

КООПЕРАТИВНОЕ УЧАСТИЕ ИДИОТИПИЧЕСКИХ И АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В СТЕРОИД-ЗАВИСИМОМ ХИМИЧЕСКОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Поленок Е.Г.¹, Гордеева Л.А.¹, Мун С.А.¹, Костянко М.В.²,
Антонов А.В.³, Вержбицкая Н.Е.³, Байрамов П.В.³, Колпинский Г.И.^{4,5},
Вафин И.А.⁶, Глушков А.Н.¹

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

² Институт фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

³ ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

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

⁶ ГКУЗ «Кузбасский центр крови», г. Кемерово, Россия

Резюме. Положительный опыт применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (ER) для профилактики рака молочной железы (ER⁺ РМЖ) и перспектива разработки новых иммунологических средств защиты человека от химических канцерогенов окружающей среды предполагают дальнейшее изучение механизмов регуляции взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов канцерогенеза у человека. Цель исследования — выявить особенности содержания идиотипических антител против бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона (IgA₁-Bp, IgA₁-E2 и IgA₁-Pg) в кооперации с антиидиотипическими антителами, специфичными к эстрадиолу и прогестерону (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg), в сыворотке крови больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии в сравнении со здоровыми женщинами. Идиотипические антитела исследовали у 402 здоровых женщин в постменопаузе и у 475 больных РМЖ с помощью ELISA, используя конъюгаты Bp, E2 и Pg с бычьим сывороточным альбумином в качестве адсорбированных антигенов. Антиидиотипические антитела исследовали выборочно у 184 здоровых женщин и 274 больных РМЖ с помощью ELISA, используя моноклональные антитела против E2 и Pg в качестве адсорбированных антигенов. Высокие значения индивидуальных соотношений IgA₁-Bp/ IgA₁-Pg > 1 и IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 обнаружены у 42,1% и 48,5% у здоровых женщин и у 71,1% и 78,1% больных РМЖ (p < 0,0001, OR = 5,9 и OR = 3,8 соответственно). Высокие уровни IgG₂-E2 > 4 выявлены у 23,4% здоровых женщин и 41,2% больных РМЖ (p = 0,0001, OR = 2,3). Сочетание IgA₁-Bp/IgA₁-Pg ≤ 1 с IgG₂-E2 ≤ 4 и IgG₂-Pg > 2 встречалось у здоровых женщин чаще, чем у боль-

Адрес для переписки:

Мун Стелла Андреевна
Институт экологии человека
650065, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10.
Тел.: 8 (3842) 57-50-79.
E-mail: stellamun@yandex.ru

Address for correspondence:

Stella A. Mun
Institute of Human Ecology
650065, Russian Federation, Kemerovo,
Leningradsky ave., 10.
Phone: +7 (3842) 57-50-79.
E-mail: stellamun@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Поленок, Л.А. Гордеева, С.А. Мун, М.В. Костянко, А.В. Антонов, Н.Е. Вержбицкая, П.В. Байрамов, Г.И. Колпинский, И.А. Вафин, А.Н. Глушков «Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 27-40. doi: 10.46235/1028-7221-1177-COI

© Поленок Е.Г. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, S.A. Mun, M.V. Kostyanko, A.V. Antonov, N.E. Verzhbitskaya, P.V. Bairamov, G.I. Kolpinskiy, I.A. Vafin, A.N. Glushkov "Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic antibodies at the steroid-dependent chemical carcinogenesis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 27-40. doi: 10.46235/1028-7221-1177-COI

© Polenok E.G. et al., 2023

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-1177-COI

ных РМЖ (29,3% против 5,8%, $p < 0,0001$, $OR = 0,1$). Комбинации $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ с $IgG_2\text{-E2} > 4$ или $IgG_2\text{-Pg} > 2$ обнаруживали чаще у больных, чем у здоровых (12,0% и 31,8% против 4,9% и 15,2% соответственно, $p = 0,01$ и $p = 0,001$, $OR = 2,7$ и $OR = 2,6$). Сочетание $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ с $IgG_2\text{-E2} > 4$ и $IgG_2\text{-Pg} > 2$ встречалось чаще у больных, чем у здоровых (23,4% против 9,8%, $p = 0,0003$, $OR = 2,8$). Такие же особенности обнаружены у здоровых женщин и больных РМЖ при анализе соотношения $IgA_1\text{-E2}/IgA_1\text{-Pg}$ в комбинациях с $IgG_2\text{-E2}$ и $IgG_2\text{-Pg}$. В то же время $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ и $IgA_1\text{-E2}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ в комбинациях с $IgG_2\text{-E2} \leq 4$ + $IgG_2\text{-Pg} \leq 2$ обнаруживали чаще у здоровых (27,7% и 28,8%), чем у больных (19,7%, $p = 0,06$, и 17,9%, $p = 0,008$). Превышение уровней $IgA_1\text{-Bp}$ и $IgA_1\text{-E2}$ над уровнем $IgA_1\text{-Pg}$ в сочетании с высокими уровнями $IgG_2\text{-E2}$ и $IgG_2\text{-Pg}$ ассоциировано с ER^+/PR^+ РМЖ I стадии и может служить показанием для превентивного лечения РМЖ селективными модуляторами ER.

Ключевые слова: идиотипические антитела, антиидиотипические антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, рак

COOPERATION OF IDIOTYPIC AND ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODIES AT THE STEROID-DEPENDENT CHEMICAL CARCINOGENESIS

Polenok E.G.^a, Gordeeva L.A.^a, Mun S.A.^a, Kostyanko M.V.^b,
Antonov A.V.^c, Verzhbitskaya N.E.^c, Bairamov P.V.^c, Kolpinskiy G.I.^{d,e},
Vafin I.A.^f, Glushkov A.N.^a

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

^b Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^c Kuzbass M. Rappoport Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^e Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

^f Kuzbass Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Immunological research of steroid-dependent chemical carcinogenesis in humans is based on positive experience in the clinical usage of selective estrogen receptor modulators and experimental design of immunological methods for human protection from environmental carcinogens. Our study aimed for research of idiotypic antibodies against benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone ($IgA_1\text{-Bp}$, $IgA_1\text{-E2}$ and $IgA_1\text{-Pg}$), in connection with anti-idiotypic antibodies specific to estradiol and progesterone ($IgG_2\text{-E2}$ and $IgG_2\text{-Pg}$) in serum samples of postmenopausal healthy women (HW) and ER^+/PR^+ stage I breast cancer patients (BCP). Idiotypic antibodies were studied in 402 HW and 475 BCP using ELISA technique, with BP, E2 and Pg conjugated with bovine serum albumin as adsorbed antigens. The anti-idiotypic antibodies were studied using ELISA method and monoclonal antibodies against E2 and Pg as adsorbed antigens. High individual ratios of $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ and $IgA_1\text{-E2}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ were revealed in 42.1% and 48.5% HW, and in 71.1% and 78.1% of BCP cases ($p < 0.0001$, $OR = 5.9$ and $OR = 3.8$, respectively). High $IgG_2\text{-E2} > 4$ levels were found in 23.4% HW and in 41.2% of BCP group ($p = 0.0001$, $OR = 2.3$). Combination of $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} \leq 1$ with $IgG_2\text{-E2} \leq 4$ and $IgG_2\text{-Pg} > 2$ was more common in HW, than in BCP (29.3% vs 5.8%, $p < 0.0001$, $OR = 0.1$). Combinations of $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ with $IgG_2\text{-E2} > 4$ or with $IgG_2\text{-Pg} > 2$ were more frequent in BCP, than in HW (12.0% and 31.8% vs 4.9% and 15.2%, accordingly, $p = 0.01$, $OR = 2.7$ and $p = 0.001$, $OR = 2.6$), as well as combination of $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ with $IgG_2\text{-E2} > 4$ and $IgG_2\text{-Pg} > 2$ (23.4% vs 9.8%, $p = 0.0003$, $OR = 2.8$). Similar specific features were found in HW and BCP when studying $IgA_1\text{-E2}/IgA_1\text{-Pg}$ ratio with $IgG_2\text{-E2}$ and $IgG_2\text{-Pg}$. Nevertheless, high $IgA_1\text{-Bp}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ or $IgA_1\text{-E2}/IgA_1\text{-Pg} > 1$ combined with low $IgG_2\text{-E2} \leq 4$ + $IgG_2\text{-Pg} \leq 2$ were revealed in HW (27.7% and 28.8%) more frequently, than in BCP (19.7%, $p = 0.06$ and 17.9%, $p = 0.008$). Excess of $IgA_1\text{-Bp}$ and $IgA_1\text{-E2}$ levels over $IgA_1\text{-Pg}$ in combination with high $IgG_2\text{-E2}$ and $IgG_2\text{-Pg}$ levels in HW is associated with ER^+/PR^+ BC stage I condition and may serve as a marker for preventive BC therapy by the targeted ER modulators.

Keywords: idiotypic antibodies, antiidiotypic antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, cancer

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН (гос. задание № 0286-2022-0008).

Введение

Современная экспериментально обоснованная концепция химического канцерогенеза выделяет в процессе возникновения и развития опухоли три отдельных последовательных стадии: инициацию, промоцию и прогрессию [29]. Основными событиями названных стадий являются соответственно: образование ДНК-аддуктов с генотоксическими метаболитами химических канцерогенов; эпигеномная стимуляция митозов клеток-мишеней; увеличение количества мутаций в онкогенах и антионкогенах, инвазивный рост и метастазирование опухоли. Очевидно, что в естественных условиях у человека воздействие инициаторов и промоторов канцерогенеза происходит одновременно на протяжении длительного периода и продолжается в стадии прогрессии. Исследованию механизмов химического канцерогенеза на клеточном и межклеточном уровнях посвящены многочисленные работы.

В частности, ДНК-аддукты с наиболее распространенными канцерогенами, полициклическими ароматическими углеводородами (в основном, с бензо[а]пиреном, Вр), обнаружены в нормальных и опухолевых клетках у здоровых людей и больных раком молочной железы (РМЖ) [9, 37, 39], раком легкого [13, 22, 33], раком желудка и толстой кишки [6, 8, 25], раком предстательной железы [36, 38, 43]. Доказана роль генотоксических метаболитов эстрогенов в образовании ДНК-аддуктов и возникновении раков молочной железы и яичников, а также предстательной железы [12, 45, 46].

Наиболее изученными промоторами Вр-индуцированного канцерогенеза являются эстрогены [16, 27]. В частности, эстрадиол (Е2) повышал образование Вр-ДНК аддуктов в клетках РМЖ, экспрессирующих эстрогеновые рецепторы (ЕR) [26]. В свою очередь, некоторые метаболиты Вр проявляли эстрогеновую или антиэстрогеновую активность, связываясь с ЕR в клетках-мишенях [15, 24]. Напротив, прогестерон (Рg) угнетал эстроген-индуцированный рост ЕR⁺ эксплантов РМЖ и повышал антипролиферативные эффекты ЕR-антагонистов [30].

Поскольку ЕR экспрессируется во всех эпителиальных тканях организма, можно предположить, что Е2 способен принимать участие в инициации карциноматоза наряду с Вр, хотя совместное образование ДНК-аддуктов Вр и Е2 до сих пор не исследовалось. В любом случае, влияние стероидных гормонов на пролиферацию Вр-индуцированных ЕR⁺/PR⁺ клеток-мишеней не

вызывает сомнений. Поэтому исследование эндогенных факторов, регулирующих содержание стероидных гормонов в сыворотке крови и/или способных непосредственно связываться со стероидными рецепторами, представляет интерес для более полного понимания механизмов химического канцерогенеза.

Ранее обнаружили, что одновременное превышение уровней антител против Вр и Е2 над уровнями антител против Рg ($IgA_1\text{-Вр}/IgA_1\text{-Рg} > 1$ и $IgA_1\text{-Е2}/IgA_1\text{-Рg} > 1$) у здоровых женщин было ассоциировано с высоким риском РМЖ и сдвигом индивидуального соотношения Е2/Рg в сыворотке крови в сторону Е2 (иммуно-гормональный дисбаланс) [4]. Высокие значения Е2/Рg, ассоциированные с высоким риском РМЖ, оказались взаимосвязанными с высокими значениями индивидуальных соотношений антиидиотипических антител к Е2 и Рg ($IgG_2\text{-Е2}/IgG_2\text{-Рg} > 1$) [5]. Однако при этом не принимали в расчет стадии заболевания и статуса стероидных рецепторов в опухолевой ткани, а идиотипические и антиидиотипические антитела были исследованы по-отдельности. Между тем, изучение иммунологических механизмов стероид-зависимого химического канцерогенеза у человека на стадии инициации/промоции было бы корректнее выполнять путем сравнения контрольной группы здоровых людей с больными раком I стадии с ЕR⁺/PR⁺ опухолями, учитывая совместное участие указанных антител в возникновении опухолей. Наиболее перспективным объектом такого исследования представляется РМЖ со значительным массивом накопленных знаний о его этиопатогенезе и опыте гормоно-терапии, в том числе превентивной [31, 41].

Цель исследования – выявить особенности содержания идиотипических антител против бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона ($IgA_1\text{-Вр}$, $IgA_1\text{-Е2}$ и $IgA_1\text{-Рg}$) в кооперации с антиидиотипическими антителами, специфичными к эстрадиолу и прогестерону ($IgG_2\text{-Е2}$ и $IgG_2\text{-Рg}$) у больных ЕR⁺/PR⁺ раком молочной железы I стадии в сравнении со здоровыми женщинами.

Материалы и методы

В настоящей работе были исследованы сыворотки крови 879 женщин в постменопаузе. В исследуемую группу были включены 475 женщин с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы» I стадии с рецептор-положительным статусом опухоли (ЕR⁺/PR⁺), все женщины поступили на лечение в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Данные о наличии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли (ЕR⁺/-, PR⁺/-) у больных РМЖ были взяты из

журналов патологоанатомического отделения. Медиана возраста всех женщин с РМЖ составила 65 лет (интерквартильный размах 59-70). В группе сравнения вошли 402 условно здоровых женщин в постменопаузе без патологии молочной железы. Медиана возраста в этой группе составила 57 лет (интерквартильный размах 53-61).

У всех обследуемых женщин забиралась венозная кровь согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией (редакция 2013 г.) и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все женщины предоставили информированное письменное согласие на участие в данном исследовании.

Идиотипические антитела класса А против Вр, Е2 и Рг (IgA₁-Вр, IgA₁-Е2 и IgA₁-Рг) определяли с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа по описанной в работе [5] методике, где в качестве антигенов использовали конъюгаты Вр, Е2 и Рг с белком-носителем (бычьим сывороточным альбумином). Уровни антител к исследуемым гаптенам выражали в условных единицах [5]. Для каждого обследуемого были рассчитаны индивидуальные соотношения уровней антител IgA₁-Вр/IgA₁-Рг и IgA₁-Е2/IgA₁-Рг.

Антиидиотипические антитела против Е2 и Рг (IgG₂-Е2, IgG₂-Рг) определяли на коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против Е2 в Рг в качестве антигенов согласно методике [5]. Уровни антиидиотипических антител также выражали в условных единицах [5].

Концентрацию стероидных гормонов (Е2, Рг) определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», Москва) согласно инструкции по применению.

Для обработки полученных данных использовали Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). С помощью W-критерия Шапиро–Уилка определили ненормальный характер распределения качественных признаков и затем для выявления различий между исследуемыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок и непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Средние значения соотношения гормонов Е2/Рг представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Значения оптимальных порогов отсеечения (cut-off value) уровней антител и индивидуальных соотношений антител были рассчитаны с помощью ROC-анализа [21]. Ассоциации анти-

тел с риском возникновения РМЖ оценивали с помощью показателя отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости.

Результаты

Результаты исследования идиотипических антител IgA₁-Вр, IgA₁-Е2 и IgA₁-Рг в сыворотке крови здоровых женщин и больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии представлены в таблице 1. Повышение уровней IgA₁-Вр и IgA₁-Е2 над уровнем IgA₁-Рг (позиции 1.1 и 1.2) у больных РМЖ встречались чаще, чем у здоровых женщин (71,1% и 78,1% против 42,1% и 48,5% соответственно, $p < 0,0001$). Эти особенности имели место только при одновременно высоких значениях индивидуальных соотношений IgA₁-Вр/IgA₁-Рг $> 1+$ IgA₁-Е2/IgA₁-Рг > 1 (позиция 2.4), у больных РМЖ 70,3%, у здоровых 31,1% ($p < 0,0001$, OR = 5,2). Другие комбинации указанных соотношений у больных РМЖ встречались реже, чем у здоровых (позиции 2.1 и 2.2; $p < 0,0001$, OR = 0,2-0,4) или с одинаковой частотой (позиция 2.3; OR = 1).

Индивидуальные значения соотношений идиотипических антител оказались взаимосвязанными. У здоровых женщин с IgA₁-Вр/IgA₁-Рг ≤ 1 низкие значения IgA₁-Е2/IgA₁-Рг ≤ 1 обнаруживали в 70%, а высокие IgA₁-Е2/IgA₁-Рг > 1 в 30%, в то время как у женщин с IgA₁-Вр/IgA₁-Рг > 1 низкие и высокие значения IgA₁-Е2/IgA₁-Рг соответственно в 25,9% и 74,1% ($p < 0,0001$). Аналогичные взаимосвязи обнаружены и у больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии ($p < 0,0001$, данные не приведены).

Из всего пула выше исследованных сывороток крови здоровых женщин и больных РМЖ случайным образом выбрали 458 образцов, в которых определили содержание антиидиотипических антител IgG₂-Е2 и IgG₂-Рг. Рассчитали пограничные значения уровней указанных антител (cut-off), по которым сравниваемые группы имели наибольшие различия. В таблице 2 приведены количества (n) и удельные веса (%) низких и высоких уровней IgG₂-Е2 и IgG₂-Рг в этих группах.

Оказалось, что низкие уровни IgG₂-Е2 ≤ 4 у здоровых женщин встречались чаще, чем у больных РМЖ (позиция 1.1; 76,6% против 58,8%), а высокие уровни IgG₂-Е2 > 4 соответственно реже (23,4% и 41,2%, $p = 0,0001$). Не обнаружили различия в удельных весах низких и высоких уровней IgG₂-Рг между сравниваемыми группами (позиция 1.2; $p = 0,49$).

Индивидуальные сочетания низких уровней IgG₂-Е2 и IgG₂-Рг (позиция 2.1) у здоровых женщин обнаруживали чаще, чем у больных РМЖ (32,1% против 21,2%, $p = 0,01$). Высокие уровни IgG₂-Е2 в комбинации с низкими или высокими

ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА (%) ОБНАРУЖЕНИЯ НИЗКИХ (\leq) И ВЫСОКИХ ($>$) ЗНАЧЕНИЙ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ ИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgA₁-Bp, IgA₁-E2 И IgA₁-Pg И ИХ КОМБИНАЦИЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ ER⁺/PR⁺ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I СТАДИИ

TABLE 1. CASES NUMBERS (n) AND FREQUENCIES (%) OF THE LOW (\leq) AND HIGH ($>$) PERSONAL RATIOS OF IDIOTYPIC ANTIBODIES IgA₁-Bp, IgA₁-E2 AND IgA₁-Pg AND THEIR COMBINATIONS IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY WOMEN AND ER⁺/PR⁺ BREAST CANCER PATIENTS I STAGE

Соотношения антител и их комбинации Idiotypic antibodies ratios and their combinations	Здоровые женщины Healthy women n = 402	Больные РМЖ I стадии Breast cancer patients I stage ER ⁺ /PR ⁺ n = 475	χ^2 (p-value)	OR (95% CI)
	n/%	n/%		
1.1. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg \leq 1 > 1	233/57,9 169/42,1	90/18,9 385/71,1	140,7 ($<$ 0,0001)	0,2 (0,1-0,2) 5,9 (4,4-8,0)
1.2. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg \leq 1 > 1	207/51,5 195/48,5	104/21,9 371/78,1	82,1 ($<$ 0,0001)	0,3 (0,2-0,4) 3,8 (2,8-5,1)
2.1. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg \leq 1	163/40,5	53/11,2	99,7 ($<$ 0,0001)	0,2 (0,1-0,3)
2.2. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1	70/17,4	37/7,8	17,9 ($<$ 0,0001)	0,4 (0,3-0,6)
2.3. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg > 1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg \leq 1	44/10,9	51/10,7	0,0 (0,99)	
2.4. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg > 1 + IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1	125/31,1	334/70,3	132,7 ($<$ 0,0001)	5,2 (3,9-7,0)

ми уровнями IgG₂-Pg (позиции 2.2 и 2.4) встречались чаще у больных РМЖ (12,8% и 28,5%), чем у здоровых (5,4% и 17,9% соответственно, $p = 0,02$ и $p = 0,01$). По удельному весу комбинации IgG₂-E2 \leq 4 + IgG₂-Pg > 2 (позиции 2.3) различия между группами были статистически недостоверными.

Обнаружили слабую взаимосвязь между уровнями указанных антиидиотипических антител у здоровых женщин. При низких значениях IgG₂-E2 \leq 4 низкие уровни IgG₂-Pg имели место в 41,8%, а высокие в 58,2%. В то время как при высоких значениях IgG₂-E2 > 4 эти показатели составили 23,3% и 76,7% соответственно ($p = 0,04$). У больных РМЖ таких взаимосвязей не выявлено.

Между индивидуальными соотношениями идиотипических антител IgA₁-Bp/IgA₁-Pg и IgA₁-E2/IgA₁-Pg с одной стороны и уровнями антиидиотипических антител IgG₂-Pg, с другой стороны, обнаружили сильные взаимосвязи. У здоровых женщин с IgA₁-Bp/IgA₁-Pg \leq 1 высокие уровни IgG₂-Pg > 2 встречались чаще, чем у женщин с IgA₁-Bp/IgA₁-Pg > 1 (88,5% против

43,4%, $p < 0,0001$). Аналогичное сравнение здоровых женщин с низкими и высокими значениями IgA₁-E2/IgA₁-Pg показало схожие результаты (91,4% против 44,7%, $p < 0,0001$). Взаимосвязей IgG₂-E2 с IgA₁-Bp/IgA₁-Pg и IgA₁-E2/IgA₁-Pg не выявлено. У больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии такие взаимосвязи идиотипических и антиидиотипических антител отсутствовали.

Далее исследовали возможные индивидуальные комбинации низких и высоких значений соотношений идиотипических антител с низкими и высокими уровнями антиидиотипических антител в сравниваемых группах. По результатам, представленным в таблице 3 видно, что низкие значения IgA₁-Bp/IgA₁-Pg \leq 1 в комбинации с IgG₂-E2 \leq 4 и IgG₂-Pg > 2 (позиция 1.3) у здоровых женщин встречались чаще, чем у больных РМЖ (29,3% против 5,8%, $p < 0,0001$). Во всех остальных случаях с IgA₁-Bp/IgA₁-Pg \leq 1 (позиции 1.1, 1.2, 1.4) различий между группами не было ($p > 0,05$). Также не обнаружили статистически достоверной разницы между здоровыми и больными женщинами с высоким соотношением IgA₁-Bp/IgA₁-Pg > 1 в комбинации с одновремен-

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА (%) ОБНАРУЖЕНИЯ НИЗКИХ (\leq) И ВЫСОКИХ ($>$) УРОВНЕЙ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgG₂-E2 И IgG₂-Pg И ИХ КОМБИНАЦИЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ ER⁺/PR⁺ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I СТАДИИ

TABLE 2. CASES NUMBERS (n) AND FREQUENCIES (%) OF THE LOW (\leq) AND HIGH ($>$) LEVELS OF ANTIIDIOTYPIC ANTIBODIES IgG₂-E2 AND IgG₂-Pg AND THEIR COMBINATIONS IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY WOMEN AND ER⁺/PR⁺ BREAST CANCER PATIENTS I STAGE

Антиидиотипические антитела и их комбинации Antiidiotypic antibodies and their combinations	Здоровые женщины Healthy women n = 184	Больные РМЖ I стадии Breast cancer patients I stage ER ⁺ /PR ⁺ n = 274	χ^2 (p-value)	OR (95% CI)
	n/%	n/%		
1.1. IgG ₂ -E2 \leq 4 > 4	141/76,6 43/23,4	161/58,8 113/41,2	14,9 (0,0001)	0,4 (0,3-0,7) 2,3 (1,5-3,5)
1.2. IgG ₂ -Pg \leq 2 > 2	69/37,5 115/62,5	93/33,9 181/66,1	0,5 (0,49)	0,9 (0,6-1,3) 1,2 (0,8-1,7)
2.1. IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	59/32,1	58/21,2	6,3 (0,01)	0,6 (0,4-0,9)
2.2. IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	10/5,4	35/12,8	5,9 (0,02)	2,5 (1,2-5,3)
2.3. IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg > 2	82/44,6	103/37,6	1,9 (0,16)	
2.4. IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg > 2	33/17,9	78/28,5	6,1 (0,01)	1,8 (1,2-2,9)

но низкими уровнями IgG₂-E2 \leq 4 и IgG₂-Pg \leq 2 (позиция 2.1; p = 0,06). Напротив, высокие значения IgA₁-Bp/IgA₁-Pg > 1 в комбинации с высокими уровнями IgG₂-E2 или/и IgG₂-Pg (позиции 2.2, 2.3, 2.4) у больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии встречались чаще, чем у здоровых (12,0%, 31,8% и 23,4% против 4,9%, 15,2% и 9,8% соответственно, с уровнями статистической значимости p < 0,01).

Аналогичные результаты получены при анализе комбинаций IgA₁-E2/IgA₁-Pg с различными уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (табл. 4). Низкие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg \leq 1 в комбинации с IgG₂-E2 \leq 4 + IgG₂-Pg > 2 (позиция 1.3) у здоровых женщин обнаруживали чаще, чем у больных (26,6% против 7,3%, p < 0,0001). Во всех остальных случаях с IgA₁-E2/IgA₁-Pg \leq 1 (позиции 1.1, 1.2, 1.4) различия между сравниваемыми группами отсутствовали. Высокие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 в комбинации с низкими уровнями IgG₂-E2 \leq 4 и IgG₂-Pg \leq 2 (позиция 2.1) у здоровых женщин встречались чаще, чем у больных (28,8% против 17,9%, p < 0,008). Напротив, все остальные сочетания низких и высоких уровней анти-

идиотипических антител в комбинации с высоким значением IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 (позиции 2.2, 2.3 и 2.4) обнаруживали чаще у больных РМЖ (p < 0,05).

По результатам, предоставленным в таблицах 3 и 4, видно, что высокие риски возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии у здоровых женщин (OR > 2,0) ассоциированы с высокими значениями соотношений IgA₁-Bp/IgA₁-Pg > 1 или IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 в комбинации с высоким уровнем IgG₂-E2 > 4 и/или IgG₂-Pg > 2. Соответствует ли повышение риска нарушениям баланса между содержанием в сыворотке крови E2 и Pg, как было показано ранее [4, 5]. Для ответа на этот вопрос измерили концентрации E2 и Pg в образцах с известными уровнями исследованных идиотипических и антиидиотипических антител и рассчитали индивидуальные соотношения E2/Pg. Предварительный анализ показал, что медианы E2/Pg у здоровых женщин с IgA₁-Bp/IgA₁-Pg > 1 и с IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 значительно выше, чем у женщин с низкими значениями этих соотношений: 0,27 (0,11-0,37) и 0,28 (0,12-0,38) против

ТАБЛИЦА 3. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА (%) ОБНАРУЖЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ НИЗКИХ (\leq) И ВЫСОКИХ ($>$) ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ ИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgA₁-Bp/IgA₁-Pg С НИЗКИМИ (\leq) И ВЫСОКИМИ ($>$) УРОВНЯМИ ИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgG₂-E2 И IgG₂-Pg У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ ER⁺/PR⁺ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I СТАДИИ

TABLE 3. CASES NUMBERS (n) AND FREQUENCIES (%) OF COMBINATIONS OF THE LOW (\leq) AND HIGH ($>$) INDIVIDUAL IDIOTYPIC ANTIBODIES RATIOS IgA₁-Bp/IgA₁-Pg WITH LOW (\leq) AND HIGH ($>$) ANTIIDIOTYPIC ANTIBODIES LEVELS IgG₂-E2 AND IgG₂-Pg IN HEALTHY WOMEN AND ER⁺/PR⁺ BREAST CANCER PATIENTS I STAGE

Комбинации соотношений идиотипических антител с антиидиотипическими антителами Combinations of idiotypic antibodies ratios with antiidiotypic antibodies	Здоровые женщины Healthy women n = 184	Больные РМЖ I стадии Breast cancer patients I stage ER ⁺ /PR ⁺ n = 274	χ^2 (p-value)	OR (95% CI)
	n/%	n/%		
1.1. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	8/4,3	4/1,5	2,6 (0,11)	
1.2. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	1/0,5	2/0,7	0,1 (0,73)	
1.3. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	54/29,3	16/5,8	45,2 ($<$ 0,0001)	0,1 (0,1-0,3)
1.4. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	15/8,2	14/5,1	1,2 (0,26)	
2.1. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	51/27,7	54/19,7	3,6 (0,06)	
2.2. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	9/4,9	33/12,0	5,9 (0,01)	2,7 (1,2-5,7)
2.3. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	28/15,2	87/31,8	15,1 (0,0001)	2,6 (1,6-4,2)
2.4. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	18/9,8	64/23,4	12,9 (0,0003)	2,8 (1,6-4,9)

0,10 (0,07-0,27) и 0,08 (0,06-0,18) соответственно ($p = 0,005$ и $p < 0,0001$). Медианы E2/Pg у здоровых женщин с низкими и высокими уровнями IgG₂-E2 не различались (0,25 и 0,29), а при высоких уровнях IgG₂-Pg $>$ 2 были ниже, чем при низких IgG₂-Pg \leq 2: 0,14 (0,08-0,31) против 0,31

(0,15-0,45), $p = 0,002$. У больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии медиана E2/Pg составила 0,27 (0,14-0,50).

Результаты сопоставления E2/Pg с рассчитанными выше значениями OR для высоких соотношений идиотипических антител в сочетании с разными уровнями антиидиотипических антител у здоровых женщин представлены в та-

ТАБЛИЦА 4. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА (%) ОБНАРУЖЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ НИЗКИХ (\leq) И ВЫСОКИХ ($>$) ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ ИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgA₁-E2/IgA₁-Pg С НИЗКИМИ (\leq) И ВЫСОКИМИ ($>$) УРОВНЯМИ ИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgG₂-E2 И IgG₂-Pg У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ ER⁺/PR⁺ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I СТАДИИ

TABLE 4. CASES NUMBERS (n) AND FREQUENCIES (%) OF COMBINATIONS OF THE LOW (\leq) AND HIGH ($>$) INDIVIDUAL IDIOTYPIC ANTIBODIES RATIOS IgA₁-E2/IgA₁-Pg WITH LOW (\leq) AND HIGH ($>$) ANTIIDIOTYPIC ANTIBODIES LEVELS IgG₂-E2 AND IgG₂-Pg IN HEALTHY WOMEN AND ER⁺/PR⁺ BREAST CANCER PATIENTS I STAGE

Комбинации соотношений идиотипических антител с антиидиотипическими антителами Combinations of idiotypic antibodies ratios with antiidiotypic antibodies	Здоровые женщины Healthy women n = 184	Больные РМЖ I стадии Breast cancer patients I stage ER ⁺ /PR ⁺ n = 274	χ^2 (p-value)	OR (95% CI)
	n/%	n/%		
1.1. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	6/3,3	9/3,3	0,1 (0,80)	
1.2. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	0/0	3/1,1	0,7 (0,40)	
1.3. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	49/26,6	20/7,3	30,7 ($<$ 0,0001)	0,2 (0,1-0,4)
1.4. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg \leq 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	15/8,2	22/8,0	0,02 (0,89)	
2.1. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	53/28,8	49/17,9	6,9 (0,008)	0,5 (0,3-0,8)
2.2. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg \leq 2	10/5,4	32/11,7	4,4 (0,03)	2,3 (1,1-4,8)
2.3. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 \leq 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	33/17,9	83/30,3	8,2 (0,04)	2,0 (1,3-3,1)
2.4. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg $>$ 1 + IgG ₂ -E2 $>$ 4 + IgG ₂ -Pg $>$ 2	18/9,8	56/20,4	8,5 (0,04)	2,4 (1,3-4,2)

таблице 5. Оказалось, что при IgA₁-E2/IgA₁-Pg $>$ 1 и с IgA₁-E2/IgA₁-Pg $>$ 1 с низкими уровнями IgG₂-E2 \leq 4 и IgG₂-Pg \leq 2 (позиции 1.1 и 2.1), ассоциированных с низкими значениями OR (0,6 и 0,5 соответственно), показатели E2/Pg были характерны для больных РМЖ (Me = 0,31). При сочетании высоких значений указанных соотношений идиотипических антител и низкими

уровнями IgG₂-E2 \leq 4 и высокими уровнями IgG₂-Pg $>$ 2 (позиции 1.3 и 2.3) риск РМЖ высокий (OR = 2,6 и 2,3 соответственно), а показатели E2/Pg значительно ниже: Me = 0,10 (0,06-0,16) и Me = 0,14 (0,09-0,29). В остальных случаях (позиции 1.2, 1.4 и 2.2, 2.4) высокие значения OR (2,0-2,8) соответствуют высоким показателям E2/Pg (0,28-0,31).

ТАБЛИЦА 5. МЕДИАНЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА (E2/Pg) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И РИСКИ (OR) ER⁺/PR⁺ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ СООТНОШЕНИЯМИ IgA₁-Bp/IgA₁-Pg И IgA₁-E2/IgA₁-Pg В КОМБИНАЦИИ С НИЗКИМИ (≤) И ВЫСОКИМИ (>) УРОВНЯМИ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgG₂-E2 И IgG₂-Pg

TABLE 5. MEDIANS OF INDIVIDUAL SERUM ESTRADIOL AND PROGESTERONE CONCENTRATION RATIOS (E2/Pg) AND ER⁺/PR⁺ BREAST CANCER RISK (OR) IN HEALTHY WOMEN WITH HIGH INDIVIDUAL IDIOTYPIC ANTIBODIES RATIOS IgA₁-Bp/IgA₁-Pg AND IgA₁-E2/IgA₁-Pg IN COMBINATION WITH LOW (≤) AND HIGH (>) ANTIIDIDIOTYPIC ANTIBODIES LEVELS IgG₂-E2 AND IgG₂-Pg

Комбинации соотношений идиотипических антител с антиидиотипическими антителами Combinations of idiotypic antibodies ratios with antiidiotypic antibodies	Здоровые женщины Healthy women	OR (95% CI)
	E2/Pg Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	
1.1. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	0,31 (0,18-0,45)	0,6 (0,4-1,0)
1.2. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	0,31 (0,15-0,45)	2,7 (1,2-5,7)
1.3. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg > 2	0,10 (0,06-0,16)	2,6 (1,6-4,2)
1.4. IgA ₁ -Bp/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg > 2	0,28 (0,17-0,53)	2,8 (1,6-4,9)
2.1. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	0,31 (0,21-0,43)	0,5 (0,3-0,8)
2.2. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg ≤ 2	0,31 (0,15-0,54)	2,3 (1,1-4,8)
2.3. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg > 2	0,14 (0,09-0,29)	2,0 (1,3-3,1)
2.4. IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1 + IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg > 2	0,31 (0,25-0,53)	2,4 (1,3-4,2)

Обсуждение

Любая нормальная клетка, экспрессирующая стероидные рецепторы, может трансформироваться в злокачественную под действием генотоксических метаболитов в процессе инициации/

промоции при участии эндогенных и экзогенных стероидов. К последним относятся фитоэстрогены [7, 32] и гормоно-замещающие фармакологические средства [17, 19, 47], роль которых в канцерогенезе остается не вполне определенной ввиду противоречивости результатов онкоэпи-

демиологических исследований. Поэтому изучение факторов, влияющих на взаимодействие стероидных рецепторов с соответствующими лигандами, представляется перспективным, особенно в связи с опытом успешного применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) в профилактике РМЖ [31, 41]. Такие факторы могут служить дополнительными лабораторными предикторами риска возникновения гормоно-зависимых опухолей наряду, например, с секс-гормон связывающим глобулином [18]. Теоретически их можно рассматривать как потенциальные мишени целенаправленного антиканцерогенного воздействия в дополнение к известным средствам профилактики и лечения рака. Исследование иммунологических механизмов стероид-зависимого химического канцерогенеза у человека основан на экспериментально доказанных свойствах антител против химических канцерогенов модулировать их транспорт из окружающей среды и распределение по тканям организма [14, 23, 40]; антител против стероидных гормонов повышать их концентрацию в крови [10, 34, 35] и модулировать рост эстроген-чувствительных имплантированных опухолей у животных [11]; антиидиотипических антител, распознающих стероидные рецепторы, проявлять внегеномные эффекты на клетках-мишенях *in vitro* [42]. Кроме того, была показана эстрогенная активность натуральных аутоантител, специфичных к ER, на культивируемых ER⁺ клетках *in vitro* [44], в частности анти-ER антитела, выделенные из сыворотки крови больных РМЖ индуцировали пролиферацию ER⁺ клеток [28].

В настоящей работе приведен анализ идиотипических (первых) антител класса А против Вр, E2 и Pg в комплексе с антиидиотипическими (вторыми) антителами класса G, специфичным к E2 и Pg, в сыворотке крови здоровых женщин и больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии.

Обнаружили, что превалирование уровней IgA₁-Вр или IgA₁-E2 над уровнями IgA₁-Pg встречалось чаще у больных РМЖ (OR = 5,9 и OR = 3,8 соответственно). Высоким значениям индивидуальных соотношений IgA₁-Вр/IgA₁-Pg > 1 соответствовали высокие соотношения IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 и наоборот (p < 0,0001). Повышение риска ER⁺/PR⁺ РМЖ (OR = 5,2) имело место только в случаях одновременного превалирования уровней IgA₁-Вр и IgA₁-E2 над уровнем IgA₁-Pg (такой иммунологический фенотип назван проканцерогенным). Очевидно, такой синергизм в ассоциации IgA₁-Вр и IgA₁-E2 с РМЖ при недостатке IgA₁-Pg отражает синергизм эффектов Вр и E2 в процессах инициации/промоции при ослабленном антипромоторном действии Pg. Это предположение частично подтверждается высоким значением индивидуальных соотношений гормонов E2/Pg, характерным для больных РМЖ в сыво-

ротке крови здоровых женщин с проканцерогенным иммунологическим фенотипом.

Высокие уровни IgG₂-E2 (но не IgG₂-Pg) встречались чаще у больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии, чем у здоровых (p < 0,0001). Однако соотношение гормонов E2/Pg в сыворотке крови здоровых женщин не зависело от уровней IgG₂-E2. В то же время при высоких уровнях IgG₂-Pg соотношении E2/Pg было значительно ниже характерного для больных РМЖ (p = 0,002). Низкое значение E2/Pg имело место только при сочетании высоких уровней IgG₂-Pg с низкими уровнями IgG₂-E2. Если уровни этих антиидиотипических антител были одновременно высокими, соотношение E2/Pg тоже было высоким. Полученный результат свидетельствует о взаимосвязанном участии IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в регуляции гормонального баланса E2/Pg у здоровых женщин. У больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии соотношение гормонов E2/Pg было одинаково высоким при любой комбинации низких и высоких уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg.

У здоровых женщин обнаружены взаимосвязи исследуемых идиотипических антител с IgG₂-Pg (но не с IgG₂-E2). Высокие уровни IgG₂-Pg чаще встречались при низких соотношениях IgA₁-Вр/IgA₁-Pg и IgA₁-E2/IgA₁-Pg, чем при высоких (p < 0,0001). Т. е. превышение уровней IgA₁-Pg над IgA₁-Вр или IgA₁-E2 было взаимосвязано с высокими уровнями IgG₂-Pg. У больных ER⁺/PR⁺ РМЖ I стадии такие ассоциации были статистически мало значимыми (p = 0,03).

Комбинации проканцерогенных соотношений идиотипических антител (IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 и в меньшей степени IgA₁-Вр/IgA₁-Pg > 1) с протективным антиидиотипическим фенотипом (IgG₂-E2 ≤ 4 + IgG₂-Pg ≤ 2) были ассоциированы с низким риском ER⁺/PR⁺ РМЖ (OR = 0,6 и OR = 0,5). При этом средние значения соотношений гормонов E2/Pg оказались высокими, характерными для РМЖ (Me = 0,31). Это свидетельствует о том, что в отсутствии или малом количестве IgG₂-E2 и IgG₂-Pg вероятность возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ снижена, даже несмотря на выраженный гормональный дисбаланс в пользу E2.

Комбинации проканцерогенных соотношений идиотипических антител с высокими уровнями IgG₂-E2 и/или IgG₂-Pg были ассоциированы с высокими рисками ER⁺/PR⁺ РМЖ. Более того, при комбинациях IgA₁-Вр/IgA₁-Pg > 1 и IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 с IgG₂-E2 ≤ 4 + IgG₂-Pg > 2 средние значения соотношения гормонов E2/Pg оказались значительно меньше характерных для РМЖ (Me = 0,10 и Me = 0,14 соответственно). Т. е. высокие уровни хотя бы одного из указанных антиидиотипических антител в комбинации с проканцерогенным идиотипическим иммунологическим фенотипом могут повышать риск возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ, даже несмотря на физиологическое соотношение гормонов ER/Pg.

В совокупности эти результаты подтверждают предположение о способности антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg прямо воздействовать на клетки-мишени, экспрессирующие поверхностные рецепторы ER и PR, стимулируя их пролиферацию независимо от содержания в сыворотке E2 и Pg.

Превалирование уровней идиотипических антител IgA₁-Bp и IgA₁-E2 над уровнем IgA₁-Pg ассоциировано с высоким риском ER⁺/PR⁺ РМЖ только при высоких уровнях хотя бы одного из указанных антиидиотипических антител или их обоих.

Заключение

Настоящим исследованием расширены представления об особенностях взаимодействий в сети «стероидные гормоны, стероидные рецепторы, идиотипические антитела против химических канцерогенов и стероидных гормонов, антиидиотипические антитела к стероидным гормонам», характерных для РМЖ I стадии. Подтверждены ранее полученные результаты о синергизме идиотипических антител IgA₁-Bp и IgA₁-E2 при низких уровнях IgA₁-Pg в ассоциациях с РМЖ и гормональным дисбалансом E2/Pg у здоровых женщин. Обнаружено взаимное участие антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в регуляции гормонального баланса E2/Pg у здоровых женщин. Выявлена взаимосвязь исследуемых идиотипических антител с IgG₂-Pg у здоровых женщин. Получено косвенное подтверждение прямого участия антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в промоции канцерогенеза ER⁺/PR⁺ клеточек-мишеней, независимо от содержания стероидных гормонов в сыворотке крови.

Установлено, что превышение уровней IgA₁-Pg и IgG₂-Pg над уровнями IgA₁-Bp, IgA₁-E2 и IgG₂-E2 у здоровых женщин ассоциировано с низким риском возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ (протективные иммунологические фенотипы). Одновременно низкие уровни IgA₁-Pg, IgG₂-E2 и E2/Pg даже при высоких уровнях IgA₁-Bp и IgA₁-E2 так же ассоциированы с отсутствием или низким риском ER⁺/PR⁺ РМЖ. Превышение уровней IgA₁-Bp и IgA₁-E2 над уровнем IgA₁-Pg при высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg или одного из них ассоциировано с высоким риском

ER⁺/PR⁺ РМЖ (проканцерогенные иммунологические фенотипы) и может служить показанием для превентивного применения известных модуляторов эстрогеновых рецепторов [31, 41], а в перспективе — вакцин, селективно стимулирующих секреторные иммунные реакции против химических канцерогенов [40], или пробиотиков, экспрессирующих антитела против химических канцерогенов [20].

Предполагается, что ограничение доступа Bp к клеткам-мишеням посредством такой активной или пассивной иммунизации приведет к снижению активности ферментов метаболизма Bp и E2 и количества их аддуктов с ДНК (торможение инициации); к угнетению образования сывороточных IgA₁-Bp и IgA₁-E2 и, как следствие, к превалированию уровней IgA₁-Pg и IgG₂-Pg (торможение промоции). Такой гипотетический механизм реформатирования проканцерогенного иммунологического фенотипа в протективный требует экспериментальных подтверждений и представляется перспективной задачей дальнейших исследований.

Кооперативное участие описанных в настоящей статье идиотипических и антиидиотипических антител в возникновении ER⁺/PR⁺ РМЖ очевидно имеет место и в патогенезе других канцероген-индуцированных стероид-зависимых злокачественных опухолей. Косвенными подтверждениями этого являются схожие особенности образования идиотипических антител к Bp, E2 и Pg и их взаимосвязи с содержанием E2 и Pg в сыворотке крови у больных раком легкого женщин и мужчин [1, 2, 3]. Это означает, что обнаружение проканцерогенного иммунологического фенотипа у здоровых людей может служить основанием для превентивного использования селективных антиканцерогенных иммунологических средств в комплексе с модуляторами ER.

Благодарности

Авторы благодарят академика Л.Н. Иванову за содействие в развитии выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии ИЭЧ ФИЦ УУХ СО РАН Т.П. Аносову, М.П. Аносова, Е.А. Гурова, К.С. Чернокульскую за техническую поддержку настоящей работы.

Список литературы / References

1. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Титов В.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Взаимное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на риски возникновения рака легкого // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), № 3. С. 343-349. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Mutual effects of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone on the lung cancer risks. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 3, pp. 343-349. (In Russ.)]
2. 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. 927-934. [Glushkov A.N., Polenok E.G.,

Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Titov V.A., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Immunological imbalance in breast cancer and lung cancer in postmenopausal women. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology, (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 927-934. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934.

3. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Колпинский Г.И., Луценко В.А., Антонов А.В., Титов В.А., Вафин И.А. Антитела к химическим канцерогенам и половым стероидам и содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови женщин больных раком молочной железы и мужчин больных раком легкого // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 1. С. 69-78. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Kolpinsky G.I., Lutsenko V.A., Antonov A.V., Titov V.A., Vafin I.A. Antibodies to the chemical carcinogens and sex steroids of estradiol and progesterone the serum levels of features in women and men with breast and lung cancer. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 1, pp. 69-78. (In Russ.)]

4. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Брежнева Е.В., Вафин И.А. 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., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Lutsenko V.A., Kolpinskiy G.I., Brezhneva E.V., Vafin I.A. 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.)]

5. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Магарилл Ю.А., Гордеева Л.А., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Костянко 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. Т. 19, № 2. С. 62-69. [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. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2020, Vol. 19, no. 2, pp. 62-69. (In Russ.)]

6. Agudo A., Peluso M., Munnia A., Luján-Barroso L., Sánchez M.J., Molina-Montes E., Sánchez-Cantalejo E., Navarro C., Tormo M.J., Chirlaque M.D., Barricarte A., Ardanaz E., Amiano P., Dorronsoro M., Quirós J.R., Piro S., Bonet C., Sala N., González C.A. Aromatic DNA adducts and risk of gastrointestinal cancers: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2012, Vol. 21, no. 4, pp. 685-692.

7. Albini A., Rosano C., Angelini G., Amaro A., Esposito A.J., Maramotti S., Noonan D.M., Pfeiffer U. Exogenous hormonal regulation in breast cancer cell by phytoestrogens and endocrine disruptors. *Curr. Med. Chem.*, 2014, Vol. 21, no. 9, pp. 1129-1145.

8. Al-Saleh I., Arif J., El-Doush I., Al-Sanea N., Jabbar A.A., Billedo G., Shinwari N., Mashhour A., Mohamed G. Carcinogen DNA adducts and the risk of colon cancer: case-control study. *Biomarkers*, 2008, Vol. 13, no. 2, pp. 201-216.

9. Ambrosone C.B., Abrams S.M., Gorlewska-Roberts K., Kadlubar F.F. Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2007, Vol. 464, no. 2, pp. 169-175.

10. Bourtourault M., Shacoori V., Guerin J., Saiag B., Rault B. Effects of simultaneous active immunization against 17 beta-estradiol and testosterone on pituitary and ovarian activity in the rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1991, Vol. 72, no. 3, pp. 273-284.

11. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorncroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*, 1971, Vol. 231, no. 5298, pp. 118-119.

12. Cavalieri E.L., Rogan E.G., Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease. *Int. J. Cancer*, 2017, Vol. 141, no. 6, pp. 1078-1090.

13. Ceppi M., Munnia A., Cellai F., Bruzzone M., Peluso M.E.M. Linking the generation of DNA adducts to lung cancer. *Toxicology*, 2017, no. 390, pp. 160-166.

14. Černohorská H., Klimešová S., Lepša L., Jinoch P., Milcová A., Schmuczerová J., Topinka J., Lábaj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut. Res.*, 2012, Vol. 742, no.1-2, pp. 2-10.

15. Charles G.D., Bartles M.J., Zacharewski T.R., Gollapudi B.B., Freshour N.L., Carney E.W. Activity of benzo[a]pyrene and its hydroxylated metabolites in an estrogen receptor-alpha reporter gene assay. *Toxicol. Sci.*, 2000, Vol. 55, no. 2, pp. 320-326.

16. Chen Z., Zhang Y., Yang J., Jin M., Wang X.W., Shen Z.Q., Qiu Z., Zhao G., Wang J., Li J.W. Estrogen promotes benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenesis through oxidative stress damage and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway in female mice. *Cancer Lett.*, 2011, Vol. 308, no. 1, pp. 14-22.

17. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Aragaki A.K., Manson J.E., Stefanick M.L., Pan K., Barrington W., Kuller L.H., Simon M.S., Lane D., Johnson K.C., Rohan T.E., Gass M.L.S., Cauley J.A., Paskett E.D., Sattari M., Prentice R.L. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA*, 2020, Vol. 324, no. 4, pp. 369-380.

18. Dimou N.L., Papadimitriou N., Gill D., Christakoudi S., Murphy N., Gunter M.J., Travis R.C., Key T.J., Fortner R.T., Haycock P.C., Lewis S.J., Muir K., Martin R.M., Tsilidis K.K. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.*, 2019, Vol. 48, no. 3, pp. 807-816.

19. Falk R.T., Manson J.E., Barnabei V.M., Anderson G.L., Brinton L.A., Rohan T.E., Cauley J.A., Chen C., Coburn S.B., Pfeiffer R.M., Reding K.W., Sarto G.E., Wentzensen N., Chlebowski R.T., Xu X., Trabert B. Estrogen

metabolism in menopausal hormone users in the women's health initiative observational study: Does it differ between estrogen plus progestin and estrogen alone? *Int. J. Cancer*, 2019, Vol. 144, no. 4, pp. 730-740.

20. Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A. Immunization against environmental chemical carcinogens: pro and contra. *Med. Hypotheses*, 2019, Vol. 131, 109303. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109303.

21. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev. Vet. Med.*, 2000, Vol. 45, pp. 23-41.

22. Grigoryeva E.S., Kokova D.A., Gratchev A.N., Cherdyntsev E.S., Buldakov M.A., Kzhyshkowska J.G., Cherdyntseva N.V. Smoking-related DNA adducts as potential diagnostic markers of lung cancer: new perspectives. *Exp. Oncol.*, 2015, Vol. 37, no. 1, pp. 5-12.

23. Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*, 2009, Vol. 27, no. 31, pp. 4142-4151.

24. Hirose T., Morito K., Kizu R., Toriba A., Hayakawa K., Ogawa S., Inoue S., Muramatsu M., Masamune Y. Estrogenic/antiestrogenic activities of benzo[a]pyrene monohydroxy derivatives. *J. Health Sci.*, 2001, Vol. 47, no. 6, pp. 552-558.

25. Jonsson C., Stål P., Sjöqvist U., Akerlund J.E., Löfberg R., Möller L. DNA adducts in normal colonic mucosa from healthy controls and patients with colon polyps and colorectal carcinomas. *Mutagenesis*, 2010, Vol. 25, no. 5, pp. 499-504.

26. Kang S.C., Lee B.M. Effect of estrogen receptor (ER) on benzo[a]pyrene-DNA adduct formation in human breast cancer cells. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 2005, Vol. 68, no. 21, pp. 1833-1840.

27. Lin S., Lin C.J., Hsieh D.P., Li L.A. ERα phenotype, estrogen level, and benzo[a]pyrene exposure modulate tumor growth and metabolism of lung adenocarcinoma cells. *Lung Cancer*, 2012, Vol. 75, no. 3, pp. 285-292.

28. Maselli A., Capoccia 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, Vol. 5, no. 2, e1074375. doi: 10.1080/2162402X.2015.1074375.

29. McCreery M.Q., Balmain A. Chemical carcinogenesis models of cancer: back to the future. *Annu. Rev. Cancer Biol.*, 2017, Vol. 1, pp. 295-312.

30. 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, Vol. 523, no. 7560, pp. 313-317.

31. Nelson H.D., Fu R., Zakher B., Pappas M., McDonagh M. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*, 2019, Vol. 322, no. 9, pp. 868-886.

32. Patisaul H.B., Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front. Neuroendocrinol.*, 2010, Vol. 31, no. 4, pp. 400-419.

33. Peluso M., Munnia A., Hoek G., Krzyzanowski M., Veglia F., Airoidi L., Autrup H., Dunning A., Garte S., Hainaut P., Malaveille C., Gormally E., Matullo G., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Clavel-Chapelon F., Linseisen J., Boeing H., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Kaladidi A., Palli D., Krogh V., Tumino R., Panico S., Bueno-De-Mesquita H.B., Peeters P.H., Kumle M., Gonzalez C.A., Martinez C., Dorransoro M., Barricarte A., Navarro C., Quiros J.R., Berglund G., Janson L., Jarvholm B., Day N.E., Key T.J., Saracci R., Kaaks R., Riboli E., Vineis P. DNA adducts and lung cancer risk: a prospective study. *Cancer Res.*, 2005, Vol. 65, no. 17, pp. 8042-8048.

34. 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.

35. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17β and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*, 1987, Vol. 28, no. 4, pp. 417-426.

36. Rundle A., Richards C., Neslund-Dudas C., Tang D., Rybicki B.A. Neighborhood socioeconomic status modifies the association between individual smoking status and PAH-DNA adduct levels in prostate tissue. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2012, Vol. 53, no. 5, pp. 384-391.

37. Rundle A., Tang D., Hibshoosh H., Estabrook A., Schnabel F., Cao W., Grumet S., Perera F.P. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis*, 2000, Vol. 21, no. 7, pp. 1281-1289.

38. Rybicki B.A., Neslund-Dudas C., Bock C.H., Rundle A., Savera A.T., Yang J.J., Nock N.L., Tang D. Polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA adducts in prostate and biochemical recurrence after prostatectomy. *Clin. Cancer Res.*, 2008, Vol. 14, no. 3, pp. 750-757.

39. Sagiv S.K., Gaudet M.M., Eng S.M., Abrahamson P.E., Shantakumar S., Teitelbaum S.L., Bell P., Thomas J.A., Neugut A.I., Santella R.M., Gammon M.D. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ. Res.*, 2009, Vol. 109, no. 3, pp. 287-291.

40. Schellenberger M.T., Farinelle S., Williè S., Muller C.P. Evaluation of adjuvants for a candidate conjugate vaccine against benzo[a]pyrene. *Hum. Vaccin.*, 2011, Vol. 7, no. 1, pp. 166-173.

41. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag. Res.*, 2014, Vol. 6, pp. 423-430.

42. 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, Vol. 65, no. 1, pp. 53-66.

43. Tang D., Kryvenko O.N., Wang Y., Jankowski M., Trudeau S., Rundle A., Rybicki B.A. Elevated polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in benign prostate and risk of prostate cancer in African Americans. *Carcinogenesis*, 2013, Vol. 34, no. 1, pp. 113-120.
44. Tassignon J., Haeseleer F., Borkowski A. Natural antiestrogen receptor autoantibodies in man with estrogenic activity in mammary carcinoma cell culture: study of their mechanism of action; evidence for involvement of estrogen-like epitopes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, Vol. 82, no. 10, pp. 3464-3470.
45. Yager J.D. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1 – quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids*, 2015, Vol. 99, Pt A, pp. 56-60.
46. Yang L., Zahid M., Liao Y., Rogan E.G., Cavalieri E.L., Davidson N.E., Yager J.D., Visvanathan K., Groopman J.D., Kensler T.W. Reduced formation of depurinating estrogen-DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. *Carcinogenesis*, 2013, Vol. 34, no. 11, pp. 2587-2592.
47. Zeng Z., Jiang X., Li X., Wells A., Luo Y., Neapolitan R. Conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate are associated with decreased risk of breast cancer relative to bioidentical hormone therapy and controls. *PLoS ONE*, 2018, Vol. 13, no. 5, e0197064. doi: 10.1371/journal.pone.0197064.

Авторы:

Поленок Е.Г. – к.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии, Институт экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Гордеева Л.А. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Мун С.А. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Костянко М.В. – ведущий инженер кафедры органической химии, Институт фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Антонов А.В. – заведующий отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

Верзбицкая Н.Е. – к.м.н., врач-патологоанатом ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

Байрамов П.В. – заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

Колпинский Г.И. – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

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

Глушков А.Н. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Authors:

Polenok E.G., PhD (Pharmacy), Leading Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russian Federation

Gordeeva L.A., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russian Federation

Mun S.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russian Federation

Kostyanko M.V., Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Antonov A.V., Chief, Breast Cancer Department, Kuzbass M. Rappoport Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Verzhbitskaya N.E., PhD (Medicine), Clinical Pathologist, Pathology Department, Kuzbass M. Rappoport Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Bairamov P.V., Head, Pathology Department, Kuzbass M. Rappoport Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Kolpinskiy G.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University; Main Physician, Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

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

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