принимавших менопаузальный гормональный препарат, независимо от дозы гестагена (5 и 10 мг дидрогестерона) и от длительности его использования.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуализации подбора препаратов для минимизации риска возникновения иммунодефицитных состояний на фоне приема менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: альфа-2-макроглобулин, ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин, VEGF, цитокин, менопаузальная гормональная терапия, генистеин

Адрес для переписки:

*Зорина Вероника Николаевна
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный
институт усовершенствования врачей» Министерства
здравоохранения РФ
654005, Россия, 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, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
654005, Russian Federation, Novokuznetsk, Stroiteley ave, 5.
Phone: 7(3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru*

Образец цитирования:

*В.Н. Зорина, О.В. Исакова, Р.М. Зорина, Л.Г. Баженова,
Н.А. Зорин, «Концентрации иммунорегуляторных белков
и некоторых цитокинов в крови женщин при приеме
менопаузальной терапии» // Медицинская иммунология,
2016. Т. 18, № 2. С. 177-182.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-2-177-182*

© Зорина В.Н. и соавт., 2016

For citation:

*V.N. Zorina, O.V. Isakova, R.M. Zorina, L.G. Bazhenova,
N.A. Zorin, "Concentrations of immunoregulatory proteins and
some cytokines in blood of women during menopausal therapy",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2016, Vol. 18, no. 2, pp. 177-182.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-2-177-182*

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-2-177-182>

CONCENTRATIONS OF IMMUNOREGULATORY PROTEINS AND SOME CYTOKINES IN BLOOD OF WOMEN DURING MENOPAUSAL THERAPY

Zorina V.N., Isakova O.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G., Zorin N.A.

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. It has been shown that the influence of hormonal and non-hormonal therapy of menopausal syndrome upon immune profile may be variable, and the results of appropriate studies may be often contradictory. The aim of this work was to investigate the influence of hormonal and non-hormonal therapy in menopausal syndrome upon serum levels of some immunoregulatory proteins, i.e., alpha2-macroglobulin (a2-MG), pregnancy-associated alpha 2-glycoprotein (PAG), contents of some related cytokines (IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-2) as well as VEGF amounts. Administration of menopausal hormone treatment and non-hormonal therapy was associated with reduced IL-6 levels in serum, regardless of treatment duration, or type of drug applied. We have found a statistically significant decrease of IL-8 serum levels in the course of dynamic monitoring in the women taking a menopausal hormone preparation containing 1 mg of 17 β -estradiol and 5 mg dydrogesterone, and a non-hormonal drug containing genistein (60 mg) for 3-6 months. The levels of VEGF demonstrated high individual variability during therapy of menopausal syndrome. Serum concentrations of immunoregulatory a2-MG were stable in climacteric syndrome, and did not differ from normal values. However, the content of PAG, a known immunosuppressive protein, was increased 3-4 times in serum of 33-50% of the women receiving menopausal hormonal therapy, regardless of progestogen dose (5 or 10 mg dydrogesterone), and duration of its use. These findings suggest a need for individualized drug selection in order to minimize a risk of immunodeficiency conditions in the patients receiving hormone therapy of menopausal syndrome.

Keywords: alpha2-macroglobulin, pregnancy associated alpha-2-glycoprotein, VEGF, cytokines, menopausal hormonal therapy, genistein

Введение

В нормально функционирующем организме ангиогенез контролируется и эндокринными, и паракринными факторами, тогда как одностороннее влияние гормональной терапии нарушает баланс и может способствовать патологической пролиферации. Известно, что под влиянием эстрогенов и прогестинов повышается экспрессия васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) на стромальных клетках эндометрия [8]. Опосредованными ангиогенными свойствами, не связанными напрямую с VEGF, обладают TNF α , IL-1 β и IFN γ [8]. Однако данные по влиянию менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на уровни цитокинов противоречивы: данные по снижению уровня IL-6 [5, 9], на фоне повышения содержания в крови TNF α [5] при МГТ, не подтверждаются результатами по 3-6 месячному приему женщинами гормональных препаратов, содержащих 17 β -эстрадиол [4, 10] либо фитоэстрогены [11]. В эксперименте на мышах установлено, что применение 17 β -эстрадиола или тиболона (анаболического стероида, обладающего эстрогенной, гестагенной и слабой андрогенной активностью) в течение 35 дней снижает уровни TNF α и IL-6 в крови [3, 6], что, по мнению авторов, связано с противовоспалительным

эффектом менопаузальной терапии. Однако известно, что подавление синтеза TNF α не только нейтрализует его возможный патогенный потенциал, но и блокирует защитные функции [13]. Крайне мало публикаций посвящено влиянию гормональной терапии на систему матриксных металлопротеиназ (ММП), участвующих в канцерогенезе, хотя установлено, что эстрогены в сочетании с IL-1 β активируют синтез ММП-3 [7]. И практически ничего не известно об изменениях иммуномодуляторных белков, активно участвующих и в пролиферации, и в ремоделировании тканей, в том числе за счет связывания и транспортировки, а также воздействия на синтез цитокинов, гормонов, липидов, ММП и других протеиназ. К числу данных белков относятся альфа-2-макроглобулин (a2-MG), а также его резервный аналог – ассоциированный с беременностью альфа2-гликопротеин (АБГ) с выраженными иммуносупрессивными свойствами и синтезом, активируемым избытком эстрогенов [1]. Ранее установлено, что в крови женщин, принимающих менопаузальную гормональную терапию, повышается уровень АБГ [2]. Однако сравнительных исследований содержания иммунорегуляторных белков и цитокинов в крови женщин, принимающих гормональную и негормональную терапию климактерических расстройств, не проводилось.

Целью данного исследования было изучение влияния различных схем МГТ на сывороточные уровни $\alpha 2$ -МГ, АБГ, VEGF и некоторых цитокинов.

Материалы и методы

Обследовано 100 женщин ($52 \pm 0,56$ лет) с климактерическим синдромом. Для купирования его клинических симптомов принимались варианты МГТ: 1) 1 мг 17β -эстрадиол + 5 мг дидрогестерон (22 женщины принимали препарат в динамике 3-6 месяцев и 29 женщин принимали данный препарат в течение 2-5 лет [группа сравнения]); 2) 1 мг 17β -эстрадиол + 10 мг дидрогестерон (10 женщин принимали 3-6 месяцев (в динамике) и 15 женщин – в течение 2-5 лет [группа сравнения]); 3) генистеин (негормональный препарат) в дозе 60 мг 24 женщины принимали в динамике 3-6 месяцев.

Группу контроля составили 10 практически здоровых женщин сопоставимого возраста ($50 \pm 0,7$ лет) без каких-либо клинических проявлений климактерического синдрома, не имевшие тяжелых хронических либо острых воспалительных заболеваний на момент обследования, а также пролиферативных заболеваний в анамнезе, не принимающие гормон-содержащие или иммунокорректирующие препараты. Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех женщин.

Уровни эндотелиального фактора роста сосудов – VEGF, а также IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , IL-2 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор Бест», Россия). Сывороточные концентрации АБГ и $\alpha 2$ -МГ определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ и коммерческих калибраторов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью лицензионной программы InStat-II (GraphPad, США). Использовалось парное межгрупповое сравнение показателей методами параметрической либо непараметрической статистики в зависимости от результатов проверки нормальности распределения признаков по критерию Колмогорова–Смирнова.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам (табл. 1), развитие климактерического синдрома не оказывает существенного влияния на сывороточные уровни большинства изученных иммунорегу-

ляторных белков и цитокинов (группы до лечения). Наличие IL-2 и IFN γ в крови методом ИФА не выявлялись как у здоровых доноров, так и при климактерических расстройствах. Однако в одной из трех групп женщин с климактерическим синдромом выявлен статистически значимо повышенный уровень IL-6 до начала лечения, по сравнению с контрольными значениями. При этом у данной группы женщин в 73% случаев (16 пациенток) наблюдалось умеренное и тяжелое течение климактерического синдрома.

Исследование динамики изменений на фоне купирования климактерического синдрома в течение 3-6 месяцев позволило установить, что у женщин, принимавших гормональный препарат, состоящий из 1 мг 17β -эстрадиол + 5 мг дидрогестерон (1 группа), а также у принимавших генистеин (3 группа) наблюдалось статистически значимое снижение концентраций IL-6 и IL-8. В группе женщин, принимавших гормональный препарат, состоящий из 1 мг 17β -эстрадиол + 10 мг дидрогестерон (2 группа), в динамике наблюдалось снижение сывороточного уровня только IL-6. Эти результаты совпадают с данными других авторов о снижении уровня IL-6 в крови женщин, принимающих МГТ [5, 9].

При длительном приеме гормональных препаратов (2-5 лет) у женщин группы сравнения сывороточный уровень IL-6 также был значимо снижен при приеме менопаузальных препаратов, содержащих 1 мг эстрадиол + 5 мг дидрогестерон либо 1 мг 17β -эстрадиол + 10 мг дидрогестерон. Концентрации IL-8 не отличались значимо от показателей контрольной группы.

Необходимо отметить, что в целом уровни IL-6 и IL-8 у принимающих как гормональные, так и негормональные препараты для купирования климактерического синдрома не выходили за пределы нормативных значений, установленных для здоровых доноров региона. Однако, учитывая, что IL-6 является иммуномодулятором, активно участвующим и в физиологических и в патологических процессах, системное подавление его синтеза при лечении климактерического синдрома может оказывать негативное влияние на локальный взаимозависимый синтез других цитокинов и белков в эстроген-зависимых тканях, повышая риск развития патологической пролиферации. Известно, что МГТ гормон-содержащими препаратами повышает риск развития рака молочной железы [12], хотя, по другим данным, МГТ препаратами, содержащими 17β -эстрадиол, ассоциируется со снижением частоты рака желудка [9], однако патогенетические механизмы влияния препаратов на онкопролиферацию точно не установлены.

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ (пкг/мл), АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНА (А2-МГ) И АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ АЛЬФА-2-ГЛИКОПРОТЕИНА (АБГ) В г/л В КРОВИ ЖЕНЩИН, ПРИНИМАВШИХ МЕНОПАУЗАЛЬНУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ И НЕГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

Группы обследованных			TNF α	IL-6	IL-8	VEGF	α 2-МГ	АБГ
Контроль			0	2,5 \pm 0,1	4,5 \pm 1,4	315 \pm 53	2,35 \pm 0,16	0,013 \pm 0,003
1 мг 17 β -эстрадиол + 5 мг дидрогестерон	в динамике	до	0	5,4 \pm 0,2 $p < 0,0001$	5,1 \pm 0,5	291 \pm 50	2,24 \pm 0,07	0,013 \pm 0,002
		3-6 мес.	1,0 \pm 0,8	0,9 \pm 0,3 $p < 0,0001$ $p_1 < 0,0001$	3,0 \pm 0,7 $p_1 = 0,019$	346 \pm 49	2,18 \pm 0,05	а) 67% 0,014 \pm 0,002 б) 33% 0,044 \pm 0,003 $p_1 < 0,0001$
	сравнение	2-5 лет	0,4 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2 $p < 0,0001$	3,4 \pm 0,7	325 \pm 40	2,17 \pm 0,07	а) 55% 0,015 \pm 0,002 б) 45% 0,050 \pm 0,004 $p < 0,0001$
		2-5 лет	0	1,4 \pm 0,4 $p = 0,006$	5,7 \pm 3,7	281 \pm 116	2,35 \pm 0,17	а) 67% 0,012 \pm 0,003 б) 33% 0,056 \pm 0,01 $p < 0,0001$
1 мг 17 β -эстрадиол + 10 мг дидрогестерон	в динамике	до	0	1,2 \pm 0,6	4,5 \pm 0,8	286 \pm 82	2,25 \pm 0,10	0,019 \pm 0,004
		3-6 мес.	0	1,3 \pm 0,8 $p = 0,03$	5,8 \pm 2,2	292 \pm 50	2,25 \pm 0,08	а) 50% 0,017 \pm 0,003 б) 50% 0,057 \pm 0,006 $p_1 = 0,0003$
	сравнение	2-5 лет	0	1,4 \pm 0,4 $p = 0,006$	5,7 \pm 3,7	281 \pm 116	2,35 \pm 0,17	а) 67% 0,012 \pm 0,003 б) 33% 0,056 \pm 0,01 $p < 0,0001$
		2-5 лет	0	1,4 \pm 0,4 $p = 0,006$	5,7 \pm 3,7	281 \pm 116	2,35 \pm 0,17	а) 67% 0,012 \pm 0,003 б) 33% 0,056 \pm 0,01 $p < 0,0001$
Генистеин 60 мг	в динамике	до	0	4,6 \pm 1,4	7,6 \pm 0,9	326 \pm 50	2,18 \pm 0,11	0,012 \pm 0,002
		3-6 мес.	0	1,3 \pm 0,7 $p_1 = 0,040$	5 \pm 1 $p_1 = 0,004$	289 \pm 36	2,27 \pm 0,12	а) 100% 0,01 \pm 0,001

Примечание. Указаны только статистически достоверные различия: p – с контролем; p_1 – в группах до и через 3-6 месяца лечения. Группы дополнительно разделены на подгруппы с содержанием АБГ в пределах нормы: а) $\leq 0,029$ г/л и с повышенным, б) $\geq 0,030$ г/л на фоне лечения, с указанием процента выявления от общего количества женщин в группе.

Содержание фактора роста VEGF в крови всех обследованных женщин было подвержено большой индивидуальной вариабельности, вне зависимости от вида принимаемых препаратов и длительности их приема, что не позволило, в ряде случаев, подтвердить статистическую значимость изменений. Можно предположить, что МГТ вносит определенный дисбаланс в синтез VEGF, активно участвующего в развитии патологической пролиферации, о чем свидетельствует широкий разброс показателей, выявленный в нашем исследовании, и описанная другими авторами ак-

тивация его экспрессии на тканях эндометрия при применении гормональных стероидов [8].

Наличие TNF α не обнаруживалось в крови у подавляющего большинства женщин как до начала применения препарата, так и после, статистически значимых изменений не выявлено. Наличие IL-2 и IFN γ в циркуляции не выявлялось методом ИФА.

Концентрации иммуномодуляторного альфа2-макроглобулина, синтез которого взаимосвязан с синтезом IL-6 [1], были стабильны у женщин с климактерическим синдромом,

не отличались от контрольных показателей, не зависели от вида принимаемого препарата МГТ и длительности его использования.

Напротив, при изучении уровней ассоциированного с беременностью альфа2-гликопротеина у женщин, принимавших менопаузальные гормональные препараты, результаты разделились на 2 подгруппы: а) МГТ без существенного повышения содержания АБГ в крови (до 0,029 г/л); б) МГТ с повышением уровней АБГ ($\geq 0,030$ г/л), в среднем в 3–4 раза, при сравнении с контрольными данными. Количество женщин с повышенным АБГ в группах было от 33 до 50% случаев, как при коротком приеме (не более 3–6 месяцев), так и при длительном приеме гормональных препаратов (2–5 лет), независимо от дозы гестагена. Эти данные совпадают с сообщениями о стабильном повышении уровней АБГ в крови у 17–45% женщин, принимающих гормональные препараты, содержащие 17 β -эстрадиол [2]. Однако применение растительных аналогов гормонов (генистеин) для купирования симптомов климактерического синдрома не приводило к увеличению концентраций АБГ в сравнении с данными до приема и результатами в контрольной группе.

Необходимо отметить, что АБГ является резервным аналогом а2-МГ, его синтез активируется при беременности, а также патологической пролиферации в эстроген-зависимых органах – АБГ относят к ранним неспецифическим маркерам онкопролиферации [1]. Отчасти повышением его уровней можно объяснить снижение концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови при МГТ, поскольку АБГ влияет на их синтез и обладает выраженными иммуносупрессивными свойствами [1]. Мы предполагаем, что повышение уровней АБГ в крови некоторых женщин, принимающих гормональные препараты, является следствием повышенной индивидуальной чувствительности эстрогеновых рецепторов – у некоторых женщин даже небольшое количество экзогенных гормонов приводило

к активации эстроген-зависимого синтеза АБГ, иммуносупрессии, подавлению активности синтеза некоторых цитокинов и VEGF, что повышает риск развития патологической пролиферации. И, напротив, 50–70% женщин длительно принимали МГТ без какого-либо ущерба для показателей врожденного иммунитета.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют индивидуализировать подбор препаратов МГТ с изначальным выявлением группы потенциального риска и назначением негормональных вариантов терапии, что позволит, при максимальном сохранении терапевтического эффекта препаратов, минимизировать их негативное воздействие на иммунный статус женщин.

Выводы

1. При приеме менопаузальной гормональной и негормональной терапии наблюдается снижение сывороточных уровней ИЛ-6 вне зависимости от длительности приема и типа препарата.

2. Снижение сывороточных уровней ИЛ-8 наблюдается только в динамике первого полугодия приема в группе женщин, принимавших генистеин, и у женщин, принимавших препарат, содержащий 1 мг 17 β -эстрадиол + 5 мг дидрогестерон.

3. Уровни фактора роста VEGF при приеме менопаузальной гормональной и негормональной терапии подвержены значительной индивидуальной вариабельности вне зависимости от типа препарата и дозировки его составляющих.

4. При приеме МГТ уровень иммунорегуляторного МГ в крови стабилен, однако уровень иммуносупрессивного АБГ повышается у 33–50% женщин в 3–4 раза, вне зависимости от длительности приема препаратов.

5. Индивидуализация подбора препаратов МГТ, с учетом уровней АБГ, позволит минимизировать количество иммунодефицитных состояний при сохранении терапевтического эффекта.

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. Зорина В.Н., Предеина Е.М., Зорина Р.М., Левченко В.Г., Баженова Л.Г., Зорин Н.А. Уровень ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина и гормональный фон при разных типах заместительной гормональной терапии климактерического синдрома // Клиническая лабораторная диагностика, 2007. № 7. С. 24–27. [Zorina V.N., Predeina E.M., Zorina R.M., Levchenko V.G., Bazhenova L.G., Zorin N.A. The level of pregnancy-associated alpha2-glycoprotein and the hormonal background during different options of hormonal replacement therapy in the menopausal syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2012, Vol. 7, pp. 24–27. (In Russ.)]

3. De Medeiros A.R., Lamas A.Z., Caliman I.F., Dalpiaz P.L., Firmes L.B., de Abreu G.R., Moyses M.R., Lemos E.M., dos Reis A.M., Bissoli N.S. Tibolone has anti-inflammatory effects in estrogen-deficient female rats on the natriuretic peptide system and TNF-alpha. *Regul. Pept.*, 2012, Vol. 10, no. 179 (1-3), pp. 55-60.
4. Edwards K.M., Mills P.J. Effect of estrogen versus estrogen and progesterone on cortisol and interleukin-6. *Maturitas*, 2008, Vol. 20, no. 61 (4), pp. 330-333.
5. Eilertsen A.L., Sandvik L., Steinsvik B., Sandset P.M. Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, Vol. 6, no. 6, pp. 928-934.
6. Gomez C.R., Plackett T.P., Kovacs E.J. Aging and estrogen: modulation of inflammatory responses after injury. *Exp. Gerontol.*, 2007, Vol. 42, no. 5, pp. 451-456.
7. Grandas O.H., Mountain D.J., Kirkpatrick S.S., Rudrapatna V.S., Cassada D.C., Stevens S.L., Freeman M.B., Goldman M.H. Effect of hormones on matrix metalloproteinases gene regulation in human aortic smooth muscle cells. *Surg Res.*, 2008, Vol. 148, no.1, pp. 94-99.
8. Lebovic D.I., Shifren J.L., Ryan I.P., Mueller M.D., Korn A.P., Darney P.D., Taylor R.N. Ovarian steroid and cytokine modulation of human endometrial angiogenesis. *Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 15, Suppl. 3, pp. 67-77.
9. Liu C.J., Kuo F.C., Hu H.M., Chen C.Y., Huang Y.B., Cheng K.H., Yokoyama K.K., Wu D.C., Hsieh S., Kuo C.H. 17 β -Estradiol inhibition of IL-6-Scr and Cas and paxillin pathway suppresses human mesenchymal stem cells-mediated gastric cancer cell motility. *Transl Res.*, 2014, Vol. 164, no. 3, pp. 232-243.
10. Ma L.J., Guzman E.A., DeGuzman A., Muller H.K., Walker A.M., Owen L.B. Local cytokine levels associated with delayed-type hypersensitivity responses: modulation by gender, ovariectomy, and estrogen replacement. *J. Endocrinol.*, 2007, Vol. 193, no. 2, pp. 291-297.
11. Pineda B., Garcia-Perez M.A., Vazquez F., Julia M.D., Tarin J.J., Hermenegildo C., Cano A. No effect of Cimicifuga racemosa extract on serum interleukin-6 levels and prostacyclin production by human endothelial cells. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2009, Vol. 144, no. 1, pp. 93-94.
12. Tazhibi M., Dehghani M., Babazadeh S., Makkarian F., Tabatabaeian M., Sadeghi M., Rezaei P., Faghihi M. Hormonal and reproductive risk factors associated with breast cancer in Isfahan patients. *J. Educ. Health Promot.*, 2014, Vol. 23, no. 3, p. 69.
13. Winsauer C., Kruglov A.A., Chashchina A.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2014, Vol. 25, no. 2, pp. 115-123.

Авторы:

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

Исакова О.В. — 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, научно-исследовательская лаборатория 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

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

Authors:

Zorina V.N., PhD, MD (Biology), Main Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation

Isakova O.V., Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation

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

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

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

Поступила 21.10.2015
Принята к печати 07.12.2015

Received 21.10.2015
Accepted 07.12.2015