



УДК 618.19-612.017

И.В. Мигачева^{1,2}, В.С. Горин³, Н.А. Зорин²

КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ, МАКРОГЛОБУЛИНЫ ПРИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН

¹Отделенческая больница на ст. Тынды ОАО «РЖД»,
676282, ул. Красная Пресня, 59, тел. 8-(41656)-58-601, г. Тынды;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, 654005, проспект Строителей, 5,
тел./факс: 8-(3843)-45-48-73, 45-42-19, г. Новокузнецк;

³Клиника женского здоровья, 630052, ул. Немировича-Данченко, 2, тел. +7-913-394-45-97, г. Новосибирск

Резюме

Цель исследования – выявление особенностей иммунного статуса, содержания макроглобулинов при различных клинических вариантах фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Объект исследования – 80 женщин репродуктивного возраста с различными формами фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Всем пациенткам основной и контрольной групп проводилось определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD72+, CD95+); основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, макроглобулинов – α_2 -РАГ и α_2 -МГ, ультразвуковое исследование молочных желез с применением цветового и энергетического доплеровского картирования. Проведен анализ изменений иммунного статуса и содержания макроглобулинов в зависимости от формы фиброзно-кистозной болезни молочных желез.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, иммунный статус, макроглобулины.

I.V. Migacheva^{1,2}, V.S. Gorin³, N.A. Zorin²

IMMUNITY STATUS AND MACROGLOBULINS IN FIBROCYSTIC BREAST DISEASE IN WOMEN

¹Railway hospital at the railway station Tinda, Tinda;

²Novokuznetsk state Institute for Postgraduate Medicine, Novokuznetsk;

³Female health clinic, Novosibirsk

Summary

The goal of the study is to identify characteristics of the immune status in different clinical variants of benign mammary dysplasia. 80 women of reproductive age with various forms of benign mammary dysplasia were included into the study. All patients and the control group were tested for subpopulations of lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD72+, CD95+); main classes immunoglobulin IgA, IgM, IgG. Ultrasonography of mammary glands with the use of color and power Doppler mapping was performed. We first analyzed the changes in immune status depending on the shape of benign mammary dysplasia.

Key words: fibro-cystic mastopathy, benign mammary dysplasia, immune status, macroglobulins.

По определению ВОЗ (1984), мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, доброкачественная дисгормональная дисплазия) – заболевание молочной железы (МЖ), характеризующееся пролиферативными и регрессивными изменениями ткани МЖ с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов [1, 2, 3, 4]. По данным многих авторов, в популяции заболеваемость мастопатией составляет 30-50 %, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболе-

ваниями, достигает 36-95 % [1, 2, 3, 4, 5]. Известно, что некоторые пролиферативные формы мастопатии, сопровождающиеся гиперплазией эпителия, рассматриваются как маркеры повышенного риска возникновения рака МЖ [1, 2, 3, 6].

В последние годы наблюдается усиливающееся влияние различных иммунологических состояний в организме на патогенез гиперпластических процессов, органов репродуктивной системы, в том числе и МЖ [1, 7, 8, 9]. Вместе с тем, отдельные моменты имму-

нопатогенеза в инициации и развитии гиперпластических процессов остаются недостаточно изученными, а научные работы, посвященные этим вопросам немногочисленны.

Внимание иммунологов все больше привлекают белки семейства макроглобулинов, полифункциональных факторов иммунной системы, являющихся регуляторно-транспортными белками, контролирующими межклеточные взаимодействия, участвующие в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа, наделенные способностью к регуляции едва ли не всех функций иммунной системы [10, 11, 12, 13].

Наиболее изученным среди макроглобулинов считается α -2-макро-глобулин (МГ), как один из самых сильных ингибиторов протеиназ в организме человека [10], принимающий активное участие в регуляции иммунного ответа, в комплексе с трипсином способен ингибировать вызванную митогенами пролиферацию лимфоцитов [10, 11], а также в комплексе с плазмином усиливать биосинтез иммуноглобулинов мононуклеарными клетками [10, 11, 12].

Об иммунорегуляторных свойствах другого макроглобулина – ассоциированного с беременностью α -2-гликопротеина (α_2 -РАГ) имеется ряд сообщений [10, 12], в которых сказано о способности α_2 -РАГ угнетать митогениндуцированную пролиферацию лимфоцитов. Его иммунорегуляторные свойства связывают с блокированием главного комплекса гистосовместимости [11, 10].

Цель исследования – выявить особенности иммунного статуса, содержания макроглобулинов при различных формах доброкачественной фиброзно-кистозной болезни молочных желез.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 80 женщин репродуктивного возраста, обследованных в рамках межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины», совместного проекта Новокузнецкий ГИУВа, НИИ комплексных проблем гигиены и профзаболеваний СО РАН. Основную группу составили 80 пациенток с верифицированным диагнозом: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Они были разделены на три подгруппы: I подгруппа (n=30) – пациентки с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез с преобладанием железистого компонента; II подгруппа (n=28) – пациентки с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез с преобладанием кистозного компонента; III подгруппа (n=22) – пациентки с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез с преобладанием фиброзного компонента. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической и гинекологической патологии. Критериями отбора в основную группу были: наличие на момент обследования фиброзно-кистозной болезни молочных желез; возраст от 19 до 45 лет; сохраненная репродуктивная функция; отсутствие узловых форм фиброзно-кистозной болезни молочных желез; отсутствие нейроэндокринных заболеваний; в момент исследования пациентки не принимали гормональные препараты. Всем пациенткам основной и контрольной

групп проводилось определение субпопуляционного состава лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD72+, CD95+ методом иммуноцитохимии (Тотоян А.Н. и соавт., 2002); основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG методом иммунодиффузии по Manchini, общего IgE – методом твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-бест», Россия). Концентрация макроглобулинов α_2 -МГ и α_2 -ГП в сыворотке крови изучена методом ракетного иммуноэлектрофореза в лаборатории иммунохимии ЦНИЛ Новокузнецкого ГИУВа [13]. Содержание ЦИК определяли при помощи теста с ПЭГ 6000.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы (M_e), верхнего и нижнего квартилей. Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения независимых групп (ANOVA Краскела-Уоллиса) и методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна – Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Кенделла. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении состояния иммунного статуса у женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ выявлены некоторые его изменения [5, 9]. Анализ состояния клеточного звена иммунитета позволил выявить ряд особенностей, представленных в таблице 1. У всех обследованных пациенток концентрация CD3+ в плазме крови была ниже нормальных значений, особенно у женщин с преобладанием фиброзного компонента – 48,1 % (28-63). У женщин с преобладанием железистого компонента показатель составлял 61,7 % (42-76); в случае преобладания кистозного компонента – 62,4 % (42-68), в группе контроля – 49 % (32-62). Уровень CD4+ был понижен и составил 33,5 % (18-48) у женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ с преобладанием кистозного компонента, а также у женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ с преобладанием фиброзного компонента 27,3 % (16-48) по сравнению с группой контроля – 37,4 % (18-52), $p < 0,001$. Уровень CD8+ был повышен в основной группе: у женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ с преобладанием железистого компонента составил 16 % (12-24), с преобладанием кистозного компонента – 22,3 % (16-36), с преобладанием фиброзного компонента – 16,3 % (8-32) по сравнению с группой контроля – 12,7 % (5-18), $p < 0,01$. CD16+ во всех группах оставался в пределах нормы, с тенденцией к снижению у женщин с преобладанием фиброзного компонента – 8,1 % (4-24), $p < 0,001$. CD72+ во всех группах оставался в пределах допустимых значений, в основной группе был повышен у женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ с преобладанием железистого компонента – 5,3 % (0-18), с преобладанием кистозного компонента – 9,2 % (2-18), с преобладанием фиброзного компонента – 5,1% (2-18) по сравнению с группой контроля – 2,7 %

(0-6), $p < 0,001$. Уровень CD25+ во всех группах женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ был меньше по сравнению с контрольной группой – 3 % (1-6), $p < 0,001$. Уровень CD95+ в значительной мере не отличался от показателей контрольной группы – 2,2 % (1,6-3).

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета у женщин с различными формами фиброзно-кистозной болезни

Показатель, единица измерения	ФКБ с железистым компонентом (n=30)	ФКБ с кистозным компонентом (n=28)	ФКБ с фиброзным компонентом (n=22)	Контрольная группа (n=30)
CD3+, %	61,7 (42-76)*	62,4 (42-68)*	48,1 (28-63)	49 (32-62)
CD4+, %	42 (26-48)*	33,5 (18-48)*	27,3 (16-48)*	37,4 (18-52)
CD8+, %	16 (12-24)*	22,3 (16-36)*	16,3 (8-32)*	12,7 (5-18)
CD16+, %	15,2 (4-26)	11 (4-24)*	8,1 (4-24)*	14,5 (4-22)
CD72+, %	5,3 (0-18)*	9,2 (2-18)*	5,1 (2-18)*	2,7 (0-6)
CD25+, %	1,8 (0-4)*	0,44 (0-2)*	1 (0-2)*	3 (1-6)
CD95+, %	1,9 (0-5)	2,2 (0-4)	2,2 (1-3)	2,2 (1,6-3)

Примечание. * – уровень значимости различий оценен при помощи U-критерия Манна – Уитни ($p < 0,001$).

При анализе состояния гуморального звена иммунитета выявлено следующее (табл. 2): уровень IgA у женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ с преобладанием железистого компонента составил 2,08 мг/мл (0,9-3,6), с преобладанием кистозного компонента – 2,5 мг/мл (1,6-3,2), с преобладанием фиброзного компонента – 2,07 мг/мл (0,12-3,6), в группе контроля – 1,6 мг/мл (0,08-2,9). Уровень IgM у женщин с фиброзно-кистозной болезнью МЖ с преобладанием железистого компонента составил 1,8 мг/мл (1,2-2,6), с преобладанием кистозного компонента – 1,8 мг/мл (1,6-2,4), с преобладанием фиброзного компонента – 6,5 мг/мл (2-18,2), в группе контроля – 7,8 мг/мл (1,6-18,2). Уровень IgG в основной группе был повышен по сравнению с контрольной группой 11,5 мг/мл (2,1-18,6), $p < 0,001$. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у женщин в основной группе не отличались от группы контроля и составляли 0,1 ЕД (0,08-0,12). То есть, уровни IgA, IgM, IgG и ЦИК варьировали в пределах нормальных значений во всех группах женщин, с тенденцией к увеличению IgG у женщин с железистой и диффузной формами фиброзно-кистозной болезни МЖ.

Таблица 2

Показатели гуморального звена иммунитета у женщин с различными формами ФКБ

Показатель, Единица измерения	ФКБ с железистым компонентом (n=30)	ФКБ с кистозным компонентом (n=28)	ФКБ с фиброзным компонентом (n=22)	Контрольная группа (n=30)
IgA, мг/мл	2,08 (0,9-3,6)*	2,5 (1,6-3,2)*	2,07 (0,12-3,6)*	1,6 (0,08-2,9)
IgM, мг/мл	1,8 (1,2-2,6)*	1,8 (1,6-2,4)*	6,5 (2-18,5)	7,8 (1,6-18,2)
IgG, мг/мл	16,4 (12-19,2)*	17,3 (12,4-19,6)*	12,7 (1,6-18,4)	11,5 (2,1-18,6)
ЦИК, ЕД	0,1 (0,08-0,12)	0,1 (0,08-0,12)	0,09 (0-0,12)	0,1 (0,08-0,12)

Примечание. * – уровень значимости различий оценен при помощи U-критерия Манна – Уитни ($p < 0,001$).

Таким образом, при фиброзно-кистозной болезни МЖ у пациенток происходят изменения иммунного

статуса, проявляющееся увеличением общего числа женщин с явлениями лимфоцитопении. Отклонения в иммунном статусе характеризуются, в первую очередь, угнетением Т-хелперного звена иммунитета, а также активацией В-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы организма. Функционирование иммунной системы при мастопатии представлено нарушением регуляции иммунного ответа с резко выраженной патологией по типу относительно высоких показателей Т-лимфоцитов из субпопуляции киллеров/супрессоров и значительно сниженным количеством Т-лимфоцитов субпопуляции хелперов/индукторов.

Можно предположить, что выявленные изменения в иммунном статусе у женщин, являются одним из предрасполагающих факторов развития ФКБ. Причиной, индуцирующей развитие изменений в иммунной системе, с одной стороны, с одной стороны, могут быть нарушения в гормональном звене гомеостаза [3, 6], а с другой – воздействие внешних факторов и соматической патологии на органы репродуктивной системы.

С целью возможности использования макроглобулинов – α_2 -РАГ и α_2 -МГ в качестве маркеров опухолевого процесса, у женщин с ФКБ, изучено содержание данных белков в плазме здоровых женщин и женщин с ФКБ.

Изучено содержание α_2 -РАГ и МГ в плазме крови 30 соматически здоровых женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом и 80 женщин с ФКБ. Женщины группы сравнения были обследованы в динамике: 7-10, 19-24 дни овуляторного менструального цикла, а также в период менструального кровотечения.

Данные исследования показали, что у здоровых женщин с овуляторным менструальным циклом наблюдается значительное повышение α_2 -РАГ в крови при снижении уровня МГ в лютеиновой фазе и в период менструального кровотечения по сравнению с фолликулиновой фазой цикла.

Можно предполагать, что повышенный уровень α_2 -РАГ во 2 фазе цикла блокирует иммунную систему и обеспечивает имплантацию зиготы к вынашиванию беременности, как чужеродного трансплантата. Кроме этого, повышенный уровень α_2 -РАГ является при менструальном кровотечении фактором повышенного риска развития воспалительных процессов органов малого таза.

Для больных с ФКБ характерно увеличение в плазме α_2 -РАГ при нормальном содержании МГ. Возможно, хроническая иммуносупрессия, обусловленная высоким содержанием в крови α_2 -РАГ, является одним из основных патогенетических механизмов развития опухолевого процесса в МЖ на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении у больных женщин.

Содержание α_2 -РАГ и МГ у больных с железистой кистозной мастопатией и диффузной мастопатией не отличается от уровня макроглобулинов больных с ФКБ в возрасте старше 45 лет.

В некоторых публикациях отечественных и иностранных авторов отмечено повышение α_2 -РАГ при циррозе печени, раке гортани, РМЖ, злокачественных новообразованиях женских половых органов [10, 11, 14].

Таблица 3

Концентрация макроглобулинов – α_2 -РАГ и МГ в крови здоровых женщин и больных с фиброзно-кистозной болезнью

Обследуемые группы больных	Концентрация белка, г/л	
	α_2 -РАГ	МГ
Контрольная группа: - 7-10-й день менстр. цикла - 19-24-й день менстр. цикла - менструальное кровотечение	0,010±0,002 0,021±0,003* 0,022±0,007*	2,20±0,16 1,94±0,15* 1,94±0,17*
Больные фиброзно-кистозной болезнью	0,027±0,002*	2,14±0,08
Возраст больных до 40 лет	0,032±0,006*	2,20±0,31
Возраст больных 40-45 лет	0,031±0,003*	1,94±0,11
Возраст больных старше 45 лет	0,019±0,003*	2,38±0,13
Диффузная мастопатия	0,017±0,005	2,74±0,25*
Диффузно-кистозная мастопатия	0,024±0,007*	2,10±0,27
Смешанная форма мастопатии	0,029±0,004*	2,06±0,12
Женщины в менопаузе	0,024±0,003*	2,41±0,23

Примечание. * – различия достоверны при сравнении показателей со здоровыми женщинами с овulatoryным менструальным циклом на 7-10 день цикла; ** – различия достоверны при сравнении со здоровыми женщинами в менопаузе.

Известно, что биосинтез α_2 -РАГ зависит от уровня эстрогенной насыщенности [10, 14]. В то же время, ранее было показано, что у женщин, принимающих гормональные контрацептивы или имеющих производственный контакт с синтетическими эстрогенами, резко увеличивается концентрация данного белка в сыворотке крови [10, 14].

Концентрация α_2 -РАГ в плазме крови соматически здоровых женщин с овulatoryным циклом составила 0,010±0,002 г/л; у больных с ФКБ составила 0,027±0,002 г/л ($p<0,05$). Обращали на себя внимание различия в уровне белка, зависящие от длительности заболевания – от 1 года до 5 лет. При этом уровень белка в плазме крови составлял – 0,022±0,003 г/л; 0,030±0,003 г/л; 0,035±0,006 г/л, т. е. имеет место существенное повышение белка при более продолжительном течении заболевания. Не менее интересны исследования уровня белка в плазме крови до лечения в зависимости от возраста. Содержание α_2 -РАГ в крови больных в возрасте до 30 лет, от 30 до 40 лет, от 40 до 45 лет и в возрасте старше 45 лет составило соответственно: 0,017±0,003 г/л; 0,032±0,006 г/л; 0,031±0,03 г/л; 0,019±0,003 г/л. Различия в показателях в возрастной группе от 30 до 40 лет и от 40 до 45 лет при сравнении в возрасте до 30 лет и старше 50 лет достоверны ($p<0,05$) (табл. 3).

При рецидиве ФКБ концентрация белка в плазме остаётся высокой – 0,041±0,002 г/л. Отмечается определенная закономерность распределения содержания α_2 -РАГ в крови больных при отсутствии эффекта и рецидиве ФКБ в зависимости от возраста и продолжительности заболевания. Концентрация белка в крови данной группы больных в возрасте до 30 лет; от 30 до 40 лет; от 40 до 45 лет; старше 45 лет соответственно составила: 0,045±0,006 г/л; 0,043±0,005 г/л; 0,042±0,003 г/л; 0,035±0,003 г/л. Уровень α_2 -РАГ у больных исследуемой группы при продолжительности заболевания до 1 года; от 1 года до 5 лет; бо-

лее 5 лет составил соответственно: 0,044±0,004 г/л; 0,046±0,003 г/л; 0,058±0,008 г/л. Различия в показателях в возрастной группе старше 45 лет в сравнении с больными до 45 лет, а также при продолжительности заболевания более 5 лет в сравнении с группой больных с продолжительностью заболевания менее 5 лет достоверны ($p<0,05$). Полученные данные позволяют утверждать, что изменения содержания α_2 -РАГ в крови больных женщин имеют прямую зависимость от эндогенной (ановуляторный цикл и гиперэстрогения) и экзогенной эстрогенной нагрузки.

Таким образом, данные результаты исследования позволяют сделать вывод, что определение концентрации α_2 -РАГ в сыворотке крови женщин можно использовать как критерий эффективности лечения ФКБ, диагностический и прогностический тест у женщин с ФКБ.

В последующем было проведено изучение концентрации α_2 -РАГ в зависимости от возраста и менструальной функции. Средние концентрации уровня α_2 -РАГ в группе здоровых составляют 0,01±0,001 г/л, женщин с ФКБ 0,01±0,003 г/л (табл. 4).

Таблица 4

Концентрация α_2 -РАГ у больных с ФКБ и у здоровых женщин

Группы обследованных	Число обследованных		Концентрация α_2 -РАГ М ± m, г/л
	абс.	%	
Здоровые	50		0,01±0,001
Фиброзно-кистозная болезнь	80		0,01±0,003

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению со здоровыми женщинами и больными с фиброзно-кистозной мастопатией.

В исследованиях, проведенных с целью выявить зависимость по содержанию исходного уровня α_2 -РАГ в зависимости от возраста, не выявлено в сравниваемых группах больных при одной и той же стадии процесса достоверных различий.

В последующих исследованиях зависимости от характера менструальной функции и содержания белка в обеих группах не выявлено и значения практически не различались – 0,032±0,004 г/л для больных в репродуктивном периоде и 0,031±0,0024 г/л в менопаузе ($p>0,05$). Это позволяет нам сделать вывод о том, что значение уровня концентрации α_2 -РАГ не зависит от менструальной функции женщин. Таким образом, ни возраст пациентов, ни менструальная функция больных не являются значимыми и достоверными у данной группы женщин.

Следует отметить, что в процессе наблюдения за данной группой женщин, содержание α_2 -РАГ не отличалось от показателей группы здоровых женщин и составило от 0,001 г/л до 0,029 г/л, при этом его среднее значение не отличалось от средних величин группы здоровых женщин ($p>0,05$).

Проведенное изучение содержания α_2 -РАГ у здоровых женщин, у женщин с ФКБ, показало, что определение содержания ассоциированного с беременностью α_2 -РАГ может служить в качестве маркера опухолевого процесса. При повышении показателей содержания данного белка женщина нуждается в комплексном обследовании с целью выявления начальных форм РМЖ.

Литература

1. Бабышкина Н.Н., Стахеева М.Н., Слонимская Е.М. и др. Иммунологические параметры и уровень продукции цитокинов у больных с пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 37-43.
2. Высоцкая И.В., Ким Е.А., Лetyагин В.П. Дисгормональная дисплазия молочных желез // Маммология: общественно-научный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 9-12.
3. Жаминский И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семенов Н.В. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – № 8. – С. 31-33.
4. Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез // Sono Ace International (русская версия) – 2000. – № 6. – С. 115-120.
5. Зорин Н.А. Высококчувствительные варианты количественного иммуно-электрофореза // Лабораторное дело. – 1983. – № 10. – С. 40-43.
6. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов α_2 -макроглобулин // Иммунология. – 2004. – № 5. – С. 302-304.
7. Зорин Н.А., Левченко В.Г., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль макро-глобулинов в репродуктивной функции женщин // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 7-8.
8. Коган И.Ю., Полянин А.Л., Мясникова М.О. и др. Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – № 2. – С. 15-18.
9. Митрофанов Н.А., Зорин Н.А. Влияние эстрогенов на иммунный статус женщин. Интерлейкины и другие медиаторы в клинической иммунологии // Респ. сб. научн. тр., М., 1989. – С. 120-123.
10. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. – СПб.: Гиппократ, 2007 – 431 с.
11. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа // Гинекология. – 2000. – № 2 – С. 13-16.
12. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодинон // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8 (1). – С. 56-59.
13. Petersen C.M. Alpha-2-macroglobulin and pregnancy zone protein: Serum level alpha-2-macroglobulin receptors cellular synthesis and aspects of function relation to immunology // Dan. Med. Bul. 1. – 1993. – Vol. 40. – P. 409-446.
14. Sakaguchi S. Naturally arising CD4 regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // Annu. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 22 – P. 531-562.

Literature

1. Babyshkina N.N., Staheeva M.N., Slonimskaya E.M., et al. Immunological parameters and levels of cytokine production at patients with proliferative diseases and breast cancer // Cytokines and inflammation. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 37-43.
2. Kogan I.Y., Polyani A.L., Myasnikov M.O., et al. Mastopathy (fibrocystic disease): diagnostic approach // Journal of Obstetrics and gynecological diseases. – 2004. – № 2. – P. 15-18.
3. Mitrofanov N.A., Zorin N.A. Estrogen effect on the women immune status. Interleukins and other immune mediators in clinical immunology. – Resp. Sat. Scien. tr. – M., 1989. – P. 120-123.
4. Petersen C.M. Alpha-2-macroglobulin and pregnancy zone protein: Serum level of alpha-2-macroglobulin receptors cellular synthesis and aspects of function relation to immunology // Dan. Med. Bul. 1. – 1993. – Vol. 40. – P. 409-446.
5. Sakaguchi S. Naturally arising CD4 regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // Annu. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 22. – P. 531-562.
6. Sidorenko L.N. Mastopathy. – SPb.: Hippocrates, 2007. – 431 p.
7. Smetnik V.P. Sex hormones and female breast // Gynecology. – 2000. – № 2. – P. 13-16.
8. Suturina L.V., Popova L.N. The dynamics of clinical symptoms and correction of antioxidant deficiency in women with diffuse mastopathy using herbal preparation mastodinon // Obstetrics and gynecology. – 2012. – № 8, release 1. – P. 56-59.
9. Vysotskaya I.V., Kim E.A., Letyagin V.P. Dishormonal female breast dysplasia // Mammalogy: socio-scientific medical journal. – 2006. – № 2. – P. 9-12.
10. Zabolotskaya N.V., Zabolotskiy V.S. Complex ultrasound breast examination // Sono Ace International (Russian version). – 2000. – № 6. – P. 115-120.
11. Zhaminsky I.Zh., Serebrennikova S.N., Guzovskaya E.V., Semenov N.V. The role of Cytokines in the pathogenesis of diseases (1 message) // Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2008. – № 8. – P. 31-33.
12. Zorin N.A. High sensitivity options of quantitative immunoelectrophoresis. Laboratory science. – 1983. – № 10. – P. 40-43.
13. Zorin N.A., Levchenko V.G., Zorina V.N., Zorina R.M. Women's reproductive function macroglobulin role. Obstetrics and gynecology. – 2005. – № 4. – P. 7-8.
14. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. Universal modulator of cytokine α_2 – macroglobulin. Immunology. – 2004. – № 5. – P. 302-304.

Координаты для связи с авторами: Мигачева Ирина Викторовна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения больницы на ст. Тынды, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого ГИУВа, тел. +7-914-578-08-55; Горин Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача Клиники женского здоровья г. Новосибирска, e-mail: docgorin@mail.ru; Зорин Николай Алексеевич – д-р биол. наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. ЦНИЛ Новокузнецкого ГИУВа, тел. 8-(3843)-45-48-73.