

Для цитирования: Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Магарилл Ю.А., Гордеева Л.А., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Костяно М.В., Вафин И.А. Влияние анти-антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 62–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-62-69.

For citation: Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Magarill Y.A., Gordeeva L.A., Lutsenko V.A., Kolpinskiy G.I., Kostyanko M.V., Vafin I.A. Effect of anti-antibodies to estradiol and progesterone on the concentration of hormones in the blood serum of healthy women and breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 62–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-62-69.

ВЛИЯНИЕ АНТИ-АНТИТЕЛ К ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ НА СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Глушков¹, Е.Г. Поленок¹, С.А. Мун¹, Ю.А. Магарилл², Л.А. Гордеева¹, В.А. Луценко³, Г.И. Колпинский^{2,4}, М.В. Костяно⁵, И.А. Вафин⁶

Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», г. Кемерово, Россия¹

Россия, 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, 10. E-mail: stellamun@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,

г. Кемерово, Россия²

Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а²

ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия³

Россия, 650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35³

ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия⁴

Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 53/1⁴

Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,

г. Кемерово, Россия⁵

Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6⁵

ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия⁶

Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22⁶

Аннотация

Ранее были выявлены взаимосвязи аутоантител, специфичных к эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg), с содержанием гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы. **Цель исследования** – выявить предполагаемые взаимосвязи антиидиотипических аутоантител к Es и Pg с содержанием гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы в постменопаузе. **Материал и методы.** Концентрации Es и Pg исследовали с помощью конкурентного метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови 206 здоровых женщин и 480 больных раком молочной железы. В этих же образцах сыворотки крови исследовали уровни антител и антиидиотипических антител к Es и Pg с помощью конкурентного метода иммуноферментного анализа. **Результаты.** Высокие значения индивидуальных соотношений гормонов (Pg/Es>4,0) были ассоциированы с низким риском рака молочной железы (OR=0,3; p<0,0001), высокими значениями индивидуальных соотношений специфических аутоантител класса A (IgA-Pg1/IgA-Es1>1,0; p=0,004) и с высокими значениями соответствующих антиидиотипических антител класса G (IgG-Pg2/IgG-Es2>1,0; p<0,001) у здоровых женщин, но не у больных раком молочной железы. **Заключение.** Впервые обнаружены ассоциации антиидиотипических антител класса G к Es и Pg с гормональным статусом у здоровых женщин. Подобные иммуно-гормональные взаимосвязи у больных раком молочной железы отсутствовали. Это может служить основанием для дальнейших исследований механизмов иммунорегуляции канцерогенеза у человека.

Ключевые слова: рак молочной железы, антиидиотипические антитела, эстрадиол, прогестерон.

EFFECT OF ANTI-ANTIBODIES TO ESTRADIOL AND PROGESTERONE ON THE CONCENTRATION OF HORMONES IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS

A.N. Glushkov¹, E.G. Polenok¹, S.A. Mun¹, Y.A. Magarill², L.A. Gordeeva¹, V.A. Lutsenko³, G.I. Kolpinskiy^{2,4}, M.V. Kostyanko⁵, I.A. Vafin⁶

Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia¹

10, Leningradsky Avenue, 650065-Kemerovo, Russia. E-mail: stellamun@yandex.ru¹

Kemerovo State Medical University Kemerovo, Russia²

22a, Voroshilov Street, 650056-Kemerovo, Russia²

Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia³

35, Volgogradskaya Street, 650036-Kemerovo, Russia³

Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russia⁴

53/1, Oktyabrsky Avenue, 650066-Kemerovo, Russia⁴

Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia⁵

6, Krasnaya Street, 650000-Kemerovo, Russia⁵

Regional Center of Blood, Kemerovo, Russia⁶

22, Oktyabrsky Avenue, 650066-Kemerovo, Russia⁶

Abstract

The relationship between autoantibodies specific to estradiol (Es)/ progesterone (Pg) and the concentrations of these hormones in the blood serum of healthy women and breast cancer patients has been previously revealed.

Purpose: to study the association between anti-idiotypic antibodies to Es and Pg and the concentrations of these hormones in postmenopausal healthy women and breast cancer patients. **Material and Methods.** The levels of Es and Pg in the blood serum of 206 healthy women and 480 breast cancer patients were studied using competitive enzyme immunoassay. The levels of autoantibodies to Es and Pg and appropriate anti-idiotypic antibodies in the same serums were studied using non-competitive enzyme immunoassay. **Results.** The high personal ratio of hormones (Pg/Es >4.0) was associated with the low breast cancer risk (OR=0.3; p<0.0001), high individual ratio of specific antibodies (IgA-Pg1/IgA-Es1>1.0; p=0.004) and high individual ratio of anti-idiotypic antibodies (IgG-Pg2/IgG-Es2>1.0; p<0.001) in healthy women, but not in breast cancer patients. **Conclusion.** The association between anti-idiotypic antibodies of G class specific to Es/ Pg and hormonal status was revealed in healthy women but not in breast cancer patients. Further studies on the mechanisms of immunoregulation of carcinogenesis are needed.

Key words: breast cancer, anti-idiotypic antibodies, estradiol, progesterone.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остаётся ведущим злокачественным новообразованием у женщин, заболеваемость которым растёт в РФ и мире [1]. Разработка новых методов определения индивидуальных рисков возникновения для последующей профилактики РМЖ возможна путём изучения неизвестных ранее механизмов малигнизации клеток молочной железы. Роль стероидных гормонов в патогенезе РМЖ хорошо известна. Показано, что эстрадиол (Es) стимулирует пролиферацию клеток-мишеней, т.е. действует как промотор канцерогенеза, а прогестерон (Pg) обладает противоположным действием, т.е. выступает как антипромотор [2, 3]. Кроме того, метаболиты Es способны формировать ковалентные аддукты с ДНК, инициируя мутации [4].

С другой стороны, было показано, что иммунизация животных против Es и Pg приводила к

появлению специфических антител и повышению концентрации гормонов в сыворотке крови [5–8]. После иммунизации мышей против Es наблюдали замедление возникновения и роста имплантированных Es-зависимых опухолей молочной железы, по предположению авторов, за счёт связывания Es антителами [9]. Поэтому изучение механизмов иммунорегуляции содержания стероидных гормонов в норме и при патологии молочной железы представляют определенный интерес.

Ранее нами были выявлены ассоциации антител, специфичных к Es и Pg с РМЖ у женщин в постменопаузе [10]. Содержание Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ было взаимосвязано с уровнями специфических антител [11]. Вместе с тем у здоровых женщин и больных РМЖ были обнаружены антиидиотипические антитела к Es и Pg [12]. Ранее описанные аутоантитела, специфичные к Es-рецептору, ассоциированные с

пролиферацией клеток РМЖ [13], вероятно, тоже представляли собой антиидиотипические антитела к Es. Однако влияние таких антител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови человека остаётся неизученным.

Цель исследования – изучить влияние антиидиотипических антител к Es и Pg на содержание гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ в сравнении с соответствующими идиотипическими антителами.

Материал и методы

В исследование были включены 686 женщин в постменопаузе, в том числе 480 с диагнозом инвазивная карцинома молочной железы, поступивших на лечение в Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово). Диагноз РМЖ в каждом случае был подтвержден морфологически. В большинстве случаев были выявлены I и II стадии заболевания – в 36,0 % и 46,5 %, III и IV стадии – в 17,1 % и 0,4 % наблюдениях соответственно. Медиана возраста – 62 года (интерквартильный размах – 57–69 лет).

В группу сравнения были включены 206 условно здоровых женщин, проживающих на территории Кемеровской области, и доноры Кемеровского центра крови без патологии молочной железы. Медиана возраста – 57 лет (интерквартильный размах – 54–60 лет).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.03. Все женщины, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие.

Определение идиотипических антител к Es и Pg (IgA-Es1, IgA-Pg1, IgG-Es1, IgG-Pg1) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, как описано в [10]. В качестве антигенов на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Конъюгат Es-BSA был синтезирован путем присоединения BSA к эстрадиолхинонам, полученным окислением Es солью Фреми. Конъюгат Pg-BSA был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и BSA карбодиимидным способом. Иммунологические планшеты сенсibilizировали конъюгатами гаптен-BSA в течение ночи при комнатной температуре. Образцы сыворотки крови в разведении 1:20 (для определения IgA антител) или 1:100 (для определения IgG антител) вносили по 100 мкл в лунки планшета в дублях, инкубировали 1 ч при 37 °C на шейкере. Связавшиеся антитела выявляли с помощью козых антител против IgA(G) человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение

конъюгата 1:10 000. В лунки вносили по 100 мкл меченых антител и инкубировали 1 ч при 37 °C на шейкере. Регистрацию адсорбированных на планшете антител проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМВ, США), на фотометре (Униплан, Россия) при длине волны 450 нм. Уровни антител выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле

$$\text{IgA(G)-X} = (\text{OD}_{\text{X-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}}$$

где X=Es, Pg; $\text{OD}_{\text{X-BSA}}$ – связывание антител с конъюгатом гаптен-BSA, OD_{BSA} – фоновое связывание с BSA.

Анализ антиидиотипических антител к Es и Pg (IgG-Es2, IgG-Pg2) осуществляли на коммерческих наборах «ИмуноФА-Эстрадиол», «ИмуноФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против Es и Pg согласно ранее описанной методике [14]. Уровни антиидиотипических антител также выражали в относительных единицах и рассчитывали по отношению связывания сывороточных антител с иммобилизованными на пластике антителами к Es и Pg (за вычетом фонового связывания с отрицательным контролем) к отрицательному контролю.

Концентрацию стероидных гормонов (Es, Pg) определяли с помощью коммерческих наборов «ИмуноФА-Эстрадиол», «ИмуноФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей выявили с помощью критерия Шапиро – Уилка и в дальнейшем для выявления различий между группами использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Для выявления пороговых значений концентраций гормонов и уровней антител (cut-off) был проведен ROC-анализ [15]. Ассоциации исследуемых антител и стероидных гормонов с РМЖ оценивали на основании величины отношения шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (CI) при 95 % уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Сначала с помощью ROC-анализа определили пограничные значения концентраций Es и Pg, по которым сравниваемые группы имели наибольшие различия. В табл. 1 представлено распределение случаев с низким (\leq) и высоким ($>$) содержанием этих гормонов и их соотношением (Pg/Es) в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ в постменопаузе. Частота встречаемости высоких уровней Es (>200 pmol/L) у здоровых женщин

(43,2 %) оказалась ниже, чем у больных (68,8 %, OR=2,9). Высокое содержание Pg (>800 pmol/L) у здоровых женщин обнаруживали чаще (61,2 %, чем у больных РМЖ (40,0 %, OR=0,4). Поэтому и высокие значения индивидуальных соотношений Pg/Es (>4,0) у здоровых женщин выявлялись чаще (56,8 %), чем у больных (30,6 %, OR=0,3). Полученный результат соответствует известным данным о стимулирующем пролиферацию клеток молочной железы действии Es и угнетающем – Pg [2, 3].

Очевидно, что индивидуальное соотношение Pg/Es как комплексный показатель отражает участие этих гормонов в процессах инициации

и промоции канцерогенеза в молочной железе в большей степени, чем каждого из них по отдельности. Значительное превалирование уровня Pg над уровнем Es (Pg/Es>4,0) условно обозначили как «физиологический гормональный баланс», препятствующий избыточной пролиферации клеток-мишеней, риск возникновения РМЖ в этом случае низкий (OR=0,3). Нарушение баланса в пользу Es (Pg/Es<4,0) создаёт условия для стимуляции иницирующих и промоторных эффектов Es, повышая риск РМЖ (OR=3,0). Такое состояние условно обозначили как «проканцерогенный гормональный дисбаланс».

Таблица 1/Table 1

Число и частота встречаемости случаев с низким (\leq) и высоким ($>$) содержанием эстрадиола (Es), прогестерона (Pg) (pmol/L) и соотношением Pg/Es в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы

Cases numbers and frequencies with low (\leq) and high ($>$) Es and Pg concentrations (pmol/L) and Pg/Es ratios in the blood serum of breast cancer patients (BCP) and healthy women (HW)

Гормоны, соотношение гормонов/ Hormones, hormone ratio	РМЖ/BCP (n=480)	Здоровые/Health (n=206)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
Es \leq 200	150 (31,3 %)	117 (56,8 %)	38,50 (<0,0001)	0,35 (0,25–0,48)
Es>200	330 (68,8 %)	89 (43,2 %)		2,89 (2,07–4,05)
Pg \leq 800	288 (60,0 %)	80 (38,8 %)	25,1 (<0,0001)	2,36 (1,69–3,30)
Pg>800	192 (40,0 %)	126 (61,2 %)		0,42 (0,30–0,59)
Pg/Es \leq 4,0	333 (69,4 %)	89 (43,2 %)	40,6 (<0,0001)	2,98 (2,13–4,17)
Pg/Es >4,0	147 (30,6 %)	117 (56,8 %)		0,33 (0,24–0,47)

Таблица 2/Table 2

Число и частота встречаемости случаев с низким (\leq) и высоким ($>$) содержанием эстрадиола (Es), прогестерона (Pg) (pmol/L) и их соотношением Pg/Es при разных значениях соотношений исследуемых антител в сыворотке крови здоровых женщин

Cases number and frequencies of the low (\leq) and high ($>$) Es and Pg (pmol/l) concentration and Pg/Es ratio at the different ratios of studied antibodies in the blood serum of healthy women

Соотношения антител/ Antibody ratios	Es		Pg		Pg/Es	
	\leq 200	> 200	\leq 800	> 800	\leq 4,0	> 4,0
Идиотипические антитела/Idiotypic antibodies						
1.1 IgA-Pg1/IgA-Es1 <0,5	24 (41,4 %)	34 (58,6 %)	29 (50,0 %)	29 (50,0 %)	32 (55,2 %)	26 (44,8 %)
1.2 IgA-Pg1/IgA-Es1 0,5–1,0	66 (60,0 %)	44 (40,0 %)	45 (40,9 %)	65 (59,1 %)	49 (44,5 %)	61 (55,5 %)
1.3 IgA-Pg1/IgA-Es1 >1,0	27 (71,0 %)	11 (28,9 %)	6 (15,8 %)	32 (84,2 %)	8 (21,1 %)	30 (78,9 %)
χ^2 (p), df=2	9,23 (0,010)		11,74 (0,003)		11,07 (0,004)	
2.1 IgG-Pg1/IgG-Es1 <0,5	37 (53,6 %)	32 (46,4 %)	33 (47,8 %)	36 (52,2 %)	35 (50,7 %)	34 (49,3 %)
2.2 IgG-Pg1/IgG-Es1 0,5–1,0	72 (59,0 %)	50 (41,0 %)	44 (36,1 %)	78 (63,9 %)	48 (39,3 %)	74 (60,7 %)
2.3 IgG-Pg1/IgG-Es1 >1,0	8 (53,3 %)	7 (46,7 %)	3 (20,0 %)	12 (80,0 %)	6 (40,0 %)	9 (60,0 %)
χ^2 (p), df=2	0,60 (0,741)		4,98 (0,083)		2,39 (0,303)	
Антиидиотипические антитела/Antiidiotypic antibodies						
3.1 IgG-Pg2/IgG-Es2 <0,5	84 (59,6 %)	57 (40,4 %)	60 (42,6 %)	81 (57,4 %)	62 (44,0 %)	79 (56,0 %)
3.2 IgG-Pg2/IgG-Es2 0,5–1,0	10 (31,3 %)	22 (68,8 %)	17 (53,1 %)	15 (46,9 %)	22 (68,8 %)	10 (31,3 %)
3.3 IgG-Pg2/IgG-Es2 >1,0	23 (69,7 %)	10 (30,3 %)	3 (9,1 %)	30 (90,9 %)	5 (15,2 %)	28 (84,8 %)
χ^2 (p), df=2	11,19 (0,004)		15,86 (<0,001)		19,3 (<0,001)	

Учитывая вышеприведённые экспериментальные данные о влиянии специфических антител на содержание стероидных гормонов у иммунизированных животных, изучение влияния индивидуальных соотношений специфических аутоантител к Es и Pg на гормональный баланс в норме и при гормонозависимых опухолях у человека представляет особый интерес. В настоящей работе мы исследовали частоту встречаемости случаев с низким и высоким содержанием Es и Pg и их соотношением Pg/Es при разных значениях соотношений идиотипических и антиидиотипических антител в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ.

У здоровых женщин (табл. 2) обнаружили взаимосвязи Es, Pg и Pg/Es с соотношением идиотипических антител класса А. Возрастание индивидуальных значений соотношения IgA-Pg1/IgA-Es1 от <0,5 до >1,0 (позиции 1.1–1.3) было ассоциировано со снижением частоты встречаемости случаев с высокими уровнями Es (>200 pmol/L) с 58,6 % до 28,9 % (p=0,01). При этом доля случаев с высоким содержанием Pg (>800 pmol/L) возрастала с 50,0 % до 84,2 % (p=0,003) так же, как и высокое значение соотношения Pg/Es (>40) с 44,8 % до 78,9 % (p=0,004).

Искомые взаимосвязи с соотношением идиотипических антител класса G (позиции 2.1–2.3) не были выявлены.

При исследовании антиидиотипических антител класса G у здоровых женщин (позиции 3.1–3.3) частота встречаемости случаев с высо-

ким содержанием Es была значительно выше при значениях IgG-Pg2/IgG-Es2 в интервале 0,51,0 (68,8 %, p=0,004), чем при низких значениях <0,5 (40,4 %) и высоких >1,0 (30,3 %). Высокие уровни Pg (>800 pmol/L) соответствовали высоким значениям соотношения IgG-Pg2/IgG-Es2 (>1,0) (90,9 %) по сравнению с низкими значениями (57,4 % и 46,9 %, p<0,001) так же, как и высокие значения Pg/Es (84,8 %, 56,0 % и 31,3 % соответственно, p<0,001).

Таким образом, состояние физиологического гормонального баланса (Pg/Es>4,0) у здоровых женщин оказалось ассоциированным с высокими соотношениями идиотипических антител (IgA-Pg1/IgA-Es1>1,0), а проканцерогенного дисбаланса (Pg/Es<4,0) – с низким соотношением (<1,0). Гормональный баланс был ассоциирован с низким (<0,5) или высоким (>1,0) соотношением антиидиотипических антител IgG-Pg2/IgG-Es2. Проканцерогенный дисбаланс имел место при промежуточных значениях IgG-Pg2/IgG-Es2 (0,51,0).

При РМЖ (табл. 3) не обнаружено значимых взаимосвязей между идиотипическими антителами и гормональным статусом (позиции 1.1–1.3 и 2.1–2.3). Только при соотношении антиидиотипических антител IgG-Pg2/IgG-Es2 в интервале 0,5–1,0 было больше случаев (79,0 %) с высоким содержанием в сыворотке крови Es по сравнению с другими интервалами (<0,5 и >1,0; 61,8 % и 63,2 % соответственно, p<0,001). Взаимосвязи Pg и Pg/Es с IgG-Pg2/IgG-Es2 оказались слабо значимыми (p=0,04).

Таблица 3/Table 3

Число и частота встречаемости случаев с низким (≤) и высоким (>) содержанием эстрадиола (Es), прогестерона (Pg) (pmol/L) и их соотношением Pg/Es при разных значениях соотношений исследуемых антител в сыворотке женщин, больных раком молочной железы

Cases number (n) and frequencies (%) of the low (≤) and high (>) Es and Pg (pmol/l) concentration and Pg/Es ratio at the different ratios of studied antibodies in the blood serum of breast cancer patients

Соотношения антител/ Antibody ratios	Es		Pg		Pg/Es	
	≤200	>200	≤800	>800	≤4,0	>4,0
Идиотипические антитела/Idiotypic antibodies						
1.1 IgA-Pg1/IgA-Es1 <0,5	41 (33,3 %)	82 (66,7 %)	71 (57,7 %)	52 (42,3 %)	87 (70,7 %)	36 (29,3 %)
1.2 IgA-Pg1/IgA-Es1 0,5–1,0	83 (30,7 %)	187 (69,3 %)	169 (62,6 %)	101 (37,4 %)	189 (70,0 %)	81 (30,0 %)
1.3 IgA-Pg1/IgA-Es1 >1,0	26 (29,9 %)	61 (70,1 %)	48 (55,2 %)	39 (44,8 %)	57 (65,6 %)	30 (34,5 %)
χ^2 (p), df=2	0,36 (0,837)		1,87 (0,394)		0,77 (0,682)	
2.1 IgG-Pg1/IgG-Es1 <0,5	36 (27,1 %)	97 (72,9 %)	85 (63,9 %)	48 (36,1 %)	99 (74,4 %)	34 (25,6 %)
2.2 IgG-Pg1/IgG-Es1 0,5–1,0	97 (34,8 %)	182 (65,2 %)	164 (58,8 %)	115 (41,2 %)	189 (67,7 %)	90 (32,3 %)
2.3 IgG-Pg1/IgG-Es1 >1,0	17 (25,0 %)	51 (75,0 %)	39 (57,4 %)	29 (42,6 %)	45 (66,2 %)	23 (33,8 %)
χ^2 (p), df=2	3,93 (0,141)		1,22 (0,544)		2,28 (0,320)	
Антиидиотипические антитела/Antiidiotypic antibodies						
3.1 IgG-Pg2/IgG-Es2 <0,5	76 (38,2 %)	123 (61,8 %)	107 (53,8 %)	92 (46,2 %)	127 (63,8 %)	72 (36,2 %)
3.2 IgG-Pg2/IgG-Es2 0,5–1,0	39 (21,0 %)	147 (79,0 %)	116 (62,4 %)	70 (37,6 %)	141 (75,8 %)	45 (24,2 %)
3.3 IgG-Pg2/IgG-Es2 >1,0	35 (36,8 %)	60 (63,2 %)	65 (68,4 %)	30 (31,6 %)	65 (68,4 %)	30 (31,6 %)
χ^2 (p), df=2	14,9 %9 (<0,001)		6,4 %6 (0,040)		6,55 (0,038)	

Таким образом, состояние проканцерогенного гормонального дисбаланса у больных РМЖ может быть обусловлено отсутствием или слабовыраженным влиянием идиотипических и антиидиотипических антител к Es и Pg. Более того, при определённых условиях (IgG-Pg2/IgG-Es2 в интервале от 0,5 до 1,0) антиидиотипические антитела оказались ассоциированными с высоким содержанием Es в сыворотке крови у больных РМЖ. В этом случае возможна стимуляция канцерогенеза.

Заключение

Впервые обнаружено влияние антиидиотипических антител к Es и Pg на содержание этих гормонов в сыворотке крови здоровых женщин в постменопаузе. В частности, превалирование уровней IgG-Pg2 над уровнем IgG-Es2 оказалось ассоциированным с высокими значениями индивидуальных соотношений Pg/Es ($p < 0,001$) за счет высокого содержания Pg. У больных РМЖ исковые взаимосвязи были статистически слабо значимыми. При этом повышенные уровни Pg и

соотношения Pg/Es имели место при низких значениях $IgG-Pg2/IgG-Es2 < 0,5$ ($p = 0,04$)

Следует отметить, что любые рассуждения о гормональных механизмах участия антител к стероидным гормонам на данном этапе исследования следует считать преждевременными. Очевидно, что разные по специфичности, аффинности, изотипу и идиотипической принадлежности антитела могут выполнять разные, в том числе противоположные, функции. В частности, антиидиотипические антитела способны конкурировать с идиотипическими за связывание с гормонами или выступать в роли антигенов, стимулируя образование идиотипических антител, или взаимодействовать с мембранными рецепторами стероидных гормонов, оказывая внегеномное действие на пролиферацию клеток-мишеней, как было показано в экспериментах *in vitro* [16, 17]. В естественных условиях у человека все они присутствуют в сыворотке крови в разных соотношениях, и поэтому их результирующий гормональный эффект можно оценить только с помощью многофакторного анализа на больших выборках здоровых и онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia in 2017 (incidence and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
2. Федотчева Т.А., Шимаховский Н.Л. Роль гестагенов и антигестагенов в регуляции пролиферативной активности клеток рака молочной железы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2005; 3: 3–11. [Fedotcheva T.A., Shimahovsky N.L. Role of gestagens and antigestagens in the regulation of proliferate activity of breast cancer cells. Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2005; 3: 3–11. (in Russian)].
3. Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. Nature. 2015; 523(7560): 313–7. doi: 10.1038/nature14583.
4. Cavaliere E.L., Rogan E.G. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. Clinical and Translational Medicine 2016; 5: 12. doi: 10.1186/s40169-016-0088-3.
5. Martin T.E., Henricks D.M., Hill J.R.Jr., Rawlings N.C. Active immunization of the cow against oestradiol-17beta. J. Reprod. Fert. 1978 May; 53(1): 173–8.
6. Kaushansky A., Bauminger S., Koch Y., Lindner H.R. Endocrine and reproductive repercussions of immunization against progesterone and oestradiol in female rats. Acta Endocrinol (Copenh). 1977 Apr; 84(4): 795–803.
7. Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. Theriogenology. 1979; 12(3): 139–51. doi: 10.1016/0093-691X(79)90080-3.
8. Bochskanl R., Thie M., Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. Steroid Biochem. 1989 Sep; 33(3): 349–55. doi: 10.1016/0022-4731(89)90323-3.
9. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. Nature. 1971; 231(5298): 118–9. doi: 10.1038/231118a0.
10. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(6): 28–34. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Magarill Y.A., Anosova T.P., Antonov A.V., Verzhbickaja N.E. Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in the postmenopausal breast cancer women. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(6): 28–34. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34.
11. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костяно М.В., Антонов А.В., Вержицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Влияние антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание этих гормонов в сыворотке крови у здоровых женщин и больных раком молочной железы. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(1): 26–34. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Effect of antibodies to estradiol and progesterone on the concentrations these hormones in serum of healthy women and breast cancer patients. Russian Journal of Immunology. 2017; 11(1): 26–34. (in Russian)].
12. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костяно М.В., Антонов А.В., Вержицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела и антиантитела к стероидным гормонам и риск рака молочной железы. Медицинская иммунология. 2017; 19(5): 577–84. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Antibodies and anti-antibodies to steroid hormones, and breast cancer risk. Medical Immunology. 2017; 19(5): 577–84. (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-577-584.
13. Maselli A., Capocchia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., Malorni W., Pierdominici M., Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. Oncoimmunology. 2016; 5(2): e1074375-2. doi: 10.1080/2162402X.2015.1074375.
14. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костяно М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. Российский иммунологический журнал. 2011; 5(1): 39–44. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kost'anko M.V. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. Russian Journal of Immunology. 2011; 5(1): 39–44. (in Russian)].
15. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. Caspian J Intern Med. 2013; 4(2): 627–35.
16. Sömjen D., Kohen F., Lieberherr M. Nongenomic effects of an anti-idiotypic antibody as an estrogen mimetic in female human and rat osteoblasts. J Cell Biochem. 1997; 65(1): 53–66. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(199704)65:1<53::aid-jcb6>3.0.co;2-y.
17. Chaudhri R.A., Olivares-Navarrete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor-α 36 (ERα36). J Biol Chem. 2012; 287(10): 7169–81. doi: 10.1074/jbc.M111.292946.

Поступила/Received 08.05.2019
Принята в печать/Accepted 24.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт экологии человека, ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово, Россия). E-mail: ihe@list.ru. SPIN-код: 9536-8530. Author ID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016.

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии, Институт экологии человека, ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 3925-0185. Author ID (Scopus): 6506567994. Researcher ID (WOS): Q-5381-2016.

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека, ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово, Россия). E-mail: stellamun@yandex.ru. SPIN-код: 5579-8939. Author ID (Scopus): 7101645456. ORCID: 0000-0002-5530-3469. Researcher ID (WOS): J-6484-2018.

Магарилл Юрий Абрамович, кандидат медицинских наук, заведующий общим курсом онкологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (г. Кемерово, Россия). AuthorID (РИНЦ): 522768

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6662-4616. Author ID (Scopus): 14052058500. ORCID: 0000-0001-5870-7584. Researcher ID (WOS): R-2781-2016.

Луценко Виктор Анатольевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Кемерово, Россия).

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6894-6419.

Костянюк Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии, Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5953-6554. Author ID (Scopus) 6507008191.

Вафин Илгиз Ахматович, главный врач, ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови» (г. Кемерово, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Глушков Андрей Николаевич: концепция научной работы, анализ данных, составление черновика рукописи.

Поленок Елена Геннадьевна: иммуноферментный анализ, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Мун Стелла Андреевна: статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Магарилл Юрий Абрамович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Гордеева Людмила Александровна: анализ данных, критический пересмотр рукописи.

Луценко Виктор Анатольевич: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Колпинский Глеб Иванович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Костянюк Михаил Владимирович: иммуноферментный анализ, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Вафин Илгиз Ахматович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН (гос. задание № 0352-2019-0011).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey N. Glushkov, MD, Professor, Head Researcher, Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). E-mail: ihe@list.ru. AuthorID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016.

Elena G. Polenok, PhD, Leading Researcher, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). AuthorID (Scopus): 6506567994, ResearcherID (WOS): Q-5381-2016.

Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Researcher Fellow, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 7101645456, ORCID: 0000-0002-5530-3469. Researcher ID (WOS): J-6484-2018.

Yuri A. Magarill, MD, PhD, Head of Oncology Department, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia).

Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). AuthorID (Scopus): 14052058500. ORCID: 0000-0001-5870-7584. Researcher ID (WOS): R-2781-2016.

Viktor A. Lutsenko, MD, PhD, Chief Physician of Regional Clinical Oncology Dispensary (Kemerovo, Russia).

Gleb I. Kolpinskiy, MD, Professor of Department of Radiology and Radiotherapy with the Course of Oncology, Kemerovo State Medical University; Main Physician of Kemerovo Clinical Diagnostic Center (Kemerovo, Russia).

Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer of the Organic Chemistry Chair, Institute of Fundamental Sciences of Kemerovo State University (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus) 6507008191.

Ilgiz A. Vafin, Main Physician of Regional Center of Blood (Kemerovo, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey N. Glushkov: study design, data analysis, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Elena G. Polenok: enzyme-linked immunosorbent assays, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Stella A. Mun: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Yuri A. Magarill: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Lyudmila A. Gordeeva: data analysis, critical review of the manuscript.

Viktor A. Lutsenko: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Gleb I. Kolpinskiy: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Mikhail V. Kostyanko: enzyme-linked immunosorbent assays, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Ilgiz A. Vafin: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Funding

The work was carried out under project VI.59.1.1 Programs of basic scientific research of SB RAS (№ 0352-2019-0011).

Conflict of interest

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.