

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

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

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

⁴ ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

⁵ ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

⁶ ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия

Резюме. Ранее были обнаружены ассоциации антител класса А, специфичных к бензо[а]пирену (IgA-Bp), эстрадиолу (IgA-Es) и прогестерону (IgA-Pg) с раком молочной железы (РМЖ) у женщин и раком легкого (РЛ) у мужчин. Предположили, что указанные антитела влияют на содержание Es и Pg в сыворотке крови.

Цель исследования — выявить предполагаемые особенности взаимного влияния IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg на содержание Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ, а также у здоровых мужчин и больных РЛ.

Исследовали содержание Es и Pg, а также IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg с помощью иммуноферментного анализа у 190 здоровых некурящих женщин, 518 больных РМЖ, 312 здоровых курящих мужчин и 196 больных РЛ.

Наиболее выраженная разница между здоровыми людьми и больными раком была выявлена по индивидуальным соотношениям Pg/Es: у здоровых женщин 6,6 против 2,9 у больных РМЖ ($p < 0,0001$); у здоровых мужчин 5,2 против 10,1 у больных РЛ ($p < 0,0001$).

Адрес для переписки:

Мун Стелла Андреевна
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»
650065, Россия, г. Кемерово,
Ленинградский пр., 10.
Тел.: 8 (3842) 57-50-79.
E-mail: stellamun@yandex.ru

Address for correspondence:

Mun Stella A.
Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry,
Siberian Branch, Russian Academy of Sciences
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, Г.И. Колпинский, В.А. Луценко, А.В. Антонов, В.А. Титов, И.А. Вафин «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.

doi: 10.46235/1028-7221-008-AST

© Глушков А.Н. и соавт., 2020

For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, S.A. Mun, L.A. Gordeeva, M.V. Kostyanko, G.I. Kolpinskiy, V.A. Lutsenko, A.V. Antonov, V.A. Titov, I.A. Vafin “Antibodies specific to chemical carcinogens and sex steroids as well as serum estradiol and progesterone levels in females with breast cancer and lung cancer males”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 1, pp. 69–78.

doi: 10.46235/1028-7221-008-AST

DOI: 10.46235/1028-7221-008-AST

Индивидуальные соотношения Pg/Es у здоровых женщин с одновременно высокими соотношениями IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,5$ и IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$ были ниже, чем у женщин с одновременно низкими соотношениями IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$ и IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$ (3,5 против 9,7, $p < 0,0001$). У больных РМЖ такие взаимодействия не выявлены. У здоровых мужчин индивидуальное соотношение Pg/Es было наименьшим при IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$ в сочетании с IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$ (2,9) и наибольшим при одновременно низких и одновременно высоких уровнях IgA-Bp и IgA-Es по сравнению с уровнем IgA-Pg (5,2, $p = 0,005$ и 6,5, $p = 0,002$). У больных РЛ, напротив, наименьшее соотношение Pg/Es имело место при одновременно высоких уровнях IgA-Bp и IgA-Es (7,4) при сопоставлении с одновременно низкими уровнями этих антител (11,3, $p = 0,002$) по сравнению с уровнями IgA-Pg.

Индивидуальные соотношения Pg/Es зависят от индивидуальных соотношений IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg. Совместное влияние специфических антител против химических канцерогенов окружающей среды и эндогенных стероидов на баланс половых гормонов в сыворотке крови имеет характерные особенности у здоровых людей и больных РМЖ и РЛ.

Полученные результаты могут быть полезными при разработке новых стратегий профилактики рака: в превентивном лечении селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов и ингибиторами ароматазы, а также в создании антиканцерогенных вакцин.

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

ANTIBODIES SPECIFIC TO CHEMICAL CARCINOGENS AND SEX STEROIDS AS WELL AS SERUM ESTRADIOL AND PROGESTERONE LEVELS IN FEMALES WITH BREAST CANCER AND LUNG CANCER MALES

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

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

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

^c Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

^e Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^f Regional Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Previous studies found some associations between immunoglobulin class A antibodies specific to benzo[a]pyrene (IgA-Bp), estradiol (IgA-Es) and progesterone (IgA-Pg) as well as breast cancer (BC) in females and lung cancer (LC) in males. It was suggested that such antibodies affect serum Es and Pg levels.

Our study was aimed at revealing putative features of mutual effects of IgA-Bp, IgA-Es and IgA-Pg on serum Es and Pg level both in healthy and BC females as well as healthy and LC males.

Serum levels of Es and Pg and IgA-Bp, IgA-Es and IgA-Pg were measured by ELISA in 190 non-smoking healthy and 518 BC females as well as 312 smoking healthy and 196 LC males.

It was found that healthy subjects vs cancer patients prominently differed by assessing individual Pg/Es ratios: healthy vs BC females had it set at 6.6 vs 2.9 ($p < 0.0001$), respectively, whereas in healthy vs LC males it was at 5.2 vs 10.1 ($p < 0.0001$), respectively.

Individual Pg/Es ratio paralleled in healthy females with high vs low IgA-Bp/IgA-Pg > 1.5 and IgA-Es/IgA-Pg > 1.5 ratios (3.5 vs 9.7, $p < 0.0001$). No T such associations were observed in BC patients. In addition, the lowest individual Pg/Es ratio in healthy males was found together with IgA-Es/IgA-Pg > 1.5 ratios accompanied with IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1.5 (2.9) and peaked in case of concurrently low IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1.5 and IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1.5 (5.2, $p = 0.005$) or high IgA-Bp/IgA-Pg > 1.5

and IgA-Es/IgA-Pg > 1.5 (6.5, $p = 0.002$). In contrast, the lowest Pg/Es ratio (7.4) was revealed in LC patients simultaneously bearing high IgA-Bp/IgA-Pg > 1.5 and low IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1.5 ratios compared to simultaneously low ratios (11.3, $p = 0.002$).

In conclusion, individual Pg/Es ratios depended on individual IgA-Bp/IgA-Pg and IgA-Es/IgA-Pg ratios. A cooperative influence of serum antibodies specific to environmental chemical carcinogens and endogenous steroids on hormone balance was featured both in healthy subjects as well as BC females and LC males.

The data obtained may be useful while developing new strategies to cancer prevention: by using selective modulators of estrogen receptors and aromatase inhibitors as well as for development of anti-cancer vaccines.

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

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин и рак легкого (РЛ) у мужчин остаются самыми распространенными онкологическими заболеваниями в мире [19]. Изучение механизмов их возникновения необходимо для создания новых средств профилактики. Известно, что химические канцерогены, такие как бензо[а]пирен (Bp), и стероидные гормоны, в частности эстрадиол (Es), образуют аддукты с ДНК, тем самым запуская процессы малигнизации клеток [5, 6, 16]. Канцерогенные эффекты Bp и Es проявляются сильнее при их совместном воздействии [7, 12, 13]. Прогестерон (Pg), напротив, обладает антипролиферативным действием на клетки, экспрессирующие рецепторы эстрогенов [14].

В то же время антитела, специфичные к Bp, Es и Pg, у иммунизированных животных способны значительно повышать содержание этих соединений в сыворотке крови и модулировать их биологические эффекты [9, 10, 11, 15].

Ранее были выявлены ассоциации антител к Bp, Es и Pg с РМЖ у женщин и РЛ у мужчин: высокие уровни антител к Bp одновременно с высокими уровнями антител к Es и низким — к Pg чаще обнаруживали у больных, чем у здоровых [1, 4]. Взаимное усиление эффектов антител к Bp и Es, стимулирующих процессы инициации и промоции канцерогена, при слабом антипромоторном действии антител к Pg и ослабление проканцерогенного эффекта антител к Bp и Es при выраженном действии антител к Pg назвали иммунологической интерференцией. Однако механизмы этого феномена, в первую очередь гормональные, оставались неизвестными. Предварительные исследования показали, что индивидуальные соотношения уровней Pg и Es ассоциированы

с индивидуальными соотношениями уровней специфических антител у больных РМЖ [2].

Цель настоящего исследования — выявить предполагаемые особенности взаимного влияния антител к Bp, Es и Pg на содержание Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ, а также здоровых мужчин и больных РЛ.

Материалы и методы

Нами было обследовано 1416 человек. В первую исследуемую группу были включены 518 некурящих женщин в постменопаузе с диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы», которые поступили 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 (38,2 и 42,3%), III и IV стадии составили 18,9 и 0,6% соответственно. Медиана возраста женщин в исследуемой группе — 63 года (интерквартильный размах 58-69). В группу сравнения были включены 190 условно здоровых некурящих женщин в постменопаузе, проживающих на территории Кемеровской области, и доноры Кемеровского центра крови, без патологии молочной железы. Медиана возраста женщин в группе сравнения — 58 лет (интерквартильный размах 54-60).

Во вторую исследуемую группу были включены 196 курящих мужчин с установленным диагнозом «РЛ», которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз «РЛ» в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. У большинства больных РЛ была диагностирована плоскоклеточная форма (47,4%) и аденокарцинома (32,1%), мелкоклеточный рак встречался у 9,2%, крупноклеточный рак у 1,5% и на долю всех остальных типов РЛ пришлось 9,7%. У большинства больных РЛ были

выявлены I и III стадии (27,0 и 39,3%), II и IV стадии составили 15,8 и 17,9% соответственно. Медиана возраста мужчин в исследуемой группе — 61 год (интерквартильный размах 56-65). В группу сравнения были включены 312 условно здоровых курящих мужчин, проживающих на территории Кемеровской области, и доноры Кемеровского центра крови без патологии органов дыхания. Медиана возраста мужчин в группе сравнения — 52 года (интерквартильный размах 48-58).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Иммуноанализ антител класса А к Вр, Es и Pg (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа согласно методике, описанной в работе [4]. В качестве антигенов использовали конъюгаты Вр, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Связавшиеся антитела выявляли с помощью козых антител против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США). Регистрацию адсорбированных на планшете антител проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (TMB, США), на фотометре Multiscan FC (Thermo Scientific, Финляндия) при длине волны 450 нм. Уровни АТ выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле:

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

где X = Вр, Es, Pg; $\text{OD}_{\text{X-BSA}}$ — связывание АТ с конъюгатом гаптен-BSA, OD_{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.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Ненормальный характер распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью U-критерия Манна—Уитни. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Особенности содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови здоровых доноров и больных раком молочной железы и раком легкого

Исследовали содержание Es и Pg в сыворотке крови у людей в сравниваемых группах и рассчитывали индивидуальные соотношения Pg/Es. Медианы полученных значений Es, Pg и Pg/Es представлены в таблице 1. У больных РМЖ содержание Es оказалось статистически значимо больше, а Pg — меньше. Соответственно, индивидуальные соотношения Pg/Es у больных РМЖ были ниже, чем у здоровых в 2,3 раза.

У больных РЛ наблюдалась обратная ситуация: содержание Es было ниже, а Pg — выше, чем у здоровых мужчин. Индивидуальные соотношения Pg/Es у больных РЛ оказались выше, чем у здоровых мужчин в 1,9 раза.

Таким образом, наибольшие различия между сравниваемыми группами здоровых доноров и онкологических больных имели место при сопоставлении индивидуальных соотношений Pg/Es.

Влияние антител к Вр, Es и Pg на содержание Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы

В сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ с помощью иммуноферментного анализа определили уровни антител класса А, специфичных к Вр, Es и Pg (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg). Рассчитали индивидуальные соотношения IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg, исходя из предположения о том, что IgA-Bp и IgA-Es стимулируют процессы инициации и промоции канцерогенеза, а IgA-Pg, наоборот, обладают антипромоторным действием. Определили медианы указанных соотношений антител в данной выборке исследуемых женщин, которые составили 1,5 для IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg.

После этого рассчитали содержание Es и Pg, а также соотношение Pg/Es для каждого из указанных соотношений исследуемых антител по отдельности (позиции 1.1 и 1.2 для IgA-Bp/IgA-Pg и 2.1-2.2 для IgA-Es/IgA-Pg в таблице 2) и в четырех возможных комбинациях (позиции 3.1-3.4 в таблице 2).

У здоровых женщин содержание Es в сыворотке крови не зависело от соотношения IgA-Bp/IgA-Pg (позиции 1.1-1.2), но было незначительно выше при высоких соотношениях $\text{IgA-Es/IgA-Pg} > 1,5$, чем при низких $\text{IgA-Es/IgA-Pg} \leq 1,5$ (0,2 против 0,14 нмоль/л, $p = 0,033$). Такое превышение имело место только при одновременно высоких уровнях IgA-Bp и IgA-Es по сравнению с уровнями IgA-Pg (позиция 3.4; 0,21 нмоль/л) в сопоставлении с обратной ситуацией, когда уро-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЭСТРАДИОЛА (Es) И ПРОГЕСТЕРОНА (Pg), ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ Pg/Es В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

TABLE 1. SERUM ESTRADIOL (Es) AND PROGESTERONE (Pg) LEVELS AND INDIVIDUAL Pg/Es RATIO IN HEALTHY AND BC FEMALES AS WELL AS HEALTHY AND LC MALES

Группы Groups	n	Me (IQR)		
		Es (нмоль/л) nmol/l	Pg (нмоль/л) nmol/l	Pg/Es
1. Здоровые женщины Healthy women	190	0,16 (0,09-0,28)	0,87 (0,76-1,31)	6,62 (3,07-13,76)
2. Больные раком молочной железы BC females	518	0,26 (0,210-0,410)	0,77 (0,65-0,91)	2,93 (1,85-4,09)
p 1-2		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
3. Здоровые мужчины Healthy men	312	0,25 (0,14-0,38)	1,17 (0,95-1,65)	5,21 (2,78-9,40)
4. Больные раком легкого LC males	196	0,16 (0,11-0,30)	1,74 (1,15-2,13)	10,11 (5,54-14,26)
p 3-4		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЭСТРАДИОЛА (Es) И ПРОГЕСТЕРОНА (Pg), ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ Pg/Es В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ СООТНОШЕНИЯМИ ИССЛЕДОВАННЫХ АНТИТЕЛ

TABLE 2. SERUM ESTRADIOL (Es) AND PROGESTERONE (Pg) LEVELS AND INDIVIDUAL Pg/Es RATIO IN HEALTHY FEMALES BEARING DIVERSE ANTIBODY RATIOS

Индивидуальные соотношения антител Individual antibody ratios	n	Здоровые женщины Healthy women Me (IQR)		
		Es (нмоль/л) nmol/l	Pg (нмоль/л) nmol/l	Pg/Es
1.1. IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1,5 1.2. IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5	109 81	0,15 (0,10-0,25) 0,20 (0,09-0,33)	1,05 (0,81-1,52) 0,81 (0,73-0,94)	8,10 (3,59-14,52) 3,66 (2,40-10,18)
p		0,258	< 0,0001	0,002
2.1. IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1,5 2.2. IgA-Es/IgA-Pg > 1,5	103 87	0,14 (0,09-0,25) 0,20 (0,10-0,35)	1,10 (0,81-1,55) 0,81 (0,73-0,93)	9,24 (3,54-16,79) 3,68 (2,50-8,47)
p		0,033	< 0,0001	< 0,0001
3.1. IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1,5 3.2. IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1,5 3.3. IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg > 1,5 3.4. IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg > 1,5	76 27 33 54	0,15 (0,10-0,23) 0,13 (0,05-0,28) 0,16 (0,11-0,27) 0,21 (0,09-0,38)	1,31 (0,86-1,66) 0,86 (0,76-0,95) 0,87 (0,73-0,94) 0,80 (0,73-0,87)	9,66 (4,91-16,67) 5,73 (2,87-17,29) 4,23 (3,07-8,47) 3,54 (2,20-8,38)
p 3.1-3.2 p 3.1-3.3 p 3.1-3.4		0,848 0,249 0,043	0,0005 0,0002 < 0,0001	0,182 0,003 < 0,0001

вень IgA-Pg превосходил уровни и IgA-Bp, и IgA-Es (позиция 3.1; 0,15 нмоль/л, $p = 0,043$).

Содержание Pg было статистически значимо ниже у здоровых женщин с высокими значениями соотношений IgA-Bp/IgA-Pg и PgA-Es/IgA-Pg по сравнению с низкими (0,81 нмоль/л против 1,05 и 1,10 соответственно, $p < 0,0001$). Наибольшая концентрация Pg (1,31 нмоль/л) выявлена в тех случаях, когда низкие значения IgA-Bp/IgA-Pg сочетались с низкими значениями IgA-Es/IgA-Pg (позиция 3.1). Когда одно из этих соотношений было выше 1,5, а другое ниже 1,5 (позиции 3.2 и 3.3), содержание Pg было ниже по сравнению с позицией 3.1 (0,86 и 0,87 нмоль/л), но минимальная концентрация Pg (0,8 нмоль/л) с максимальной статистической значимостью ($p < 0,0001$) имела место при одновременном превышении уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнем IgA-Pg (позиция 3.4).

Аналогичная закономерность обнаружена и при анализе индивидуальных соотношений Pg/Eс. При высоких значениях IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg (позиции 1.2 и 2.2) соотношение Pg/Eс было статистически значимо ниже (3,66 и 3,68), чем при высоких (8,10 и 9,24 соответственно). Максимальное значение Pg/Eс

(9,66; позиция 3.1) обнаружено при одновременно низких уровнях IgA-Bp и IgA-Es по сравнению с IgA-Pg. Минимальные соотношения Pg/Eс (3,54) имели место при одновременном превышении уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнем IgA-Pg (позиция 3.4). Если уровни IgA-Bp или IgA-Es были выше или ниже уровней IgA-Pg (позиции 3.2 и 3.3), соотношения Pg/Eс занимали промежуточные значения.

Очевидно, что влияние исследуемых антигенов на индивидуальные соотношения Pg/Eс зависело от их действия на содержание Pg в сыворотке крови в гораздо большей степени, чем на содержание Es.

У больных РМЖ иммуно-гормональные взаимосвязи существенно отличались от таковых у здоровых женщин (табл. 3). Содержание Es, Pg и соотношение Pg/Eс не зависело от IgA-Bp/IgA-Pg (позиция 1.1-1.2). У больных РМЖ с IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$ повышение Es до 0,27 нмоль/л ($p < 0,05$) и понижение Pg до 0,76 нмоль/л ($p > 0,05$) отражалось в снижении Pg/Eс до 2,73 ($p = 0,017$) по сравнению с IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$ (позиция 2.1-2.2). Содержание Pg и Pg/Eс были минимальными только при сочетании высоких уровней IgA-Es и низких уровней IgA-Bp по сравне-

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЭСТРАДИОЛА (Es) И ПРОГЕСТЕРОНА (Pg), ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ Pg/Eс В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ СООТНОШЕНИЯМИ ИССЛЕДОВАННЫХ АНТИТЕЛ

TABLE 3. SERUM ESTRADIOL (Es) AND PROGESTERONE (Pg) LEVELS AND INDIVIDUAL Pg/Eс RATIO IN BC FEMALES BEARING DIVERSE ANTIBODY RATIOS

Индивидуальные соотношения антител Individual antibody ratios	n	Больные раком молочной железы Women with breast cancer Me (IQR)		
		Es (нмоль/л) nmol/l	Pg (нмоль/л) nmol/l	Pg/Eс
1.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$	296	0,27 (0,21-0,39)	0,76 (0,64-0,90)	2,89 (1,79-4,13)
1.2. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,5$	222	0,26 (0,21-0,41)	0,78 (0,66-0,93)	2,94 (1,86-3,99)
p		0,815	0,470	0,812
2.1. IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$	265	0,26 (0,21-0,36)	0,77 (0,66-0,94)	3,05 (2,16-4,13)
2.2. IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$	253	0,27 (0,21-0,45)	0,76 (0,64-0,86)	2,73 (1,59-3,97)
p		0,046	0,159	0,017
3.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$	204	0,26 (0,21-0,37)	0,78 (0,66-0,92)	3,07 (2,15-4,18)
3.2. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$	61	0,25 (0,21-0,29)	0,77 (0,63-0,95)	3,02 (2,19-3,89)
3.3. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$	92	0,34 (0,20-0,45)	0,72 (0,59-0,85)	2,34 (1,44-3,81)
3.4. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$	161	0,26 (0,21-0,45)	0,78 (0,66-0,90)	2,94 (1,75-4,04)
p 3.1-3.2		0,173	0,545	0,970
p 3.1-3.3		0,094	0,006	0,006
p 3.1-3.4		0,305	0,785	0,246

нию с уровнями IgA-Pg (позиция 3.3 в сопоставлении с позицией 3.1; $p = 0,006$).

Влияние антител к Bp, Es и Pg на содержание Es и Pg в сыворотке крови здоровых мужчин и больных раком легкого

Исследование иммуно-гормональных взаимодействий у мужчин выполняли по алгоритму, описанному в предыдущем разделе. Результаты представлены в таблице 4.

Содержание Es в сыворотке крови здоровых мужчин с высоким соотношением IgA-Bp/IgA-Pg было ниже, чем с высоким (0,22 против 0,28 нмоль/л; позиции 1.1-1.2), и только в сочетании с высоким значением PgA-Es/IgA-Pg (позиция 3.4 в сравнении с 3.1) с незначительной статистической значимостью ($p = 0,016$ и $p = 0,046$). Максимальная концентрация Es имела место при сочетании высоких уровней IgA-Es и низких уровней IgA-Bp по сравнению с уровнями IgA-Pg (позиция 3.3 в сопоставлении с позициями 3.2; $p = 0,042$ и 3.4; $p = 0,007$).

Содержание Pg и соотношение Pg/Es не зависели от каждого из соотношений исследуемых антител по отдельности. Вместе с тем, если уровни IgA-Es были выше, а IgA-Bp ниже, чем уровни IgA-Pg (позиция 3.3), со-

отношение Pg/Es оказалось значительно меньше (2,86), чем при одновременно низких (позиция 3.1) или одновременно высоких (позиция 3.4) уровнях IgA-Bp и IgA-Es (5,19, $p = 0,005$ и 6,46, $p = 0,002$ соответственно).

У больных РЛ каждое из соотношений исследованных антител по отдельности оказалось взаимосвязанным только с индивидуальным соотношением Pg/Es (табл. 5). Повышение уровней IgA-Bp (позиция 1.2) или уровней IgA-Es (позиция 2.2) над уровнями IgA-Pg было ассоциировано с низкими значениями Pg/Es ($p = 0,007$ и $p = 0,015$ соответственно). Вместе с тем минимальные значения Pg/Es (7,42) имели место только при одновременно высоких соотношениях IgA-Bp/IgA-Pg и PgA-Es/IgA-Pg (позиция 3.4).

Таким образом, иммуно-гормональные взаимодействия у здоровых мужчин и больных РЛ существенно отличались от таковых у здоровых женщин и больных РМЖ.

Обсуждение

Роли стероидных гормонов и их клеточных рецепторов посвящено большое количество научных исследований. Настоящая работа касается только участия антител в регуляции

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЭСТРАДИОЛА (Es) И ПРОГЕСТЕРОНА (Pg), ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ Pg/Es В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ СООТНОШЕНИЯМИ ИССЛЕДОВАННЫХ АНТИТЕЛ

TABLE 4. SERUM ESTRADIOL (Es) AND PROGESTERONE (Pg) LEVELS AND INDIVIDUAL Pg/Es RATIO IN HEALTHY MALES BEARING DIVERSE ANTIBODY RATIOS

Индивидуальные соотношения антител Individual antibody ratios	n	Здоровые мужчины Me (IQR) Healthy men Me (IQR)		
		Es (нмоль/л) nmol/l	Pg (нмоль/л) nmol/l	Pg/Es
1.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$	165	0,28 (0,17-0,39)	1,31 (0,95-1,70)	4,80 (2,64-9,41)
1.2. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,5$	147	0,22 (0,13-0,38)	1,10 (0,96-1,52)	5,94 (3,26-9,39)
p		0,016	0,224	0,136
2.1. IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$	179	0,25 (0,15-0,38)	1,28 (0,99-1,67)	4,92 (2,89-9,46)
2.2. IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$	133	0,25 (0,13-0,39)	1,10 (0,89-1,64)	5,59 (2,58-9,28)
p		0,482	0,057	0,963
3.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$	131	0,25 (0,15-0,39)	1,36 (1,01-1,73)	5,19 (2,89-9,73)
3.2. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,5$	48	0,23 (0,15-0,37)	1,10 (0,98-1,47)	4,80 (3,10-7,75)
3.3. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$	34	0,33 (0,25-0,39)	0,98 (0,71-1,68)	2,86 (1,95-6,02)
3.4. IgA-Bp/IgA-Pg $> 1,5$ + IgA-Es/IgA-Pg $> 1,5$	99	0,21 (0,13-0,39)	1,10 (0,90-1,64)	6,46 (3,26-10,07)
p 3.1-3.2		0,550	0,055	0,561
p 3.1-3.3		0,079	0,020	0,005
p 3.1-3.4		0,046	0,093	0,284

содержания некоторых из них, Es и Pg, в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ, а также здоровых мужчин и больных РЛ. Отметим лишь, что наибольшие различия между сравниваемыми группами имели место при сопоставлении индивидуальных соотношений Pg/Es, причем у больных РМЖ эти соотношения были значительно меньше, а у больных РЛ — больше, чем у здоровых.

Во всех исследованных группах выявлены те или иные взаимосвязи содержания Es и Pg не только с соответствующими специфическими антителами, но и с антителами к Bp. В частности, минимальные значения индивидуальных соотношений Pg/Es имели место при сочетании высоких уровней и IgA-Bp, и IgA-Es над уровнями IgA-Pg у здоровых женщин. Такой синергизм влияния антител к Bp и к Es, очевидно, отражает синергетические эффекты Bp и Es в процессах инициации и промоции канцерогенеза и частично раскрывает механизм иммунологической интерференции.

У онкологических больных иммуно-гормональные взаимодействия имели отличительные особенности. В частности, одновре-

менное превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнями IgA-Pg у больных РМЖ не было ассоциировано с низкими значениями индивидуального соотношения Pg/Es, в отличие от здоровых женщин. А у больных РЛ с аналогичным иммунологическим фенотипом соотношение Pg/Es было минимальным, в отличие от здоровых мужчин. Причины нарушения иммунорегуляция гормонального статуса у больных раком остаются неизвестными.

Полученные результаты подтверждают предположение о том, что совместные специфические иммунные реакции на химические канцерогены окружающей среды и эндогенные стероидные гормоны принимают активное участие в канцерогенезе у человека, в том числе за счет влияния на содержание половых гормонов в сыворотке крови. Очевидно, что такое влияние различно в стадии инициации/промоции канцерогенеза (у здоровых людей) и в стадии прогрессии опухоли (у больных раком). За рамками настоящей работы осталась роль антиидиотипических антител к Bp, Es и Pg, выявленных ранее при РМЖ и РЛ [3, 20], в иммуно-гормональном гомеостазе и его нарушениях при канцерогенезе.

ТАБЛИЦА 5. СОДЕРЖАНИЕ ЭСТРАДИОЛА (Es) И ПРОГЕСТЕРОНА (Pg), ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ Pg/Es В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С РАЗНЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ СООТНОШЕНИЯМИ ИССЛЕДОВАННЫХ АНТИТЕЛ

TABLE 5. SERUM ESTRADIOL (Es) AND PROGESTERONE (Pg) LEVELS AND INDIVIDUAL Pg/Es RATIO IN LC MALES BEARING DIVERSE ANTIBODY RATIOS

Индивидуальные соотношения антител Individual antibody ratios	n	Больные раком легкого Men with lung cancer Me (IQR)		
		Es (нмоль/л) nmol/l	Pg (нмоль/л) nmol/l	Pg/Es
1.1. IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1,5	104	0,15 (0,11-0,25)	1,79 (1,26-2,25)	11,30 (7,43-15,00)
1.2. IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5	92	0,18 (0,11-0,34)	1,63 (1,06-2,00)	8,54 (4,66-13,34)
p		0,090	0,075	0,007
2.1. IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1,5	95	0,14 (0,11-0,25)	1,75 (1,15-2,10)	11,31 (8,26-14,58)
2.2. IgA-Es/IgA-Pg > 1,5	101	0,19 (0,11-0,35)	1,73 (1,13-2,20)	8,49 (4,56-13,51)
p		0,091	0,853	0,015
3.1. IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1,5	77	0,15 (0,11-0,21)	1,78 (1,28-2,11)	11,31 (8,35-14,58)
3.2. IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1,5	18	0,13 (0,10-0,28)	1,40 (1,03-2,02)	11,30 (6,28-14,12)
3.3. IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg > 1,5	27	0,20 (0,10-0,39)	1,99 (1,13-2,58)	11,29 (3,69-20,97)
3.4. IgA-Bp/IgA-Pg > 1,5 + IgA-Es/IgA-Pg > 1,5	74	0,19 (0,12-0,34)	1,64 (1,12-1,97)	7,42 (4,26-12,94)
p 3.1-3.2		0,913	0,372	0,809
p 3.1-3.3		0,306	0,304	0,967
p 3.1-3.4		0,018	0,239	0,002

незе. Тем не менее выбранное направление исследований представляется перспективным для оптимизации применения известных средств профилактики рака с помощью модуляторов эстрогеновых рецепторов и ингибиторов ароматазы [18, 21], а также для разработки новых средств иммунологической

защиты человека от химических канцерогенов окружающей среды [8, 17]. В частности, изменение уровней IgA-Вр может повлечь за собой изменения содержания в сыворотке Es и Pg и их индивидуальных соотношений Pg/Es вследствие изменений взаимных эффектов IgA-Вр, IgA-Es и IgA-Pg.

Список литературы / References

1. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммунологический дисбаланс при раке молочной железы и раке легкого у женщин в постменопаузе // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 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. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 927-934. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934.
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., 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. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 577-584. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-577-58.
4. 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, № 1. С. 44-52. [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, no. 1, pp. 44-52. (In Russ.)]
5. Cavalieri E.L., Rogan E.G. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clin. Transl. Med.*, 2016, Vol. 5, no. 1, 12. doi: 10.1186/s40169-016-0088-3.
6. Ceppi M., Munnia A., Cellai F., Bruzzone M., Peluso MEM. Linking the generation of DNA adducts to lung cancer. *Toxicology*, 2017, Vol. 390, pp. 160-166.
7. 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.
8. DeBuck S.S., Muller C.P. Immunopropylactic approaches against chemical carcinogenesis. *Vaccine*, 2005, Vol. 23, no. 17-18, pp. 2403-2406.
9. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J. Reprod. Fert.*, 1980, Vol. 58, no. 1, pp. 213-218.
10. French L.R., Spennetta B. Effects of antibodies to progesterone on reproduction of ewes. *Theriogenology*, 1981, Vol. 16, no. 4, pp. 407-418.
11. 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.
12. 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.
13. Lin S., Lin C.J., Hsieh D.P., Li L.A. ER α 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.
14. 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 ER α action in breast cancer. *Nature*, 2015, Vol. 523, no. 7560, pp. 313-317.
15. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*, 1987, Vol. 28, no. 4, pp. 417-426.

16. 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.
17. Schellenberger M.T., Farinelle S., Willième 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.
18. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag. Res.*, 2014, Vol. 6, pp. 423-430.
19. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.*, 2017, Vol. 67, no. 1, pp. 7-30.
20. Ustinov V.A., Matveeva V.A., Kostyanko M.V., Glushkov A.N. Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and lung cancer patients. *Exp. Oncol.*, 2013, Vol. 35, no. 3, pp. 207-210.
21. Vogel V.G. Role of hormones in cancer prevention. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*, 2014, pp. 34-40.

Авторы:

Глушков А.Н. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Институт 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, 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

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

Луценко В.А. — к.м.н., главный врач ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Антонов А.В. — заведующий маммологическим отделением ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Титов В.А. — врач-онколог 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, Kemerovo, 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

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

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

Antonov A.V., Head, Mammology Department, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Titov V.A., Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

Поступила 30.03.2020

Принята к печати 01.04.2020

Received 30.03.2020

Accepted 01.04.2020