

ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ IgA-АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ И СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ, У ЖЕНЩИН С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аверьянов А.В.¹, Антонов А.В.², Животовский А.С.², Костянко М.В.³,
Вафин И.А.⁴, Колпинский Г.И.⁵, Глушков А.Н.¹

¹ Институт экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского
отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

² ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

³ Институт фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Кемерово, Россия

⁴ ГКУЗ «Кузбасский центр крови», г. Кемерово, Россия

⁵ ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

Резюме. Образование аддуктов химических канцерогенов с ДНК является пусковым звеном канцерогенеза. Аддукты метаболитов бензо[а]пирена с ДНК обнаружены в нормальных и опухолевых клетках у здоровых женщин и больных раком молочной железы и колоректальным раком. Аддукты метаболитов эстрадиола обнаружены у здоровых женщин и больных раком молочной железы. Эти низкомолекулярные вещества в составе макромолекулярных комплексов индуцируют синтез специфических антител. Ранее нами выявлены особенности образования специфических антител против бензо[а]пирена (IgA-Bp), эстрадиола (IgA-Es) и прогестерона (IgA-Pg) у больных раком молочной железы. Цель настоящего исследования – выявить предполагаемые особенности образования IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg у женщин в постменопаузе, больных колоректальным раком, в сравнении со здоровыми и больными раком молочной железы. С помощью неконкурентного иммуноферментного анализа исследовали содержание этих антител в сыворотке крови здоровых женщин (n = 401), больных колоректальным раком (n = 219) и раком молочной железы (n = 1469), используя конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином в качестве адсорбированных антигенов. У больных колоректальным раком по сравнению со здоровыми чаще встречаются высокие значения IgA-Bp > 3 (75% против 37%, p < 0,0001, OR = 5,0), а также индивидуальные соотношений антител: IgA-Bp/IgA-Es > 1 (82% против 41%, p < 0,0001, OR = 6,5); IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5 (77% против 20%, p < 0,0001, OR = 13,4); IgA-Es/IgA-Pg > 1 (89% против 48%, p < 0,0001, OR = 8,7). У больных раком молочной железы по сравнению со здоровыми чаще встречались высокие уровни IgA-Bp > 3 (45% против 37%, p < 0,004,

Адрес для переписки:

Аверьянов Антон Викторович
Институт экологии человека
650065, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10.
Тел.: 8 (3842) 57-50-79.
E-mail: Averianov_AV@mail.ru

Address for correspondence:

Anton V. Averianov
Institute of Human Ecology
650065, Russian Federation, Kemerovo,
Leningradsky ave., 10.
Phone: +7 (3842) 57-50-79.
E-mail: Averianov_AV@mail.ru

Образец цитирования:

А.В. Аверьянов, А.В. Антонов, А.С. Животовский,
М.В. Костянко, И.А. Вафин, Г.И. Колпинский,
А.Н. Глушков «Особенности образования IgA-антител,
специфичных к бензо[а]пирену и стероидным гормонам,
у женщин с колоректальным раком и раком молочной
железы» // Российский иммунологический журнал, 2023.
Т. 26, № 1. С. 41-48.
doi: 10.46235/1028-7221-1090-IOI

© Аверьянов А.В. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Averianov, A.V. Antonov, A.S. Zhivotovskiy,
M.V. Kostyanko, I.A. Vafin, G.I. Kolpinskiy, A.N. Glushkov
“Incidence of IgA antibodies specific to benzo[a]pyrene
and steroid hormones in women with colorectal cancer and
breast cancer”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 41-48.
doi: 10.46235/1028-7221-1090-IOI

© Averianov A.V. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-1090-IOI

OR = 1,4), а также соотношения IgA-Bp/IgA-Es > 1 (57% против 41%, $p < 0,0001$, OR = 1,9), IgA-Bp/IgA-Pg > 1,1 (71% против 36%, $p < 0,0001$, OR = 4,4) и IgA-Es/IgA-Pg > 1,1 (71% против 41%, $p < 0,0001$, OR = 3,5). У больных колоректальным раком по сравнению с больными раком молочной железы чаще встречались высокие значения IgA-Bp > 3 (75% против 45%, $p < 0,0001$), IgA-Es > 3 (53% против 39%, $p < 0,0001$) и IgA-Pg > 2 (52% против 44%, $p = 0,025$), а также соотношения IgA-Bp/IgA-Es > 1 (82% против 57%, $p < 0,0001$, OR = 50,8); IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5 (77% против 49%, $p < 0,0001$); IgA-Es/IgA-Pg > 1,1 (85% против 71%, $p < 0,0001$). Очевидно высокие уровни сывороточных IgA-Bp отражают образование большого количества аддуктов ДНК-Bp в клетках мишенях у больных колоректальным раком по сравнению со здоровыми женщинами и больными раком молочной железы вследствие непосредственного воздействия Bp пищи на эпителий толстой кишки. Иммуноанализ IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg предлагается использовать для диагностики индивидуальных рисков возникновения колоректального рака у женщин в постменопаузе. Наиболее информативными маркером риска колоректального рака являются индивидуальные соотношения уровней IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5.

Ключевые слова: антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, рак толстой кишки, рак молочной железы

INCIDENCE OF IgA ANTIBODIES SPECIFIC TO BENZO[A]PYRENE AND STEROID HORMONES IN WOMEN WITH COLORECTAL CANCER AND BREAST CANCER

Averianov A.V.^a, Antonov A.V.^b, Zhivotovskiy A.S.^b, Kostyanko M.V.^c, Vafin I.A.^d, Kolpinskiy G.I.^e, Glushkov A.N.^a

^a Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russian Federation

^b Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^d Kuzbass Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

^e Kuzbass Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Formation of DNA adducts of chemical carcinogens is a trigger for carcinogenesis. Adducts of benzo[a]pyrene metabolites and estradiol metabolites with DNA have been found in normal and tumor cells in healthy women and patients with breast and colorectal cancer. These low-weight compounds in macromolecular complexes induce the synthesis of specific antibodies. Previously, the presence of specific antibodies against benzo[a]pyrene (IgA-Bp), estradiol (IgA-Es) and progesterone (IgA-Pg) was revealed in breast cancer patients. The aim of this study is to identify the putative features of the IgA-Bp, IgA-Es, and IgA-Pg formation in postmenopausal women with colorectal cancer, in comparison with healthy and breast cancer patients. Using a noncompetitive enzyme-linked immunosorbent assay, the content of these antibodies was studied in the blood serum of healthy women ($n = 401$), patients with colorectal cancer ($n = 219$) and breast cancer ($n = 1469$) using conjugates of Bp, Es, and Pg with bovine serum albumin as adsorbed antigens. When compared with healthy people, the patients with colorectal cancer exhibited higher incidence of IgA-Bp > 3 (75% vs 37%, $p < 0.0001$, OR = 5.0), as well as more common levels of individual antibody ratios: IgA-Bp/IgA-Es > 1 (82% vs 41%, $p < 0.0001$, OR = 6.5); IgA-Bp/IgA-Pg > 1.5 (77% vs 20%, $p < 0.0001$, OR = 13.4); IgA-Es/IgA-Pg > 1 (89% vs 48%, $p < 0.0001$, OR = 8.7). In breast cancer patients, compared with healthy people, high IgA-Bp values (> 3) were more common (45% vs 37%, $p < 0.004$, OR = 1.4), as well as increased IgA-Bp/IgA-Es ratio > 1 (57% vs 41%, $p < 0.0001$, OR = 1.9), IgA-Bp/IgA-Pg > 1.1 (71% vs 36%, $p < 0.0001$, OR = 4.4) and IgA-Es/IgA-Pg > 1.1 (71% vs 41%, $p < 0.0001$, OR = 3.5). In patients with colorectal cancer, compared with patients with breast cancer we have found higher incidence of increased IgA-Bp values (> 3) (75% vs 45%, $p < 0.0001$), IgA-Es > 3 (53% vs 39%, $p < 0, 0001$), and of IgA-Pg > 2 (52% vs 44%, $p = 0.025$), as well as IgA-Bp/IgA-Es > 1 (82% vs 57%, $p < 0.0001$, OR = 50.8); IgA-Bp/IgA-Pg > 1.5 (77% vs 49%, $p < 0.0001$); IgA-Es/IgA-Pg > 1.1 (85% vs 71%, $p < 0.0001$). The apparently high serum IgA-Bp levels reflect the formation of DNA-Bp adducts at large scale in target cells in colorectal cancer compared with healthy women and breast cancer patients, due to direct exposure of colon epithelium to Bp from food. Immunoassay for IgA-Bp, IgA-Es and IgA-Pg is proposed for assessing individual risk of colorectal cancer in postmenopausal women. The ratios of IgA Bp/IgA-Pg levels > 1.5 represent the most informative marker of individual risk for colorectal cancer.

Keywords: antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, colorectal cancer, breast cancer

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и колоректальный рак (КРР) входят в пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин в мире и в России [3]. Одной из основных причин, вызывающих неопластические изменения в тканях, является воздействие химических канцерогенов, полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), в частности бензо[а]пирена (Вр). Метаболиты химических канцерогенов образуют аддукты с ДНК и тем самым инициируют трансформацию нормальных клеток в злокачественные [4]. Аддукты метаболитов Вр с ДНК обнаруживаются в нормальных и опухолевых клетках у здоровых женщин и больных КРР и РМЖ. [5, 8, 10, 12]. Кроме того, инициаторами канцерогенеза могут быть генотоксические метаболиты эстрадиола (Es). Их аддукты с ДНК были выявлены у здоровых женщин и больных РМЖ [15, 17].

Низкомолекулярные ПАУ и стероидные гормоны и их метаболиты не распознаются иммунной системой, однако в составе аддуктов с высокомолекулярными соединениями они становятся гаптенами и могут индуцировать синтез специфических антител. Были обнаружены ассоциации антител к Вр, Es и прогестерону (Pg), с РМЖ и раком легкого у женщин [1]. Выявлены взаимосвязи между содержанием в сыворотке стероидных гормонов и уровнями указанных антител [2]. Специфические иммунные реакции на химические канцерогены окружающей среды и эндогенные сывороточные гормоны у больных КРР оставались неизученными.

Цель настоящего исследования — выявить предполагаемые особенности образования антител класса А, специфичных к Вр, Es, Pg (IgA-Вр, IgA-Es, IgA-Pg) у женщин в постменопаузе больных КРР, в сравнении со здоровыми и больными РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 219 женщин в постменопаузе, с установленным диагнозом аденокарциномы толстого кишечника. Из них с диагнозом: рак прямой кишки — 59%, с диагнозом рак толстого кишечника — 41%. Пациентов с первой стадией — 22%, со второй — 36%, с третьей — 23%, с четвертой — 19%. Средний возраст больных КРР составил 66 ± 7 лет. Во вторую исследуемую группу вошли 1469 женщин с диагнозом рак молочной железы (РМЖ). Пациенты с первой стадией — 38%, со второй — 42%, с третьей — 18%, с четвертой — 2%. Средний возраст больных РМЖ составил 64 ± 8 . Женщины обеих групп проходили лечение в Областном клиническом онко-

логическом диспансере г. Кемерово. Диагноз в каждом случае был подтвержден гистологически. В группу сравнения была включена 401 здоровая женщина в постменопаузе со средним возрастом 57 ± 6 лет. Письменное согласие на забор периферической крови было получено от всех женщин, принимавших участие в исследовании, согласно установленным по Хельсинкской декларацией 1975 г. и утвержденным Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 этическим нормам.

Исследование проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, описанного в предыдущих работах [1], используя конъюгаты соответствующих соединений с бычьим сывороточным альбумином в качестве адсорбированного антигена и антитела против IgA человека, меченные пероксидазой хрена, в качестве проявляющего агента.

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для подтверждения ненормального распределения данных использовался критерий Шапиро—Уилка. Статистически значимые различия между группами определяли с помощью U-критерия Манна—Уитни, log-регрессией и критерием χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации, при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ [9]. Ассоциации исследуемых IgA с КРР и РМЖ оценивали с помощью величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости.

Результаты

Рассчитаны медианы уровней исследуемых антител и их индивидуальных соотношений (IgA-Вр/IgA-Es, IgA-Вр/IgA-Pg, IgA-Es/IgA-Pg) в сравниваемых группах. Результаты представлены в таблице 1.

У больных КРР медианы уровней IgA-Вр и IgA-Es оказались статистически значимо выше, а IgA-Pg ниже, чем у здоровых женщин. Индивидуальные соотношения IgA-Вр/IgA-Es, IgA-Вр/IgA-Pg, IgA-Es/IgA-Pg у больных КРР превышали значимо контрольные показатели. Аналогичные различия были выявлены при сравнении больных РМЖ со здоровыми женщинами (за исключением уровней IgA-Es, $p = 0,13$).

Все перечисленные значения уровней исследуемых антител и их индивидуальных соотношений у больных КРР превышали таковые у больных РМЖ.

Не обнаружено статистически значимых различий по всем исследуемым канцерогенным между больными разных стадий опухолевого

ТАБЛИЦА 1. МЕДИАНЫ УРОВНЕЙ IgA К Bp, Es И Pg И ИХ СООТНОШЕНИЙ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ КРП И РМЖ

TABLE 1. MEDIAN LEVELS OF IgA TO Bp, Es AND Pg AND THEIR RATIOS IN HEALTHY WOMEN AND PATIENTS WITH CRC AND BREAST CANCER

Антитела Antibody	1. Здоровые женщины 1. Healthy women n = 401	2. Больные КРП 2. CRC patients n = 219	3. Больные РМЖ 3. Breast cancer patients n = 1469	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)	Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)	Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)			
IgA-Bp	2,35 (1,5-3,8)	4,47 (3-6)	2,78 (1,5-3,7)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
IgA-Es	2,67 (1,6-4,2)	3,12 (2,1-4,9)	2,52 (1,5-4,1)	0,001	0,13	< 0,0001
IgA-Pg	2,7 (1,6-4,5)	2,05 (1,3-3,1)	1,81 (1,6-4,5)	< 0,0001	< 0,0001	0,02
IgA-Bp/IgA-Es	0,92 (0,7-1,2)	1,39 (1,1-1,7)	1,09 (0,6-1,2)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
IgA-Bp/IgA-Pg	0,88 (0,6-1,4)	1,97 (1,5-2,9)	1,48 (0,5-1,3)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
IgA-Es/IgA-Pg	0,97 (0,7-1,4)	1,55 (1,3-2,0)	1,38 (0,7-1,4)	< 0,0001	< 0,0001	0,0001

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) ВЫСОКИХ УРОВНЕЙ IgA К Bp, Es, Pg И ИХ СООТНОШЕНИЙ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ КРП

TABLE 2. NUMBERS (n) AND FREQUENCIES (%) OF HIGH LEVELS OF IgA TO Bp, Es, Pg AND THEIR RATIOS IN HEALTHY WOMEN AND PATIENTS WITH CRC

	Здоровые женщины Healthy women n = 401 n/%	Больные КРП CRC patients n = 219 n/%	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
IgA-Bp > 3	149/37	164/75	79,2 (< 0,0001)	5,0 (3,5-7,3)
IgA-Es > 3	179/45	116/53	3,6 (0,06)	1,4 (1,0-1,9)
IgA-Pg > 2	252/63	114/52	6,4 (0,01)	0,6 (0,5-0,9)
IgA-Bp/IgA-Es > 1	163/41	179/82	95 (< 0,0001)	6,5 (4,4-9,7)
IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5	79/20	168/77	189,7 (< 0,0001)	13,4 (9,0-20,0)
IgA-Es/IgA-Pg > 1	194/48	195/89	98,5 (< 0,0001)	8,7 (5,4-13,8)

ТАБЛИЦА 3. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) ВЫСОКИХ УРОВНЕЙ IgA К Bp, Es, Pg И ИХ СООТНОШЕНИЙ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РМЖ

TABLE 3. NUMBERS (n) AND FREQUENCIES (%) OF HIGH LEVELS OF IgA TO Bp, Es, Pg AND THEIR RATIOS IN HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS

	Здоровые женщины Healthy women n = 401 n/%	Больные РМЖ Breast cancer patients n = 1469 n/%	χ^2 (p)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
IgA-Bp > 3	149/37	664/45	8,0 (0,004)	1,4 (1,1-1,8)
IgA-Es > 2	259/65	912/62	0,7 (0,38)	0,9 (0,7-1,1)
IgA-Pg > 2	252/63	649/44	43,2 (< 0,0001)	0,5 (0,4-0,6)
IgA-Bp IgA-Es > 1	163/41	834/57	32,3 (< 0,0001)	1,9 (1,5-2,4)
IgA-Bp/IgA-Pg > 1,1	146/36	1050/71	166,5 (< 0,0001)	4,4 (3,5-5,5)
IgA-Es/IgA-Pg > 1,1	164/41	1042/71	122,8 (< 0,0001)	3,5 (2,8-4,4)

ТАБЛИЦА 4. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) ВЫСОКИХ УРОВНЕЙ IgA К Bp, Es И Pg И ИХ СООТНОШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С КРР ИЛИ РМЖ

TABLE 4. NUMBERS (n) AND FREQUENCIES (%) OF HIGH LEVELS OF IgA TO Bp, Es AND Pg AND THEIR RATIOS IN WOMEN WITH CRC OR BREAST CANCER

	Больные КРР CRC patients n = 219 n/%	Больные РМЖ Breast cancer patients n = 1469 n/%	χ^2 (p)
IgA-Bp ≤ 3	54/25	805/55	68,49 (< 0,0001)
IgA-Bp > 3	164/75	664/45	
IgA-Es ≤ 2	46/21	557/38	
IgA-Es 2-3	56/26	338/23	24,88 (< 0,0001)
IgA-Es > 3	116/53	574/39	
IgA-Pg ≤ 2	104/48	820/56	
IgA-Pg > 2	114/52	649/44	5,04 (0,025)
IgA-Bp/IgA-Es ≤ 1	39/18	635/43	50,80 (< 0,0001)
IgA-Bp/IgA-Es > 1	179/82	834/57	
IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1,1	14/6	419/29	68,78 (< 0,0001)
IgA-Bp/IgA-Pg 1,1-1,5	36/17	335/23	
IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5	168/77	715/49	
IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1	24/11	341/23	19,14 (< 0,0001)
IgA-Es/IgA-Pg 1-1,1	9/4	86/6	
IgA-Es/IgA-Pg > 1,1	185/85	1042/71	

процесса, ни у пациенток с КРР, ни у пациенток с РМЖ (данные не представлены). С помощью множественной log-регрессии установили отсутствие зависимости уровней исследуемых антител и их индивидуальных соотношений от возраста во всех исследуемых группах (данные не представлены).

Используя ROC-анализ, рассчитаны пороговые значения уровней исследуемых антител и их индивидуальных соотношений, по которым больные КРР и РМЖ имели наиболее значимые различия со здоровыми женщинами (cut-off). Полученные результаты представлены в таблицах 2 и 3.

Аналогичные результаты получены при сравнении больных РМЖ со здоровыми женщинами с максимальным различием по индивидуальным соотношениям IgA-Vp/IgA-Pg > 1,1 (OR = 4,4).

При сравнении больных КРР и РМЖ выяснилось следующее (табл. 4).

Высокие уровни всех исследуемых антител и их индивидуальные соотношения встречались у больных КРР статистически значимо чаще, чем у больных РМЖ. Минимальные различия были характерны для IgA-Pg > 2 (52% против 44%, $p = 0,025$), максимальные – для IgA-Vp > 3 (75% против 45%, $p < 0,0001$) и для IgA-Vp/IgA-Pg > 1,5 (77% против 49%, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Превышение средних уровней IgA-Vp в сыворотке крови больных КРР по сравнению с таковыми у здоровых женщин свидетельствует со всей очевидностью о формировании аддуктов метаболитов Vp с макромолекулами при канцерогенезе толстой кишки, как и было показано ранее [8, 12]. По-видимому, такие аддукты при инициации злокачественной трансформации эпителиальных клеток толстого кишечника образуются в больших количествах, на что указывает значительное превышение частоты обнаружения высоких уровней IgA-Vp по сравнению с нормой.

Кроме того, средние уровни IgA-Vp у больных КРР и частота обнаружения высоких уровней этих антител были достоверно выше, чем у больных РМЖ. Эти особенности иммунной реакции на канцерогены окружающей среды можно объяснить тем, что полициклические ароматические углеводороды, поступающие в желудочно-кишечный тракт с пищей, воздействуют на слизистую толстой кишки непосредственно, а на эпителий молочной железы опосредованно, через циркулирующую кровь.

Средние уровни и частота обнаружения IgA-Es и IgA-Pg превышал таковые как у здоровых женщин, так и у больных РМЖ. Ранее образование

аддуктов метаболитов эндогенных стероидов с ДНК и другими макромолекулами организма при КРР не исследовалось. Поэтому пока не представляется возможным сопоставить процесс индукции канцерогенеза под действием стероидных гормонов со специфическими иммунными реакциями на эти соединения.

Значительное превышение уровней IgA-Vp над уровнями IgA-Es и IgA-Pg у больных КРР отражается в высоких значениях средних их индивидуальных соотношений IgA-Vp/IgA-Es и IgA-Vp/IgA-Pg, частота обнаружения которых выше, чем у здоровых женщин и у больных РМЖ. Поэтому иммуноанализ указанных антител и расчет их соотношений может служить маркером персонального риска возникновения КРР. Показатели OR для IgA-Vp/IgA-Es > 1 и IgA-Vp/IgA-Pg > 1,5 составляют, соответственно, 6,5 (4,4-9,7) и 13,4 (9,0-20,0) с $p < 0,0001$.

Неясным остается вопрос об участии исследуемых антител в канцерогенезе толстого кишечника. В модельных экспериментах *in vitro* показано, что антитела против Vp, имитирующие сывороточные антитела *in vivo*, усиливают транспорт Vp и его метаболитов из апикального компартмента монослоя эпителиальных клеток кишечника линии Caco-2 в базолатеральный компартмент (из просвета кишечника в циркулирующую кровь) [6]. Исходя из этого, можно предположить, что обнаруженные нами IgA-Vp, циркулирующие в сыворотке крови, способствуют проникновению Vp из пищи в клетки эпителия толстой кишки и образованию генотоксических метаболитов и тем самым стимулируют инициацию канцерогенеза.

Ранее было обнаружено, что повышение уровней сывороточных IgA-Vp взаимосвязано с повышением уровня IgA-Es и содержанием Es в сыворотке крови у здоровых женщин в постменопаузе [7]. С этим феноменом связывают повышение риска возникновения РМЖ, основываясь на известных данных о стимуляции пролиферации клеток молочной железы под действием Es [13] и о повышении концентрации Es в сыворотке крови после иммунизации животных Es и Pg, конъюгированных с белком носителем [14]. Однако при КРР Es и Pg, по мнению некоторых авторов, играет протективную роль [11, 16]. Если у здоровых женщин при высоких уровнях IgA-Vp повышается содержание в сыворотке IgA-Es и Es, стимулирующего малигнизацию нормальных клеток молочной железы и угнетающего канцерогенез в толстой кишке, можно предположить, что IgA-Es усиливают проканцерогенное действие IgA-Vp в первом случае и угнетают во втором. Возможно, это является одной из причин того, что заболеваемость КРР меньше, чем РМЖ.

Заключение

Иммуноанализ сывороточных IgA-Вр, IgA-Еs и IgA-Рg может найти практическое применение в диагностике индивидуальных рисков возникновения не только РМЖ, но и КРР у женщин в постменопаузе, особенно при интенсивной экспозиции к полициклическим ароматическим углеводородам, содержащимся в пище и в питьевой воде.

Целесообразно продолжить исследование иммунологических реакций на канцерогенны окружающей среды и эндогенные сывороточные гор-

моны у больных КРР, а именно определить роль антител класса G, специфичных к Вр, Es и Рg и соответствующих антиидиотипических антител, участвующих в иммуногормональных взаимодействиях: антитело, анти-антитело, гормон, рецептор.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю признательность академику РАН Л.Н. Ивановой за советы в выборе направления исследования иммунологических механизмов химического канцерогенеза у человека.

Список литературы / References

1. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммунологический дисбаланс при раке молочной железы и раке легкого у женщин в постменопаузе // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 139-146. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Moon S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Titov V.A., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Immunological imbalance in breast and lung cancer in postmenopausal women. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 139-146. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934.
2. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Луценко В.А., Колпинский Г.И. Индивидуальный иммунологический фенотип и гормональный баланс у женщин в постменопаузе // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 1. С. 61-68. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Moon S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Lutsenko V.A., Kolpinsky G.I. Individual immunological phenotype and hormonal balance in postmenopausal women. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 1, pp. 61-68. (In Russ.)]
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: Гельветика, МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)]. Moscow: Helvetika, P. Herzen Research Institute of Oncology, 2020. [Electronic resource]. Access mode: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
4. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб.: НИИ химии СПбГУ, 1990. 419 с. [Khudoley V.V. Carcinogens: characteristics, patterns, mechanisms of action. St. Petersburg: Research Institute of Chemistry]. St. Petersburg: Research Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, 1990. 419 p.
5. Agudo A., Peluso M., Munnia A., Luján-Barroso L., Barricarte A., Amiano P., Navarro C., Sánchez M.-J., Quirós J.R., Ardanaz E. Aromatic DNA adducts and breast cancer risk: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Carcinogenesis*, 2017, Vol. 38, Iss. 7, pp. 691-698.
6. de Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, Vol. 313, no. 2, pp. 640-646.
7. Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A. Inversion of natural immuno-hormonal interactions under influence of antibodies against environmental chemical carcinogens. *Med. Hypotheses*, 2020, Vol. 144, 109981. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109981.
8. Gunter M.J., Divi R.L., Kulldorff M., Vermeulen R., Haverkos K.J., Kuo M.M., Strickland P., Poirier M.C., Rothman N., Sinha R. Leukocyte polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation and colorectal adenoma. *Carcinogenesis*, 2007, Vol. 28, no. 7, pp. 1426-1429.
9. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J. Intern. Med.*, 2013, Vol. 4, no. 2, pp. 627-635.
10. Harris D.L., Washington M.K., Hood D.B., Roberts L.J. II, Ramesh A. Dietary fat-influenced development of colon neoplasia in ApcMin mouse exposed to benzo(a)pyrene. *Toxicol. Pathol.*, 2009, Vol. 37, no. 7, pp. 938-946.
11. Hogan A.M., Collins D., Baird A.W., Winter D.C. Estrogen and gastrointestinal malignancy. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009, Vol. 307, no. 1-2, pp. 19-24.
12. Jamin E.L., Riu A., Douki T., Debrauwer L., Cravedi J-P., Zalko D., Audebert M. Combined genotoxic effects of a polycyclic aromatic hydrocarbon (B(a)P) and an heterocyclic amine (PhIP) in relation to colorectal carcinogenesis. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 3. doi: 10.1371/journal.pone.0058591.
13. 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., Michelle Pugh M., Raj G.V., Brown G.B., D'Santos C., Robinson J.L.L.,

Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Sting J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature*, 2015, Vol. 523, no. 7560, pp. 313-317.

14. Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology*, 1979, Vol. 12, no. 3, pp. 139-151.

15. Santen R.J., Yue W., Wang J-P. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*, 2015, Vol. 99, Pt A, pp. 61-66.

16. Sasso C.S., Santiano F.E., Arboccó F.C.V., Zyla L.E., Semino S.N., Guerrero-Gimenez M.E., Creydt V.P., Fontana C.M.L., Carón R.W. Estradiol and progesterone regulate proliferation and apoptosis in colon cancer. *Endocr. Connect.*, 2019, Vol. 8, no. 3, pp. 217-229.

17. Yu F.-L. 17 β -Estradiol epoxidation as the molecular basis for breast cancer initiation and prevention. *Asia Pacific J. Clin. Nutr.*, 2002, Vol. 11, Suppl. 7, pp. 460-466.

Авторы:

Аверьянов А.В. — ведущий инженер-биолог лаборатории иммунохимии, Институт экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Антонов А.В. — заведующий отделением № 5 ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Животовский А.С. — к.м.н., заведующий отделением № 6 ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Костянюк М.В. — ведущий инженер кафедры органической и физической химии, Институт фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Вафин И.А. — главный врач ГКУЗ «Кузбасский центр крови», г. Кемерово, Россия

Колпинский Г.И. — главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

Глушков А.Н. — д.м.н., профессор, директор Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Authors:

Averianov A.V., Biological Engineer, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russian Federation

Antonov A.V., Head, Department No. 5, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Zhivotovskiy A.S., PhD (Medicine), Head, Department No. 6, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Kostyanko M.V., Leading Engineer, Department of Organic and Physical Chemistry, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Vafin I.A., Chief Physician, Kuzbass Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Kolpinskiy G.I., Chief Physician, Kuzbass Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

Glushkov A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 06.10.2021

Отправлена на доработку 06.01.2022

Принята к печати 08.11.2022

Received 06.10.2021

Revision received 06.01.2022

Accepted 08.11.2022