

## ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И ГОРМОНАЛЬНЫЙ БАЛАНС У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Глушков А.Н.<sup>1</sup>, Поленок Е.Г.<sup>1</sup>, Мун С.А.<sup>1</sup>, Гордеева Л.А.<sup>1</sup>,  
Костянко М.В.<sup>2</sup>, Луценко В.А.<sup>3</sup>, Колпинский Г.И.<sup>4, 5</sup>,  
Брежнева Е.В.<sup>3</sup>, Вафин И.А.<sup>6</sup>

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

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

<sup>3</sup> ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

<sup>6</sup> ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия

**Резюме.** В сыворотке крови 227 здоровых женщин и 639 больных раком молочной железы (РМЖ) в постменопаузе исследовали IgA и IgG, специфичные к бензо[а]пирену (Bp), эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg), а также содержание Es и Pg и индивидуальные соотношения Pg/Es. Высокие значения Pg/Es ( $> 5$ ) обнаруживали чаще у здоровых женщин (54,6%), чем у больных РМЖ (26,4%,  $p < 0,0001$ , OR = 0,3), и обозначили как «гормональный баланс». Низкие значения Pg/Es ( $\leq 5,0$ ) встречались чаще у больных РМЖ (OR = 3,3) — обозначили как «гормональный дисбаланс». У здоровых женщин при протективном иммунологическом фенотипе (уровни антител к Pg превосходили уровни антител к Bp и Es) состояние гормонального баланса встречалось чаще (78,8% для IgA и 73,3% для IgG), чем при проканцерогенном иммунологическом фенотипе (уровни антител к Pg были меньше, чем к Bp и Es) — в 47,4%,  $p = 0,005$  и 48,6%,  $p = 0,002$  соответственно. У больных РМЖ указанная разница между IgA-иммунологическими фенотипами была меньше (41,6% против 24,4%,  $p = 0,007$ ), а между IgG-фенотипами отсутствовала. Таким образом, впервые обнаружено влияние иммунологических фенотипов, обусловленных антителами к химическим канцерогенам окружающей среды и эндогенным стероидным гормонам, на гормональный баланс у здоровых женщин и ослабление этого влияния у больных РМЖ.

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

### Адрес для переписки:

Институт экологии человека ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр угля  
и углехимии СО РАН»  
650065, Россия, г. Кемерово,  
пр. Ленинградский, 10.  
Тел.: 8 (3842) 57-50-79.  
E-mail: stellamun@yandex.ru

### Address for correspondence:

Institute of Human Ecology Federal Research,  
Center of Coal and Coal chemistry SB RAS  
650065, Russian Federation, Kemerovo,  
Leningradsky ave., 10.  
Phone: 7 (3842) 57-50-79.  
E-mail: stellamun@yandex.ru

### Образец цитирования:

А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, С.А. Мун,  
Л.А. Гордеева, М.В. Костянко, В.А. Луценко,  
Г.И. Колпинский, Е.В. Брежнева, И.А. Вафин  
«Индивидуальный иммунологический фенотип  
и гормональный баланс у женщин в постменопаузе»  
// Российский иммунологический журнал, 2020.  
Т. 23, № 1. С. 61–68.  
doi: 10.46235/1028-7221-007-IPA  
© Глушков А.Н. и соавт., 2020

### For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, S.A. Mun, L.A. Gordeeva,  
M.V. Kostyanko, V.A. Lutsenko, G.I. Kolpinskiy,  
E.V. Brezhneva, I.A. Vafin "Immunological  
phenotype and hormonal balance in postmenopausal  
women", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 1,  
pp. 61–68.  
doi: 10.46235/1028-7221-007-IPA  
DOI: 10.46235/1028-7221-007-IPA

## IMMUNOLOGICAL PHENOTYPE AND HORMONAL BALANCE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Glushkov A.N.<sup>a</sup>, Polenok E.G.<sup>a</sup>, Mun S.A.<sup>a</sup>, Gordeeva L.A.<sup>a</sup>,  
Kostyanko M.V.<sup>b</sup>, Lutsenko V.A.<sup>c</sup>, Kolpinskiy G.I.<sup>d, e</sup>,  
Brezhneva E.V.<sup>c</sup>, Vafin I.A.<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>c</sup> Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

<sup>d</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>e</sup> Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

<sup>f</sup> Regional Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

**Abstract.** Serum concentrations of estradiol (Es) and progesterone (Pg), Es, Pg and benzo[a]pyrene-specific IgA and IgG antibodies were studied in 227 postmenopausal healthy women (HW) and 639 breast cancer patients (BCP). The high individual Pg/Es ratio ( $> 5.0$ ) was revealed in HW (54.6%) and BCP (26.4%,  $p < 0.0001$ , OR = 0.3) marked as “hormonal balance”. The low Pg/Es ( $\leq 5.0$ ) ratio was detected more frequently in BCP (OR = 3.3) marked as “hormonal imbalance”. The high Pg/Es ratio was more common in HW with protective immunological phenotype (IgA-Bp/IgA-Pg  $\leq 1$  and IgA-Es/IgA-Pg  $\leq 1$ ) than with procarcinogenic immunological phenotype (IgA-Bp/IgA-Pg  $> 1$  and IgA-Es/IgA-Pg  $> 1$ ): 78.8 vs 47.4%,  $p = 0.005$ . The same parameters for IgG-immunological phenotypes in HW were 73.3 and 48.6%,  $p = 0.002$ . The differences between IgA-immunological phenotypes were lowered (41.6 vs 24.4%,  $p < 0.007$ ), whereas between IgG-phenotypes it was absent in BCP. Thus, for the first time it was revealed the influence of immunological phenotypes based on antibodies specific to the environmental chemical carcinogens and endogenous steroid hormones on the hormonal balance in HW and its reduced effects in BCP.

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

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

### Введение

Среди гормонозависимых заболеваний рак молочной железы (РМЖ) занимает особое место в связи с широким распространением и тяжестью лечения [5]. Исследование механизмов гормональных нарушений у женщин может наметить новые подходы к определению индивидуальных рисков возникновения и профилактики РМЖ. Принимая во внимание известные экспериментальные данные о влиянии иммунизации животных стероидными гормонами на их содержание в сыворотке крови и биологические эффекты [7, 9, 11, 12, 13], были исследованы и выявлены взаимосвязи антител, специфичных к эстрадиолу и прогестерону (Es и Pg), с концентрацией этих гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ [1]. Было

обнаружено участие антител, специфичных к бензо[а]пирену (Bp), в иммунорегуляции содержания Es и Pg соответствующими антителами у больных РМЖ [2].

В то же время комплексное изучение антител к Bp, Es и Pg позволило выделить четыре иммунологических фенотипа, по-разному ассоциированных с РМЖ [3]:

- протективный (с низким риском РМЖ), при котором уровни IgA-Bp и IgA-Es были меньше, чем уровень IgA-Pg;
- проканцерогенный (с высоким риском РМЖ), при котором уровни IgA-Bp и IgA-Es превосходили уровень IgA-Pg;
- компенсаторный (с отсутствием риска РМЖ), при котором уровень IgA-Pg превосходил уровни IgA-Bp или IgA-Es.

Однако особенности гормонального статуса у здоровых женщин и больных РМЖ с разным иммунологическим фенотипом остались неизвестными. Кроме того, не было исследовано содержание Es и Pg при аналогичных

индивидуальных соотношениях IgG, специфичных к Bp, Es и Pg.

**Цель настоящей работы** — исследовать особенности содержания Es и Pg в сыворотке крови у здоровых женщин и больных РМЖ в постменопаузе при различных иммунологических фенотипах с учетом изотипа специфических антител к Bp, Es и Pg.

## Материалы и методы

В обследовании приняли участие 866 женщин в постменопаузе, в том числе 639 с диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы», поступившие на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз «РМЖ» в каждом случае был подтвержден морфологически. У большинства женщин была выявлена I и II стадии заболевания (37,3 и 44,0%), III и IV стадии составили 18,2 и 0,5% соответственно. Медиана возраста женщин в исследуемой группе — 63 года (интерквартильный размах 57-69).

В группу сравнения были включены 227 условно здоровых женщин, проживающих на территории Кемеровской области, и доноры Кемеровского центра крови без патологии молочной железы. Медиана возраста женщин в группе сравнения — 57 лет (интерквартильный размах 42-80).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все женщины, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Иммуноанализ IgA- и IgG-антител к Bp, Es и Pg проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, подробная методика описана в работе [3]. В качестве антигенов на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). 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 °С на шейкере. Связавшиеся антитела выявляли с помощью козых антител против IgA(G) человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение конъюгата 1:10000. В лунки вносили по 100 мкл меченных антител и инкубировали 1 ч при 37 °С 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:

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

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

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

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Ненормальный характер распределения показателей выявили с помощью критерия Шапиро–Уилка и в дальнейшем для выявления различий между группами использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  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 [8]. 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

В предыдущем исследовании антител класса A, специфичных к Bp, Es и Pg, в сыворотке крови 400 здоровых женщин и 1284 больных РМЖ были выделены четыре иммунологических фенотипа, по-разному ассоциированных с риском РМЖ. В настоящей работе случайным образом из этого же пула сыворотки отобраны 227 образцов сыворотки здоровых женщин и 639 образцов больных РМЖ. В этих образцах исследовали содержание Es и Pg, а также антитела класса G, специфичные к указанным гаптенам.

### Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ в постменопаузе

Сначала с помощью ROC-анализа рассчитали пограничные значения концентраций Es и Pg, а также индивидуальных соотношений Pg/Es, по которым сравниваемые группы имели наибольшие различия. В таблице 1 представлено распределение здоровых женщин и больных РМЖ по частоте обнаружения

низких и высоких значений указанных параметров. У больных РМЖ обнаружили статистически значимое увеличение случаев с высоким содержанием Es (OR = 2,9), низким – Pg (OR = 0,5) и, соответственно, низким значением соотношения Pg/Es (OR = 0,3).

Очевидно, что высокая частота обнаружения индивидуального соотношения Pg/Es > 5,0 у здоровых женщин отражает состояние физиологического гормонального баланса, а высокая частота соотношения Pg/Es ≤ 5,0 у больных РМЖ – состояние проканцерогенного гормонального дисбаланса.

#### Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови здоровых женщин с разными иммунологическими фенотипами

В таблице 2 приведено распределение здоровых женщин с высокими и низкими концентрациями Es и Pg, а также индивидуальными соотношениями Pg/Es в зависимости от высоких и низких значений соотношений уровней исследуемых антител и их комбинаций.

При анализе искомым взаимосвязей гормональных показателей с уровнями специфических антител А установлено следующее. Высокие значения концентраций Pg и соотношений Pg/Es оказались ассоциированными с низким значением соотношения IgA-Bp/IgA-Pg (87,3 и 69,1%) по сравнению с высоким значением (57,6 и 50,0% соответственно). Аналогичные взаимосвязи обнаружены и для IgA-Es/IgA-Pg (88,7 и 75,5% против 57,5 и 48,3% соответственно). И наоборот, высокие значения Es чаще встречались при IgA-Es/IgA-Pg > 1 (45,4%), чем при IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1 (28,3%, p = 0,04). Концен-

трация Es в данной выборке не зависела от соотношения IgA-Bp/IgA-Pg.

Распределение здоровых женщин по частоте обнаружения низких и высоких уровней Es в сыворотке крови не зависело от иммунологического фенотипа, обусловленного исследуемыми антителами классов А. В то же время искомые взаимосвязи Pg и Pg/Es иммунологическими фенотипами выявлены с высокой статистической значимостью (p < 0,001 и p = 0,005). Так, при наличии протективного иммунологического фенотипа (позиция 2.1) высокие уровни Pg встречались в 93,9%, а высокие значения соотношения Pg/Es – в 78,8% случаев. При проканцерогенном фенотипе (позиция 2.4) эти показатели составляли, соответственно, 54,6 и 47,4%. При компенсаторных иммунологических фенотипах (позиции 2.2 и 2.3) частота обнаружения высоких уровней Pg и соотношений Pg/Es занимала промежуточные значения.

Аналогичным образом исследовали предполагаемые взаимосвязи гормональных показателей с индивидуальными соотношениями антител класса G, специфичных к Bp, Es и Pg. Высокое содержание в сыворотке крови Es встречалось чаще при высоких значениях соотношения IgG-Bp/IgG-Es (> 1), чем при низких (≤ 1) – 46,0% против 20,0% соответственно. Обратные взаимосвязи обнаружены для уровней Pg (59,9% против 87,5%) и для Pg/Es (48,7% против 82,5%). Искомая ассоциация IgG-Es/IgG-Pg выявлена только с концентрацией Pg (слабодостоверная, p = 0,034).

Все три гормональных показателя оказались взаимосвязанными с иммунологически-

**ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) СЛУЧАЕВ С НИЗКИМ (≤) И ВЫСОКИМ (>) СОДЕРЖАНИЕМ Es и Pg (pmol/l) И ИХ СООТНОШЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

TABLE 1. QUANTITY (n) AND PREVALENCE (%) OF LOW (≤) AND HIGH (>) SERUM ES AND PG (pmol/l) LEVEL AS WELL AS Es/Pg RATIO IN POSTMENOPAUSAL HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS (BCP)

Гормоны, соотношение гормонов Hormones, hormone ratio	РМЖ BCP n = 639	Здоровые HW n = 227	$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)
	n/%	n/%		
Es ≤ 200	209/32,7	133/58,6	45,9 (< 0,0001)	0,3 (0,3-0,5)
> 200	430/67,2	94/41,4		2,9 (2,1-4,0)
Pg ≤ 800	329/51,5	80/35,2	17,1 (< 0,0001)	2,0 (1,4-2,7)
> 800	310/48,5	147/64,8		0,5 (0,4-0,7)
Pg/Es ≤ 5,0	470/73,6	103/45,4	58,2 (< 0,0001)	3,3 (2,4-4,6)
> 5,0	169/26,4	124/54,6		0,3 (0,2-0,4)



**ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) СЛУЧАЕВ С НИЗКИМ ( $\leq$ ) И ВЫСОКИМ ( $>$ ) СОДЕРЖАНИЕМ Es и Pg (pmol/l) И ИХ СООТНОШЕНИЕМ ПРИ РАЗНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ СООТНОШЕНИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН**

TABLE 2. QUANTITY (n) AND PREVALENCE (%) OF LOW ( $\leq$ ) AND HIGH ( $>$ ) SERUM Es AND Pg (pmol/l) LEVEL AS WELL AS Es/Pg RATIO IN VARIOUS ANTIBODY RATIOS IN HEALTHY WOMEN

Соотношения антител и их комбинации Antibody ratio and antibody combinations	Es		Pg		Pg/Es	
	$\leq 200$ n/%	$> 200$ n/%	$\leq 800$ n/%	$> 800$ n/%	$\leq 5,0$ n/%	$> 5,0$ n/%
1.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	36/65,5 97/56,4	19/34,5 75/43,6	7/12,7 73/42,4	48/87,3 99/57,6	17/30,9 86/50,0	38/69,1 86/50,0
$\chi^2$ (p)	1,06 (0,303)		14,85 ( $< 0,001$ )		5,38 (0,020)	
1.2. IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	38/71,7 95/54,6	15/28,3 79/45,4	6/11,3 74/42,5	47/88,7 100/57,5	13/24,5 90/51,7	40/75,5 84/48,3
$\chi^2$ (p)	4,22 (0,040)		16,0 ( $< 0,001$ )		11,05 ( $< 0,001$ )	
2.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	25/75,8	8/24,2	2/6,1	31/93,9	7/21,2	26/78,8
2.2. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	13/65,0	7/35,0	4/20,0	16/80,9	6/30,0	14/70,0
2.3. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	11/50,0	11/50,0	5/22,7	17/77,3	10/45,5	12/54,5
2.4. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	84/55,3	68/44,7	69/45,4	83/54,6	80/52,6	72/47,4
$\chi^2$ (p), df = 3	5,710 (0,127)		22,724 ( $< 0,001$ )		12,91 (0,005)	
3.1. IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	32/80,0 101/54,0	8/20,0 86/46,0	5/12,5 75/40,1	35/87,5 112/59,9	7/17,5 96/51,3	33/82,5 91/48,7
$\chi^2$ (p)	8,13 (0,004)		9,83 (0,002)		13,89 ( $< 0,001$ )	
3.2. IgG-Es/IgG-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	14/60,9 119/58,3	9/39,1 85/41,7	3/13,0 77/37,3	20/87,0 127/62,3	8/34,8 95/46,6	15/65,2 109/53,4
$\chi^2$ (p)	0,0 (0,991)		4,50 (0,034)		0,73 (0,392)	
4.1. IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $\leq 1,0$	10/66,7	5/33,3	2/13,3	13/86,7	4/26,7	11/73,3
4.2. IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $\leq 1,0$	4/50,0	4/50,0	1/12,5	7/87,5	4/50,0	4/50,0
4.3. IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $> 1,0$	22/88,0	3/12,0	3/12,0	22/88,0	3/12,0	22/88,0
4.4. IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $> 1,0$	97/54,2	82/45,8	74/41,3	105/58,7	92/51,4	87/48,6
$\chi^2$ (p), df = 3	10,99 (0,012)		13,80 (0,004)		16,04 (0,002)	

ми фенотипами, обусловленными антителами класса G (позиция 4.1-4.4). Физиологический протективный фенотип, при котором уровни IgG-Pg превосходили уровни IgG-Bp и IgG-Es, был ассоциирован с низким содержанием Es (66,7%), с высоким содержанием Pg (86,7%) и с повышенным соотношением Pg/Es (73,3%). При проканцерогенном иммунологическом фенотипе с превышением уровней и IgG-Bp, и IgG-Es над уровнем IgG-Pg указанные значения составили, соответственно, 54,2, 58,7 и 48,6%.

**Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови больных раком молочной железы с разными иммунологическими фенотипами**

Распределение больных РМЖ по гормональным и иммунологическим параметрам,

аналогичное представленному в предыдущем разделе, приведено в таблице 3. Искомые взаимосвязи соотношения IgA-Bp/IgA-Pg выявлены только с индивидуальным соотношением Pg/Es, такие же, как и у здоровых, но слабодостоверные ( $p = 0,045$ ). Соотношение IgA-Es/IgA-Pg  $> 1$  было ассоциировано с низкой частотой обнаружения повышенного содержания Pg (45,6%) и индивидуального соотношения Pg/Es (24,0%) по сравнению с IgA-Es/IgA-Pg  $\leq 1$  (59,0 и 35,3% соответственно).

Иммунологические фенотипы, обусловленные антителами класса A (позиции 2.1-2.4) не были ассоциированными с низким или высоким содержанием Es в сыворотке крови. В то же время искомые взаимосвязи были об-

**ТАБЛИЦА 3. ЧИСЛО (n) И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) СЛУЧАЕВ С НИЗКИМ ( $\leq$ ) И ВЫСОКИМ ( $>$ ) СОДЕРЖАНИЕМ Es и Pg (pmol/l) И ИХ СООТНОШЕНИЕМ ПРИ РАЗНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ СООТНОШЕНИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

TABLE 3. QUANTITY (n) AND PREVALENCE (%) OF LOW ( $\leq$ ) AND HIGH ( $>$ ) SERUM Es AND Pg (pmol/l) LEVEL AS WELL AS Es/Pg RATIO IN VARIOUS ANTIBODY RATIOS IN BREAST CANCER PATIENTS (BCP)

Соотношения антител и их комбинации Antibody ratio and antibody combinations	Es		Pg		Pg/Es	
	$\leq 200$ n/%	$> 200$ n/%	$\leq 800$ n/%	$> 800$ n/%	$\leq 5,0$ n/%	$> 5,0$ n/%
1.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	58/34,7 151/32,0	109/65,3 321/68,0	78/46,7 251/53,2	89/53,3 221/46,8	113/67,7 357/75,6	54/32,3 115/24,4
$\chi^2$ (p)	0,31 (0,581)		2,07 (0,150)		3,63 (0,045)	
1.2. IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	51/36,7 158/31,6	88/63,6 342/68,4	57/41,0 272/54,4	82/59,0 228/45,6	90/64,7 380/76,0	49/35,3 120/24,0
$\chi^2$ (p)	1,06 (0,303)		7,28 (0,007)		6,51 (0,011)	
2.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	37/41,6	52/58,4	36/40,4	53/59,6	52/58,4	37/41,6
2.2. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	14/28,0	36/72,0	21/42,0	29/58,0	38/76,0	12/24,0
2.3. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	21/26,9	57/73,1	42/53,8	36/46,2	61/78,2	17/21,8
2.4. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,0$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	137/32,5	285/67,5	230/54,5	192/45,5	319/75,6	103/24,4
$\chi^2$ (p), df = 3	4,88 (0,181)		7,85 (0,050)		12,39 (0,007)	
3.1. IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	27/31,8 182/32,9	58/68,2 372/67,1	41/48,2 288/52,0	44/51,8 266/48,0	60/70,6 410/74,0	25/29,4 144/26,0
$\chi^2$ (p)	0,01 (0,940)		0,28 (0,597)		0,28 (0,594)	
3.2. IgG-Es/IgG-Pg $\leq 1,0$ $> 1,0$	23/25,3 186/33,9	68/74,7 362/66,1	43/47,3 286/52,2	48/52,7 266/47,8	65/71,4 405/73,9	26/28,6 143/26,1
$\chi^2$ (p)	2,28 (0,131)		0,58 (0,448)		0,14 (0,713)	
4.1. IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $\leq 1,0$	9/23,7	29/76,3	14/36,8	24/63,8	27/71,1	11/28,9
4.2. IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $\leq 1,0$	14/26,4	39/73,6	29/54,7	24/45,3	38/71,7	15/28,3
4.3. IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $> 1,0$	18/38,3	29/61,7	27/57,4	20/42,6	33/70,2	14/29,8
4.4. IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,0$ + IgG-Es/IgG-Pg $> 1,0$	168/33,5	333/66,5	259/51,7	242/48,3	372/74,3	129/25,7
$\chi^2$ (p), df = 3	3,18 (0,365)		4,16 (0,245)		0,61 (0,894)	

наружены с Pg и Pg/Es, аналогичные таковым у здоровых женщин, но менее выраженные и менее статистически значимые. Так, высокие уровни Pg при протективном фенотипе встречались в 59,6%, а при проканцерогенном — в 45,5% ( $p = 0,05$ ). Аналогичные значения Pg/Es составили, соответственно, 41,6 и 24,4% ( $p = 0,007$ ).

Соотношения исследуемых антител класса G ни по отдельности (позиции 3.1-3.2), ни в комбинациях (позиции 4.1-4.2) не были ассоциированы с указанными гормональными показателями.

## Обсуждение

В результате сопоставления сравниваемых групп по ROC-анализу выяснилось, что у больных РМЖ частота обнаружения высоких уровней Es выше, а Pg — ниже по сравнению со здоровыми женщинами. Поэтому высокие значения индивидуальных соотношений Pg/Es у здоровых женщин встречались чаще, чем у больных РМЖ, и были обозначены как «физиологический гормональный баланс». Соответственно, низкие значения Pg/Es встречались чаще у больных РМЖ и были обозначены как «проканцерогенный гормональный дисбаланс».

В предыдущей статье [3] были выделены четыре иммунологических фенотипа по индивидуальным соотношениям IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg, по-разному ассоциированных с РМЖ. В настоящей работе впервые описаны взаимосвязи между этими фенотипами и гормональным балансом. Так, у здоровых женщин протективный иммунологический фенотип соответствовал физиологическому гормональному балансу, а проканцерогенный иммунологический фенотип — проканцерогенному гормональному дисбалансу. Аналогичные взаимосвязи состояния гормонального баланса/дисбаланса выявлены с иммунологическими фенотипами, протективным и проканцерогенным, обусловленными соотношениями IgG-Bp/IgG-Pg и IgG-Es/IgG-Pg. Указанные ассоциации были связаны с преимущественным влиянием иммунологических фенотипов на содержание Pg, но не Es.

У больных РМЖ взаимосвязи IgA-обусловленных фенотипов с гормональным балансом/дисбалансом были значительно слабее и менее достоверными, а IgG-обусловленных фенотипов отсутствовали.

Принимая во внимание известные данные о стимулирующем пролиферацию клеток молочной железы действии Es и тормозящем Pg [6, 10], стали более понятными механизмы участия специфических иммунных реакций на химические канцерогены окружающей среды и эндогенные стероидные гормоны в процессах малигнизации гормонозависимых клеток. В то же время дальнейшее развитие этого направления исследований возможно лишь с учетом одновременного участия широкого спектра антител, различных по специфичности, изотипической принадлежности и аффинности к указанным соединениям, а также соответствующих антиидиотипических антител, обнаруженных нами ранее у женщин в постменопаузе [4].

## Список литературы / References

1. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая 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. Т. 11 (20), № 1. С. 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. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 1, pp. 26-34. (In Russ.)]
2. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Рогозин А.И., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Совместное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на содержание женских половых гормонов в сыворотке крови у больных раком молочной железы // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 21. С. 40-45. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Rogozin A.I., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E. Combination effects of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone onto concentrations of female sex hormones in blood serum of the breast cancer patients risks. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12, no. 21, pp. 40-45. (In Russ.)]
3. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 1. С. 46-54. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 1, pp. 46-54. (In Russ.)]
4. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела и анти-антитела к стероидным гормонам и риск рака молочной железы // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 577-584. [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. *Meditsinskaya immunologia = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 577-584. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-577-584.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2018. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova.] Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2018. 250 p.
6. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов и антигестагенов в регуляции пролиферативной активности клеток рака молочной железы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2005. № 3. С. 3-11. [Fedotcheva T.A., Shimahovsky N.L. Role of gestagens and antigestagens in the regulation of proliferate activity of breast cancer cells. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, 2005, no. 3, pp. 3-11. (In Russ.)]
7. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*, 1971, Vol. 231, no. 5298, pp. 118-119.

8. 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.
9. Hillier S.G., Groom G.V., Boyns A.R., Cameron E.H. Effects of active immunisation against steroids upon circulating hormone concentrations. *J. Steroid Biochem.*, 1975, Vol. 6, no. 3-4, pp. 529-535.
10. 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.
11. 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.
12. Schwartz U., Dyrenfurth I., Khalaf S., Vande Wiele R.L., Ferin M. A comparison of the effects of active immunization of female rhesus monkeys to estradiol-17 or progesterone-20-protein conjugates. *J. Steroid Biochem.*, 1975, Vol. 6, no. 3-4, pp. 541-545.
13. Sundaram K., Tsong Y.Y., Hood W., Brinson A. Effect of immunization with estrone-protein conjugate in rhesus monkeys. *Endocrinology*, 1973, Vol. 93, no. 4, pp. 843-847.

---

**Авторы:**

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

**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

**Мун С.А.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института 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

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

**Луценко В.А.** — к.м.н., главный врач ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», 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 ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

**Брежнева Е.В.** — заведующая маммологическим отделением ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

**Вафин И.А.** — главный врач ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия

---

**Authors:**

**Glushkov A.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

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

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

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

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

**Lutsenko V.A.**, PhD (Medicine), Chief Physician, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

**Brezhneva E.V.**, Head, Mammology Department, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

---

Поступила 15.05.2019

Отправлена на доработку 17.09.2019

Принята к печати 10.12.2019

---

Received 15.05.2019

Revision received 17.09.2019

Accepted 10.12.2019