

## ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ НА ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ И СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН», г. Кемерово, Россия

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

<sup>4</sup> ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

<sup>5</sup> ГКУЗ «Кузбасский центр крови», г. Кемерово, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

**Резюме.** Идентификация женщин в постменопаузе с высоким риском предрака и рака молочной железы является ключевым компонентом профилактики этих заболеваний. Цель настоящей работы – исследовать возможность иммуноанализа антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Vp, IgA-Es, IgA-Pg) в диагностике индивидуальных рисков возникновения фиброзно-кистозной болезни и рака молочной железы в ранней стадии с учетом статуса гормональных рецепторов в опухоли. С помощью ELISA исследовали содержание IgA-Vp, IgA-Es и IgA-Pg в сыворотке крови женщин в постменопаузе: здоровых (n = 401), пациенток с фиброзно-кистозной болезнью (n = 50) и раком молочной железы (I стадия n = 575, II-IV стадии n = 861). Высокие значения индивидуальных соотношений IgA-Vp/IgA-Pg > 1,5 обнаруживали у 19,7% здоровых и 50,0% пациенток с фиброзно-кистозной болезнью (p < 0,0001; OR = 4,1); IgA-Es/IgA-Pg > 1,0 у 48,4% здоровых и у 68,0% с фиброзно-кистозной болезнью (p < 0,01; OR = 2,3).

Высокие значения IgA-Vp/IgA-Pg > 1,0 встречались у 41,9% здоровых, у 68,3% больных ER<sup>-</sup> раком молочной железы I стадии (p < 0,0001; OR = 3,0) и у 75,9% больных ER<sup>+</sup> раком молочной железы I стадии (p < 0,0001; OR = 4,4). Соответствующие показатели для IgA-Es/IgA-Pg > 1,0 в сравнении здоровых и больных раком молочной железы I стадии составили 48,4%; 65,3% (p < 0,003; OR = 2,0) и 76,8% (p < 0,0001; OR = 3,5). Выявили ассоциации исследуемых антител с прогрессией рака молочной железы. Частота случаев с IgA-Vp/IgA-Pg > 1,0 у больных с ER<sup>-</sup> опухолями возрастала с 12,0% при I стадии до 19,9% при II стадии. Частота случаев с IgA-Vp/IgA-Pg > 1,0 у больных с ER<sup>+</sup> опухолями снижалась с 62% при I стадии до 57,3% при II стадии (p = 0,002). Частота случаев с IgA-Es/IgA-Pg > 1,0 у больных с

### Адрес для переписки:

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

### Address for correspondence:

Mun Stella A.  
Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal  
and Coal Chemistry  
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, Л.А. Гордеева, С.А. Мун,  
М.В. Костянко, Г.И. Колпинский, И.А. Вафин,  
А.В. Антонов, Н.Е. Вержбицкая «Иммунные реакции  
на химические канцерогены и стероидные гормоны  
у больных с доброкачественными и злокачественными  
опухолями молочной железы» // Российский  
иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 1. С. 101-108.  
doi: 10.46235/1028-7221-977-IRT

© Глушков А.Н. и соавт., 2021

### For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, S.A. Mun,  
M.V. Kostyanko, G.I. Kolpinsky, I.A. Vafin, A.V. Antonov,  
N.E. Verzhbitskaya "Immune reactions to clinical carcinogens  
and steroid hormones in breast pre-cancer and cancer  
patients", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 101-108.  
doi: 10.46235/1028-7221-977-IRT

DOI: 10.46235/1028-7221-977-IRT

ER<sup>-</sup> опухолями возрастала с 11,5% при I стадии до 21,4% при II стадии. Частота случаев с IgA-Es/IgA-Pg > 1,0 у больных с ER<sup>+</sup> опухолями снижалась с 63,3% при I стадии до 56,1% при II стадии (p < 0,001).

Превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнями IgA-Pg ассоциировано с фиброзно-кистозной болезнью, началом и прогрессией злокачественного перерождения клеток молочной железы. Иммуноанализ IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg рекомендуется использовать для диагностики индивидуальных рисков возникновения фиброзно-кистозной болезни и рака молочной железы и повышения эффективности профилактики и лечения с помощью селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов и ингибиторов ароматазы.

*Ключевые слова:* антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, фиброзно-кистозная болезнь, рак молочной железы, стероидные рецепторы

## IMMUNE REACTIONS TO CLINICAL CARCINOGENS AND STEROID HORMONES IN BREAST PRE-CANCER AND CANCER PATIENTS

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

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

<sup>b</sup> Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

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

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

<sup>e</sup> Kuzbass Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

<sup>f</sup> Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

**Abstract.** Detection of postmenopausal women at high risk for breast pre-cancer and cancer is a key condition to prevent these diseases. Aim of our research was to study possible usage of immunoassay for antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol, and progesterone (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) in determination of personal risks for fibrocystic disease and breast cancer at the early stage, with respect to hormone receptor status in tumor tissues. Blood serum IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg were studied by ELISA in postmenopausal women: healthy controls (n = 401), patients with fibrocystic breast disease (n = 50), and breast cancer (stage I, n = 575, stages II-IV, n = 861). High individual IgA-Bp/IgA-Pg ratios of > 1.5 were found in 19.7% of healthy women, and in 50.0% of fibrocystic breast disease patients (p < 0.0001; OR = 4.1). IgA-Es/IgA-Pg ratios of > 1.0 were revealed in 48.4% healthy women and in 68.0% fibrocystic breast disease patients (p < 0.01; OR = 2.3). IgA-Bp/IgA-Pg values > 1.0 were found in 41.9% of healthy women, and, at higher rates, in the patients with breast cancer stage I: 68.3% ER<sup>-</sup> tumors (p < 0.0001; OR = 3.0) and 75.9% ER<sup>+</sup> tumors (p < 0.0001; OR = 4.4). IgA-Es/IgA-Pg ratios > 1.0 were revealed in 48.4% of healthy women, and in patients with breast cancer stage I: 65.3% ER<sup>-</sup> tumors (p < 0.003; OR = 2.0), and 76.8% ER<sup>+</sup> tumors (p < 0.0001; OR = 3.5). Some associations of studied antibodies with cancer progression were revealed. Frequency of individual cases with IgA-Bp/IgA-Pg > 1.0 in patients with ER<sup>-</sup> tumors increased from 12.0% at stage I to 19.9% at stage II. Frequency of cases with IgA-Bp/IgA-Pg > 1.0 in the patients with ER<sup>+</sup> tumors decreased from 62.0% at stage I to 57.3% at stage II (p = 0.002). Frequency of cases with IgA-Es/IgA-Pg > 1.0 in the patients with ER<sup>-</sup> tumors increased from 11.5% at stage I to 21.4% at stage II. Frequency of cases with IgA-Es/IgA-Pg > 1.0 in patients with ER<sup>+</sup> tumors decreased from 63.3% at stage I to 56.1% at stage II (p < 0.001). The cases with individual excessive IgA-Bp and IgA-Es levels are associated with fibrocystic breast disease and ER<sup>+</sup> breast cancer at the onset of the disease. Breast cancer progression was associated with the relative decrease of ER in tumor tissues, along with higher individual levels of IgA-Bp and IgA-Es and lower IgA-Pg levels. ELISA testing of IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg could be recommended for detection of individual risk for fibrocystic breast disease and stage I of breast cancer, as well as for more efficient prevention and therapy by selective modulators of estrogen receptor (raloxifene, arzoxifene and lasofoxifene) and aromatase inhibitors (exemestane, anastrozole).

*Keywords:* antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, fibrocystic disease, breast cancer, steroid receptors

Работа выполнена по гос. заданию № 0352-2019-0011.

## Введение

Число впервые выявленных случаев рака молочной железы (РМЖ) постоянно возрастает в РФ и в мире [3, 13]. Для превентивной терапии РМЖ применяются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен, лазофоксифен) и ингибиторы ароматазы (эксеместан, анастрозол), снижающие заболеваемость РМЖ на 50-80% [12, 14]. Очевидно, что эффективность химиопрофилактики РМЖ может быть повышена за счет диагностики высокого индивидуального риска возникновения этого заболевания. Наряду с традиционными методами идентификации рака РМЖ (возраст, постменопауза, семейная история РМЖ, маммографическое исследование и другие) предлагается использовать лабораторные маркеры, отражающие ключевые звенья этиопатогенеза РМЖ, такие как анализ стероид-связывающего глобулина в сыворотке крови [6, 7].

Риск возникновения РМЖ возрастает у женщин в постменопаузе с высоким уровнем антител класса А против бензо[а]пирена и эстрадиола с одновременно низким уровнем антител против прогестерона [1]. Взаимосвязи указанных антител с фиброзно-кистозной болезнью (ФКБ) и наличием стероидных рецепторов в ткани опухоли на ранних стадиях РМЖ не были исследованы ранее.

**Цель исследования** — выявить особенности иммунных реакций на полициклические ароматические углеводороды окружающей среды и эндогенные стероидные гормоны у больных ФКБ и РМЖ I стадии с учетом наличия стероидных рецепторов в ткани опухоли.

## Материалы и методы

Материалом исследования послужили 1887 образцов сыворотки крови женщин в постменопаузе: 401 без патологии молочной железы (контрольная группа; медиана возраста 57 лет, интерквартильный размах 53-61 год); 50 с ФКБ молочной железы (медиана возраста 60 лет, интерквартильный размах 55-66 лет); 1436 больных РМЖ (медиана возраста 63 года, интерквартильный размах 58-69 лет). Данные иммуно-гистохимического исследования эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в ткани опухоли (ER<sup>+/+</sup>, PR<sup>+/+</sup>) представлены патологоанатомическим отделением Кузбасского клинического онкологического диспансера г. Кемерово.

Периферическую кровь у женщин забирали в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 1975 г. и «Правилами кли-

нической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины давали письменное информированное согласие на участие в научных исследованиях.

Антитела класса А против бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона (IgA-Vp, IgA-Es и IgA-Pg) в сыворотке крови исследовали с помощью полуколичественного ELISA [2]. В качестве адсорбированных антигенов использовали конъюгаты указанных гаптенов с бычьим сывороточным альбумином, для проявления связывающихся с гаптенами специфических антител использовали меченные пероксидазой хрена козы антитела против IgA человека (Novex, США). Полученные результаты ELISA обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), используя W-критерий Шапиро—Уилка для анализа распределения признаков, ранговый U-критерий Манна—Уитни для независимых выборок и непараметрический критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Различия между сравниваемыми группами определяли с помощью ROC-анализа [8] и показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (CI) при 95%-ном уровне значимости.

## Результаты

С помощью полуколичественного иммуноферментного анализа определили уровни антител против Vp, Es и Pg в сыворотке крови больных ФКБ, РМЖ и здоровых женщин. Рассчитали cut-off между сравниваемыми группами по индивидуальным соотношениям IgA-Vp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg. Количество и частота обнаружения случаев с высокими и низкими значениями указанных соотношений приведены в таблице 1.

Превышение уровней IgA-Vp над уровнями IgA-Pg обнаруживали у 19,7% здоровых женщин и у 50,0% больных ФКБ ( $p < 0,0001$ , OR = 4,1). Превышение уровней IgA-Es над уровнями IgA-Pg имело место у 48,4% здоровых женщин и у 68,0% больных ФКБ ( $p = 0,01$ , OR = 2,3).

Таким образом, впервые установлено, что предраковое заболевание ФКБ у женщин в постменопаузе ассоциировано с высокими уровнями IgA, специфичных к Vp и Es, при низких уровнях IgA, специфичных к Pg.

Аналогичные результаты получены при сравнении больных РМЖ со здоровыми женщинами ( $p < 0,0001$ ) со значениями OR = 3,9 (3,0-5,1) и OR = 3,3 (2,6-4,2), как и в ранее опубликованных работах [2, 7].

Между больными ФКБ и РМЖ не было различий по удельному весу низких и высоких значений указанных соотношений. Очевидно, что индивидуальные особенности иммунных реакций

**ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС СЛУЧАЕВ (n/%) С НИЗКИМИ ( $\leq$ ) И ВЫСОКИМИ ( $>$ ) ЗНАЧЕНИЯМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ АНТИТЕЛ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ**

TABLE 1. CASES NUMBER AND FREQUENCIES (n/%) OF THE LOW ( $\leq$ ) AND HIGH ( $>$ ) INDIVIDUAL RATIOS OF STUDIED ANTIBODIES IN COMPARED GROUPS

Соотношения антител Antibodies ratios	Здоровые женщины Healthy women n = 401	Больные ФКБ Fibrocystic breast disease patients n = 50			Больные РМЖ Breast cancer patients n = 1436		
	n/%	n/%	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)	n/%	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)
<b>IgA-Bp/IgA-Pg <math>\leq</math> 1,5</b> <b>IgA-Bp/IgA-Pg <math>&gt;</math> 1,5</b>	322/80,3 79/19,7	25/50,0 25/50,0	21,3 ( < 0,0001)	0,2 (0,1-0,4) 4,1 (2,2-7,5)	733/51,0 703/49,0	108,5 ( < 0,0001)	0,3 (0,2-0,5) 3,9 (3,0-5,1)
<b>IgA-Es/IgA-Pg <math>\leq</math> 1,0</b> <b>IgA-Es/IgA-Pg <math>&gt;</math> 1,0</b>	207/51,6 194/48,4	16/32,0 34/68,0	6,1 (0,01)	0,4 (0,2-0,8) 2,3 (1,2-4,2)	350/24,4 1086/75,6	108,9 ( < 0,0001)	0,3 (0,2-0,4) 3,3 (2,6-4,2)

**ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (n/%) СЛУЧАЕВ С НИЗКИМИ ( $\leq$ ) И ВЫСОКИМИ ( $>$ ) ЗНАЧЕНИЯМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ IgA-Bp/IgA-Pg И IgA-Es/IgA-Pg У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РМЖ I СТАДИИ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ ER**

TABLE 1. CASES NUMBER AND FREQUENCIES (n/%) OF THE LOW ( $\leq$ ) AND HIGH ( $>$ ) INDIVIDUAL RATIOS IgA-Bp/IgA-Pg AND IgA-Es/IgA-Pg IN HEALTHY WOMEN AND I STAGE BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO TUMOR ESTROGEN RECEPTOR (ER)

Соотношения антител Antibodies ratios	Здоровые женщины Healthy women n = 401	Больные ER <sup>-</sup> РМЖ ER <sup>-</sup> breast cancer patients n = 101			Больные ER <sup>+</sup> РМЖ ER <sup>+</sup> breast cancer patients n = 474		
	n/%	n/%	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)	n/%	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)
<b>IgA-Bp/IgA-Pg <math>\leq</math> 1,0</b> <b>IgA-Bp/IgA-Pg <math>&gt;</math> 1,0</b>	233/58,1 168/41,9	32/31,7 69/68,3	21,6 ( < 0,0001)	0,3 (0,2-0,5) 3,0 (1,9-4,8)	114/24,1 360/75,9	103,8 ( < 0,0001)	0,2 (0,2-0,3) 4,4 (3,3-5,8)
<b>IgA-Es/IgA-Pg <math>\leq</math> 1,0</b> <b>IgA-Es/IgA-Pg <math>&gt;</math> 1,0</b>	207/51,6 194/48,4	35/34,7 66/65,3	8,6 (0,003)	0,5 (0,3-0,8) 2,0 (1,3-3,2)	110/23,2 364/76,8	74,7 ( < 0,0001)	0,3 (0,2-0,4) 3,5 (2,6-4,7)

на Bp, Es и Pg, ассоциированные с РМЖ, взаимосвязаны и с риском возникновения ФКБ. Показатель AUC, характеризующий специфичность и чувствительность метода диагностики ФКБ, для соотношения IgA-Bp/IgA-Pg  $>$  1,5 составил 0,83, а для IgA-Es/IgA-Pg  $>$  1,0 составил 0,69. Таким образом, иммуноанализ IgA, специфичных к Bp и Pg с последующим расчетом индивидуального соотношения уровней указанных антител, более информативен для диагностики риска возникновения ФКБ, чем иммуноанализ IgA к Es и Pg.

Ориентируясь на стратегию профилактики РМЖ селективными модуляторами эстрогено-

вых рецепторов и ингибиторами ароматазы, целесообразно определить информативность предлагаемых методов иммуноанализа в диагностике риска именно начальных стадий РМЖ. При этом следует учитывать рецепторный статус опухоли, поскольку от него зависит эффективность химиопрофилактики [9].

На следующем этапе исследования рассчитали cut-off между больными РМЖ I стадии и группой сравнения. В таблице 2 представлено распределение больных РМЖ по низким и высоким соотношениям исследуемых антител в зависимости от наличия ER.

**ТАБЛИЦА 3. ЧИСЛО И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (n/%) СЛУЧАЕВ С НИЗКИМИ ( $\leq$ ) И ВЫСОКИМИ ( $>$ ) ЗНАЧЕНИЯМИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ IgA-Bp/IgA-Pg И IgA-Es/IgA-Pg У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РМЖ I СТАДИИ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ PR**

TABLE 3. CASES NUMBER AND FREQUENCIES (n/%) OF THE LOW ( $\leq$ ) AND HIGH ( $>$ ) INDIVIDUAL RATIOS IgA-Bp/IgA-Pg AND IgA-Es/IgA-Pg IN HEALTHY WOMEN AND I STAGE BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO TUMOR PROGESTERONE RECEPTOR (PR)

Соотношения антител Antibodies ratios	Здоровые женщины Healthy women n = 401	Больные PR <sup>-</sup> РМЖ PR <sup>-</sup> breast cancer patients n = 187			Больные PR <sup>+</sup> РМЖ PR <sup>+</sup> breast cancer patients n = 388		
	n/%	n/%	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)	n/%	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)
IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1,0	233/58,1 168/41,9	60/32,1 127/67,9	33,5 ( < 0,0001)	0,3 (0,2-0,5) 2,9 (2,0-4,2)	86/22,2 302/77,8	104,3 ( < 0,0001)	0,2 (0,2-0,3) 4,9 (3,6-6,6)
IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1,0	207/51,6 194/48,4	55/29,4 132/70,6	24,6 ( < 0,0001)	0,4 (0,3-0,6) 2,6 (1,8-3,7)	90/23,2 298/76,8	66,7 ( < 0,0001)	0,3 (0,2-0,4) 3,5 (2,6-4,8)

**ТАБЛИЦА 4. ЧИСЛО И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС БОЛЬНЫХ РМЖ (n/%) С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ ЭСТРОГЕНОВЫХ (ER) И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ (PR) РЕЦЕПТОРОВ**

TABLE 4. CASES NUMBER AND FREQUENCIES (n/%) OF BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS (ER AND PR)

Стадия Stage	ER <sup>-</sup> (n = 328)	ER <sup>+</sup> (n = 1108)	PR <sup>-</sup> (n = 544)	PR <sup>+</sup> (n = 892)
	n/%	n/%	n/%	n/%
I стадия / I stage (n = 575)	101/17,6	474/82,4	187/32,5	388/67,5
II стадия / II stage (n = 602)	158/26,2	444/73,8	239/39,7	363/60,3
III+IV стадии / III+IV stages (n = 259)	69/26,6	190/73,4	118/45,6	54,4
P <sub>1-2</sub>		0,0004		0,01
P <sub>1-3</sub>		0,004		0,0004
P <sub>2-3</sub>		0,97		0,13

Выяснилось, что удельный вес больных ER<sup>-</sup> РМЖ с IgA-Bp/IgA-Pg  $>$  1,0 (68,3%) значительно больше, чем в контрольной группе (41,9%; OR = 3,0). Еще более значимые различия со здоровыми женщинами проявились у больных ER<sup>+</sup> РМЖ (75,9%; OR = 4,4). Высокие значения IgA-Es/IgA-Pg  $>$  1,0 обнаруживали у здоровых женщин в 48,4%; у больных ER<sup>-</sup> РМЖ – в 65,3% (OR = 2,0), и у больных ER<sup>+</sup> РМЖ – в 76,8% (OR = 3,5).

Аналогичные ассоциации индивидуальных соотношений исследуемых антител выявлены с наличием рецепторов прогестерона (табл. 3). Высокие значения IgA-Bp/IgA-Pg  $>$  1,0 в группе сравнения имели место в 41,9% случаев, у больных РМЖ с отсутствием прогестероновых рецепторов в опухоли – в 67,9% (OR = 2,9) и у больных РМЖ с присутствием прогестероновых рецепто-

ров в опухоли – в 77,8% (OR = 4,9). Соответствующие показатели для IgA-Es/IgA-Pg  $>$  1,0 составили: 48,4%, 70,6% (OR = 2,6) и 76,8% (OR = 3,5).

Кроме того, у больных РМЖ в I стадии с ER<sup>+</sup> высокие значения соотношения IgA-Es/IgA-Pg  $>$  1,0 встречались статистически значимо чаще, чем с ER<sup>-</sup> (76,8 против 65,3% p = 0,02) Высокие значения IgA-Bp/IgA-Pg  $>$  1,0 у больных с PR<sup>+</sup> опухолями обнаруживали чаще, чем у больных с PR<sup>-</sup> (76,8 против 70,6%, p = 0,01)

Таким образом, высокие уровни антител класса А против Bp и Es при одновременно низких уровнях антител против Pg у здоровых женщин ассоциированы с ER<sup>+</sup> и PR<sup>+</sup> РМЖ I стадии в большей степени, чем с ER<sup>-</sup> и PR<sup>-</sup> РМЖ.

Дальнейшая прогрессия РМЖ, инвазивный рост и метастазирование, сопряжена с «потерей» стероидных рецепторов [4]. При этом сни-

**ТАБЛИЦА 5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ РМЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НИЗКИХ ( $\leq$ ) И ВЫСОКИХ ( $>$ ) ЗНАЧЕНИЙ ИНДИВИДУАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ IgA-Bp/IgA-Pg, СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА**

TABLE 5. DISTRIBUTION OF BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO THE LOW ( $\leq$ ) AND HIGH ( $>$ ) INDIVIDUAL IgA-Bp/IgA-Pg RATIOS, STAGE AND RECEPTOR STATUS OF TUMOR

Стадия Stage	ER <sup>-</sup>	ER <sup>+</sup>	PR <sup>-</sup>	PR <sup>+</sup>
	n/%	n/%	n/%	n/%
<b>I стадия / I stage</b> IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1,0	32/5,6 69/12,0	114/19,8 360/62,6	60/10,4 127/22,1	86/14,9 302/52,5
<b>II стадия / II stage</b> IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1,0	38/6,3 120/19,9	99/16,4 345/57,3	48/7,9 191/31,7	89/14,8 274/45,5
<b>III+IV стадии / III+IV stages</b> IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1,0	17/6,6 52/20,1	48/18,5 142/54,8	29/11,2 89/34,4	36/13,9 105/40,5
<b>p<sub>1-2</sub></b>	0,002		< 0,001	
<b>p<sub>1-3</sub></b>	0,01		< 0,001	
<b>p<sub>2-3</sub></b>	0,97		0,24	

**ТАБЛИЦА 6. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ РМЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НИЗКИХ ( $\leq$ ) И ВЫСОКИХ ( $>$ ) ЗНАЧЕНИЙ ИНДИВИДУАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ IgA-Es/IgA-Pg, СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА**

TABLE 6. DISTRIBUTION OF BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO THE LOW ( $\leq$ ) AND HIGH ( $>$ ) INDIVIDUAL IgA-Es/IgA-Pg RATIOS, STAGE AND RECEPTOR STATUS OF TUMOR

Стадия Stage	ER <sup>-</sup>	ER <sup>+</sup>	PR <sup>-</sup>	PR <sup>+</sup>
	n/%	n/%	n/%	n/%
<b>I стадия / I stage</b> IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1,0	35/6,1 66/11,5	110/19,1 364/63,3	55/9,6 132/22,9	90/15,7 298/51,8
<b>II стадия / II stage</b> IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1,0	29/4,8 129/21,4	106/17,6 338/56,1	45/7,5 194/32,2	90/14,9 273/45,3
<b>III+IV стадии / III+IV stages</b> IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1,0 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1,0	18/6,9 51/19,7	52/20,1 138/53,3	28/10,8 90/34,7	47/16,2 99/38,2
<b>p<sub>1-2</sub></b>	< 0,001		0,008	
<b>p<sub>1-3</sub></b>	0,003		< 0,001	
<b>p<sub>2-3</sub></b>	0,55		0,07	

жается эффективность гормонотерапии и повышается вероятность рецидива заболевания. Предположили, что изменения рецепторного статуса в течение болезни ассоциированы с индивидуальными соотношениями исследуемых антител. Предварительно выполнили анализ распределения больных РМЖ в имеющейся выборке (n = 1436) по стадиям и наличию/отсутствию ER и PR (табл. 4). Оказалось, что удельный вес ER<sup>+</sup> и PR<sup>+</sup> опухолей при II-IV стадиях меньше, а ER<sup>-</sup> и PR<sup>-</sup> больше, чем при I стадии. Результаты анализа распределения больных РМЖ в зависимости от соотношения IgA-Bp/IgA-Pg, стадии заболе-

вания и рецепторного статуса опухоли (табл. 5) подтвердили это предположение.

Удельный вес больных с IgA-Bp/IgA-Pg  $>$  1,0 и ER<sup>+</sup> РМЖ I стадии (62,6%) снижался до 57,3 и 54,8% при II и III+IV стадиях. Соответственно повышался удельный вес больных с ER<sup>-</sup> РМЖ с 12,0 до 19,9 и 20,1% (p = 0,002 и p = 0,01). Удельный вес больных с IgA-Bp/IgA-Pg  $>$  1,0 и PR<sup>+</sup> РМЖ I стадии (52,5%) снижался до 45,5 и 40,5% при II и III+IV стадиях. Соответственно, повышался удельный вес больных с PR<sup>-</sup> РМЖ с 22,1 до 31,7 и 34,4% (p < 0,001 и p < 0,001).

Аналогичные ассоциации индивидуального соотношения IgA-Es/IgA-Pg  $>$  1,0 с изменени-

ями рецепторного статуса опухоли обнаружили при сравнении больных РМЖ I и последующих стадий (табл. 6). Удельный вес больных с IgA-Es/IgA-Pg > 1,0 и ER<sup>+</sup> РМЖ I стадии (63,3%) снижался до 56,1 и 53,3% при II и III+IV стадиях. При этом возрастал удельный вес больных с ER<sup>-</sup> РМЖ с 11,5% при I стадии до 21,4 и 19,7% при II и III+IV стадиях ( $p < 0,001$  и  $p = 0,003$ ). Удельный вес больных с IgA-Es/IgA-Pg > 1,0 и PR<sup>+</sup> РМЖ I стадии (51,8%) снижался до 45,3 и 38,2% при II и III+IV стадиях. Соответственно, повышался удельный вес больных с PR<sup>-</sup> РМЖ с 22,9 до 32,2 и 34,7% ( $p = 0,008$  и  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Таким образом, впервые установлено, что высокий риск возникновения предрака молочной железы, фиброзно-кистозной болезни, у женщин в постменопаузе ассоциирован со специфическими иммунными реакциями на полициклические ароматические углеводороды окружающей среды и эндогенные стероидные гормоны: с повышением индивидуальных уровней антител класса А против бензо[а]пирена и эстрадиола при одновременно низких уровнях антител против прогестерона. По-видимому, это связано с влиянием указанных антител на содержание половых гормонов в сыворотке крови, описанном ранее: возрастанием концентрации эстрадиола с одновременным снижением концентрации прогестерона [1]. Аналогичные особенности образования антител оказались взаимосвязаны с ER<sup>+</sup>

и PR<sup>+</sup> РМЖ I стадии в большей степени, чем с ER<sup>-</sup> и PR<sup>-</sup> РМЖ I стадии. Полученные результаты рекомендуется использовать при выборе тактики химиопрофилактики РМЖ селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов и ингибиторами ароматазы, поскольку их превентивная эффективность проявлялась именно при ER<sup>+</sup> РМЖ [12, 14].

Кроме того, повышение уровней антител против бензо[а]пирена и эстрадиола с одновременно низкими уровнями антител против прогестерона ассоциирован с прогрессией РМЖ: снижением количества ER<sup>+</sup> и PR<sup>+</sup> опухолей при II и III+IV стадиях по сравнению с опухолями I стадии заболевания. Соответственно увеличилось количество ER<sup>-</sup> и PR<sup>-</sup> опухолей. Иммунологические механизмы прогрессии РМЖ остаются неизвестными. Дальнейшие исследования в этом направлении целесообразно проводить с учетом анализа соответствующих анти-идиотипических антител, способных связываться с мембранными рецепторами [5, 10, 11] при стероид-зависимых злокачественных опухолях, индуцированных химическими канцерогенами.

## Благодарности

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

## Список литературы / References

1. 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 immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 1, pp. 69-78. (In Russ.)]
2. 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.)]
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of cancer care in Russia in 2019. Under the editorship of Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shachzodova A.O.]. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Center for Radiology, 2020. 239 p.
4. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Сломинская Е.М., Глущенко С.А. Сравнительное изучение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в неизменной, опухолевой и метастатической тканях при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал, 2008. Т. 4, № 28. С. 42-45. [Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Gluschenko S.A. Comparative study of the levels of estrogen and progesterone receptors in normal, tumor and metastatic tissues of breast cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2008, Vol. 4, no. 28, pp. 42-45. (In Russ.)]

5. Chaudhri R.A., Olivares-Navarrete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells *via* estrogen receptor- $\alpha$  36 (ER $\alpha$ 36). *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, no. 10, pp. 7169-7181.
6. 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.
7. Fortunati N., Catalano M.G., Boccuzzi G., Frairia R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, Vol. 316, no. 1, pp. 86-92.
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. LaCroix A.Z., Powles T., Osborne C.K., Wolter K., Thompson J.R., Thompson D.D., Allred D.C., Armstrong R., Cummings S.R., Eastell R., Ensrud K.E., Goss P., Lee A., Neven P., Reid D.M., Curto M., Vukicevic S. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, Vol. 102, no. 22, pp. 1706-1715.
10. 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.
11. Ortona E., Pierdominici M., Berstein L. Autoantibodies to estrogen receptors and their involvement in autoimmune diseases and cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2014, Vol. 144, Pt B, pp. 260-267.
12. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag. Res.*, 2014, no. 6, pp. 423-430.
13. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.*, 2019, Vol. 69, no. 1, pp. 7-34.
14. 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 лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН», г. Кемерово, Россия
- Поленок Е.Г.** — к.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБУН «Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН»; доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия
- Гордеева Л.А.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН», г. Кемерово, Россия
- Мун С.А.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН», г. Кемерово, Россия
- Костянко М.В.** — ведущий инженер кафедры органической химии 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 ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия
- Вафин И.А.** — главный врач ГКУЗ «Кузбасский центр крови», г. Кемерово, Россия
- Антонов А.В.** — заведующий онкологическим отделением № 5 ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия
- Вержицкая Н.Е.** — к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

**Authors:**

- 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
- Polenok E.G.**, PhD (Pharmacy), Leading Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry; Associate Professor, Department of Biology with the Basics of Genetics and Parasitology, Kemerovo State Medical University, 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, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation
- Kolpinsky 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.**, Chief Physician, Kuzbass Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation
- Antonov A.V.**, Head, Oncological Department No. 5, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation
- Verzhbitskaya N.E.**, PhD (Medicine), Chief, Department of Pathology, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 04.12.2020  
Принята к печати 22.03.2021

Received 04.12.2020  
Accepted 22.03.2021