

ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Глушков А.Н.¹, Поленок Е.Г.¹, Мун С.А.¹, Гордеева Л.А.¹,
Луценко В.А.², Вафин И.А.³, Вержбицкая Н.Е.², Колпинский Г.И.⁴,
Костянко М.В.⁵

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

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

³ ГКУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия

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

⁵ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Резюме. Известно, что при иммунизации животных против эстрадиола (Es) и прогестерона (Pg) образуются специфические антитела, модулирующие содержание этих гормонов в сыворотке крови и их биологические эффекты. Предположили, что аутоантитела к Es и Pg у человека могут влиять на уровни этих гормонов в сыворотке крови. Цель исследования – выявить предполагаемые корреляционные взаимосвязи между содержанием Es к Pg с уровнями специфических антител в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ) в постменопаузе. Исследовали содержание Es и Pg, а также специфических антител класса А (IgA-Es и IgA-Pg) в сыворотке крови у 226 здоровых женщин и 633 больных РМЖ с помощью иммуноферментного анализа. Содержание Es (nmol/l) у больных РМЖ оказалось выше, чем у здоровых женщин (0,25 против 0,16; $p < 0,0001$), а содержание Pg – ниже (0,79 против 0,87; $p < 0,0001$). Индивидуальные соотношения Pg/Es у больных РМЖ были ниже, чем у здоровых (3,19 против 6,64; $p < 0,0001$). Индивидуальные соотношения специфических антител (IgA-Pg/IgA-Es) коррелировали с уменьшением содержания Es ($r_s = -0,15$; $p = 0,029$) и с увеличением содержания Pg ($r_s = 0,38$; $p < 0,0001$) и с увеличением Pg/Es ($r_s = 0,29$; $p < 0,0001$) у здоровых женщин. У больных РМЖ выявлены аналогичные взаимосвязи (соответственно: $r_s = -0,14$; $p < 0,001$; $r_s = 0,1$; $p = 0,009$; $r_s = 0,15$; $p < 0,0001$). При этом уменьшение Es и увеличение Pg и Pg/Es у больных РМЖ было менее выражено, чем у здоровых: коэффициенты a в уравнениях регрессии $y = ax + b$ (где y = уровень гормонов, x = уровень антител) у больных в 3–4 раза меньше, чем у здоровых. **Выявленные особенности взаимосвязей уровней гормонов и специфических антител были характерны только для ER⁺/PR⁺ РМЖ, но не для ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ РМЖ.** Таким образом, подтвердили предположение об участии специфических антител в регуляции содержания стероидных гормонов в сыворотке крови человека. У больных РМЖ иммунологические механизмы регуляции гормонального статуса ослаблены.

Ключевые слова: антитела, стероидные гормоны, эстрадиол, прогестерон, рак молочной железы, гормональные рецепторы

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, (983) 214-71-54.
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, (983) 214-71-54.
E-mail: stellamun@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, С.А. Мун, Л.А. Гордеева, В.А. Луценко, И.А. Вафин, Н.Е. Вержбицкая, Г.И. Колпинский, М.В. Костянко «Иммунорегуляция содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови женщин в постменопаузе» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5. С. 869–876.
doi: ?????????????????????????????????

© Глушков А.Н. и соавт., 2019

For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, S.A. Mun, L.A. Gordeeva, V.A. Lutsenko, I.A. Vafin, N.E. Verzhbitskaya, G.I. Kolpinsky, M.V. Kostyanko "Immunoregulation of blood serum estradiol and progesterone levels in postmenopausal women", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 5, pp. 869–876.
doi: ?????????????????????????????????

DOI: ?????????????????????????????????

IMMUNOREGULATION OF BLOOD SERUM ESTRADIOL AND PROGESTERONE LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Glushkov A.N.^a, Polenok E.G.^a, Mun S.A.^a, Gordeeva L.A.^a,
Lutsenko V.A.^b, Vafin I.A.^c, Verzhbitskaya N.E.^b, Kolpinsky G.I.^d,
Kostyanko M.V.^e

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

^b Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Regional Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^e Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Specific antibodies against estradiol (Es) and progesterone (Pg) are known to modulate blood serum concentrations of these hormones and their biological effects after immunization of animals. It was suggested that specific IgA-Es and IgA-Pg could influence on Es and Pg levels in human blood serum. The purpose of this study was to identify the suggested correlations between serum Es and Pg and specific IgA-Es and IgA-Pg in postmenopausal healthy women (HW) and breast cancer patients (BCP). The serum levels of Es, Pg, IgA-Es and IgA-Pg were studied in 226 HW and 633 BCP by means of solid-phase immunoassay. The following results were obtained. The levels of Es in BCP (0.25 nmol/l) were higher than in HW (0.16; $p < 0.0001$). The levels of Pg were lower (0.79 vs 0.87; $p < 0.0001$), and individual Pg/Es ratios were lower (3.19 vs 6.64; $p < 0.0001$). Individual IgA-Pg/IgA-Es ratios correlated with decrease of Es ($r_s = -0.15$; $p = 0.029$), with increase in Pg ($r_s = 0.38$; $p < 0.0001$), and with increased Pg/Es ratio ($r_s = 0.29$; $p < 0.0001$) in healthy women. Similar correlations were determined in BCP (correspondingly: $r_s = -0.14$, $p < 0.001$; $r_s = 0.1$, $p = 0.009$; $r_s = 0.15$, $p < 0.0001$). The decrease of Es and increase of Pg and Pg/Es in BCP were less significant than in HW: the a quotients in regression $y = ax + b$ (y = hormones levels and x = antibodies levels) in BCP were 3 to 4-fold lower than in HW. These peculiarities of interrelations between hormones and specific antibody levels were revealed only in ER⁺/PR⁺ BCP but not in ER⁺/PR⁻ and ER⁻/PR⁻ BCP. In conclusion, we have confirmed a suggestion about participation of specific antibodies in regulation of steroids levels in human blood serum. The immune regulation of hormonal status was weakened in BCP.

Keywords: antibodies, steroid hormones, estradiol, progesterone, breast cancer, hormone receptors

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1. Программы фундаментальных научных исследований СО РАН (гос. задание № 0352-2018-0018).

Введение

Стероидные гормоны, будучи низкомолекулярными химическими соединениями, не обладают иммуногенностью. Однако в конъюгации с макромолекулярными носителями они становятся гаптенами и приобретают способность индуцировать синтез специфических антител (АТ). В многочисленных экспериментах, выполненных еще в 1970–1980 гг., показано, что иммунизация животных белковыми конъюгатами стероидных гормонов приводила к образованию специфических АТ, значительным изменениям гормонального статуса и сопровождалась выраженными биологическими эффектами.

Так, при иммунизации против эстрадиола (Es) или эстрогена наблюдали повышение в крови уровней не только эстрогенов, но и прогестерона (Pg), гонадотропина и лютеинизирующего гормона [19, 20], а также нарушения овуляции и ферти-

лизации [22, 24]. Иммунизация мышей против Es приводила к замедлению возникновения и роста опухолей после имплантации Es-чувствительной аденокарциномы молочной железы [8]. Авторы объясняли этот эффект связыванием Es специфическими АТ.

Активная иммунизация животных конъюгатами Pg-белок сопровождалась повышением в циркулирующей крови уровней Pg, Es и лютеинизирующего гормона [7, 9, 13, 17] и нарушениями репродуктивных функций у самок [10, 11, 23].

Влияние специфических ауто-АТ на содержание стероидных гормонов у человека, в том числе при различных гормонозависимых заболеваниях, изучено недостаточно. Описана роль сенсibilизации к Pg в клинике привычного невынашивания беременности [1]. Гиперчувствительность к Es и Pg обнаружена при астме, аутоиммунном дерматите, предменструальном синдроме, дисменорее и невынашиваемости беременности у женщин [14, 15, 16, 21]. Выявлены корреляционные взаимосвязи уровней Es и Pg со специфическими АТ у беременных женщин и их особенности при

врожденных пороках развития плода [2]. Получены предварительные данные об ассоциациях ауто-АТ к Es и Pg с содержанием этих гормонов в сыворотке крови у больных раком молочной железы [5].

Результаты приведенных выше экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что АТ к Es и Pg принимают участие в регуляции содержания этих гормонов в сыворотке крови человека.

Цель настоящего исследования — выявить предполагаемые корреляционные взаимосвязи между содержанием Es и Pg с уровнями специфических АТ в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ в постменопаузе.

Материалы и методы

В обследовании приняли участие 859 женщин в постменопаузе, в том числе 633 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 (36,2 и 46,7%), III и IV стадии составили 16,6 и 0,5% соответственно. Согласно рецепторному статусу опухоли молочной железы были выделены 3 подгруппы: 142 (22,4%) женщины с рецептор-негативными опухолями (ER-/PR-), 360 (56,9%) — с рецептор-положительными опухолями (ER+/PR+) и 123 (19,4%) — со смешанным типом опухолей (ER+/PR-). Информация о рецепторном статусе опухоли (ER+/-, PR+/-) у больных РМЖ была взята из протоколов патологоанатомического отделения. Медиана возраста женщин в исследуемой группе — 62 года (интерквартильный размах 57-69).

В группу сравнения были включены 226 условно здоровых женщин, проживающих на территории Кемеровской области, и доноры из 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 г. 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 АТ к Es и Pg класса А (IgA-Es, IgA-Pg) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, подробная методика описана в работе [3]. В качестве антигенов на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA).

Конъюгат Es-BSA был синтезирован путем присоединения BSA к эстрадиолхинонам, полученным окислением Es солью Фреми. Конъюгат Pg-BSA был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и BSA карбодимидным способом. Иммунологические планшеты сенсibilизировали конъюгатами гаптен-BSA в течение ночи при комнатной температуре. Образцы сыворотки крови в разведении 1:20 вносили по 100 мкл в лунки планшета в дублях, инкубировали 1 ч при 37 °С на шейкере. Связавшиеся АТ выявляли с помощью козьих АТ против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение конъюгата 1:10000. Регистрацию адсорбированных на планшете АТ проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМБ, США), на фотометре (Униплан, Россия) 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 = 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», г. 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 U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Взаимосвязи между уровнями специфических АТ выявляли с помощью ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты

Содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови женщин в постменопаузе

Измерили содержание Es и Pg в сыворотке крови и рассчитали индивидуальные соотношения Pg/Es у женщин в постменопаузе, здоровых и больных РМЖ. В таблице 1 представлены результаты сопоставления сравниваемых групп по этим показателям. Медианы уровней Es оказались статистически значимо выше, а Pg — ниже у больных РМЖ. Соответственно, и соотношение Pg/Es у больных РМЖ было ниже, чем в контроле.

Содержание Es было одинаково низким в трех основных подгруппах больных РМЖ по статусу гормональных рецепторов. Уровни Pg у больных

РМЖ с ER⁺/PR⁺ оказались статистически значимо выше, чем с ER⁻/PR⁻ и ER⁺/PR⁻ РМЖ, но ниже, чем у здоровых женщин. По соотношениям Pg/Es указанные подгруппы не различались, по-видимому, из-за очень низких уровней Es.

Не выявлено никаких различий по уровням Es и Pg, а также по соотношению Pg/Es между больными в разных стадиях РМЖ.

Взаимосвязи уровней эстрадиола и прогестерона и специфических антител у женщин в постменопаузе

Измерили уровни АТ класса А, специфичных Es и Pg, рассчитали индивидуальные соотношения IgA-Pg/IgA-Es и исследовали предполагаемые взаимосвязи с содержанием Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ с помощью корреляционного анализа. Результаты представлены в таблице 2.

У здоровых женщин содержание Es слабо коррелировало с уровнями IgA-Es (положительно) и с соотношением Pg/Es (отрицательно), но не с IgA-Pg. Содержание Pg оказалось взаимосвязанным с уровнями IgA-Pg и с IgA-Pg/IgA-Es (положительная, статистически высокодостоверная корреляция), но не с IgA-Es. Взаимосвязь Pg/Es с IgA-Es оказалась слабой отрицательной, а с IgA-

Pg/IgA-Es-положительной, статистически высоко значимой.

У больных РМЖ выявили отрицательные взаимосвязи Es с IgA-Pg (слабые) и IgA-Pg/IgA-Es (статистически высокосignимые), но не с IgA-Es. Содержание Pg слабо коррелировало с IgA-Pg и с IgA-Pg/IgA-Es (положительно), но не с IgA-Es. Положительные корреляционные связи Pg/Es проявились с IgA-Pg и с IgA-Pg/IgA-Es (высокозначимые), но не с IgA-Es.

У здоровых женщин коэффициенты *a* в уравнениях регрессии, описывающих взаимосвязи уровней исследуемых гормонов с соотношением IgA-Pg/IgA-Es, оказались в 2 раза ниже для Es и в 4 раза выше для Pg и Pg/Es, чем у больных РМЖ. Обнаруженные различия наглядно изображены на рисунке 1.

Взаимосвязи уровней эстрадиола и прогестерона со специфичными антителами у больных раком молочной железы с различным статусом гормональных рецепторов в опухоли

Описанные выше взаимосвязи, выявленные в общей группе больных РМЖ, имели характерные особенности в зависимости от наличия/отсутствия рецепторов Es и Pg в трех основных подгруппах (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЭСТРАДИОЛА (Es), ПРОГЕСТЕРОНА (Pg) И Pg/Es В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ), МЕ (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. BLOOD SERUM LEVELS OF ESTRADIOL (Es), PROGESTERONE (Pg) AND Pg/Es RATIOS IN POSTMENOPAUSAL HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS (BCP), ME (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группа Group	N	Es (nmol/l)	Pg (nmol/l)	Pg/Es
1. Здоровые 1. Healthy women	226	0,16 (0,09-0,28)	0,87 (0,75-1,27)	6,64 (3,08-12,69)
2. Больные РМЖ 2. Breast cancer patients	633	0,25 (0,18-0,38)	0,79 (0,66-1,05)	3,19 (1,98-5,31)
p 1-2		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
3.1. РМЖ ER⁻/PR⁻ 3.1. BCP ER ⁻ /PR ⁻	142	0,25 (0,19-0,38)	0,76 (0,64-0,93)	3,14 (1,98-4,68)
3.2. РМЖ ER⁺/PR⁻ 3.2. BCP ER ⁺ /PR ⁻	123	0,25 (0,17-0,36)	0,76 (0,64-0,91)	3,09 (2,08-4,99)
3.3. РМЖ ER⁺/PR⁺ 3.3. BCP ER ⁺ /PR ⁺	360	0,25 (0,18-0,39)	0,81 (0,68-1,22)	3,27 (1,87-6,24)
p 3.1-3.2		0,374	0,573	0,940
p 3.1-3.3		0,929	0,034	0,491
p 3.2-3.3		0,317	0,006	0,544
p 1-3.3		< 0,0001	0,005	< 0,0001
4.1. РМЖ I стадия 4.1. BCP I stage	229	0,25 (0,17-0,35)	0,79 (0,64-1,10)	3,25 (2,16-5,77)
4.2. РМЖ II стадия 4.2. BCP II stage	296	0,25 (0,17-0,39)	0,79 (0,68-1,06)	3,23 (1,86-5,46)
4.3. РМЖ III+IV стадия 4.3. BCP III+IV stage	108	0,25 (0,20-0,40)	0,79 (0,67-0,96)	3,03 (1,87-4,22)
p 4.1-4.2		0,336	0,293	0,765
p 4.1-4.3		0,113	0,860	0,205
p 4.2-4.3		0,376	0,560	0,223

ТАБЛИЦА 2. ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ (y) И СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ (x) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

TABLE 2. CORRELATIONS OF STEROIDS LEVELS (y) AND SPECIFIC ANTIBODIES LEVELS (x) IN THE BLOOD SERUM OF THE HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS

Антитела Antibodies	Es		Pg		Pg/Es	
	$r_s(p)$	$y = ax+b$	$r_s(p)$	$y = ax+b$	$r_s(p)$	$y = ax+b$
Здоровые женщины Healthy women n = 226						
1. IgA-Es	0,16 (0,015)	$y = 0,01x+0,19$	-0,08 (0,250)	$y = -0,01x+1,10$	-0,16 (0,016)	$y = -0,59x+11,64$
2. IgA-Pg	0,05 (0,473)	$y = 0,002x+0,24$	0,18 (0,006)	$y = 0,07x+0,87$	0,05 (0,434)	$y = 0,003x+9,38$
3. IgAPg/IgA-Es	-0,15 (0,029)	$y = -0,08x+0,31$	0,38 ($< 0,0001$)	$y = 0,59x+0,60$	0,29 ($< 0,0001$)	$y = 4,98x+5,55$
Больные РМЖ Breast cancer patients n = 633						
1. IgA-Es	0,02 (0,548)	$y = 0,003x+0,29$	0,04 (0,314)	$y = -0,002x+0,95$	0,01 (0,898)	$y = -0,02x+5,58$
2. IgA-Pg	-0,08 (0,043)	$y = -0,006x+0,31$	0,13 (0,002)	$y = 0,03x+0,85$	0,12 (0,002)	$y = 0,33x+4,65$
3. IgA-Pg/IgA-Es	-0,14 ($< 0,001$)	$y = -0,04x+0,33$	0,10 (0,009)	$y = 0,13x+0,84$	0,15 ($< 0,0001$)	$y = 1,19x+4,54$

ТАБЛИЦА 3. ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ (y) И СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ (x) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) С РАЗНЫМ СТАТУСОМ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ER/PR)

TABLE 3. CORRELATIONS OF STEROIDS LEVELS (y) AND SPECIFIC ANTIBODIES LEVELS (x) IN THE BLOOD SERUM OF THE BREAST CANCER PATIENTS WITH THE DIFFERENT STATUS OF STEROIDS RECEPTORS (ER/PR)

Антитела Antibodies	Es		Pg		Pg/Es	
	$r_s(p)$	$y = ax+b$	$r_s(p)$	$y = ax+b$	$r_s(p)$	$y = ax+b$
Больные РМЖ ER-/PR- N = 142 (22,4%) Breast cancer patients ER-/PR- N = 142 (22,4%)						
1. IgA-Es	-0,04 (0,675)	$y = -0,001x+0,29$	-0,13 (0,120)	$y = -0,03x+0,99$	-0,05 (0,585)	$y = -0,13x+5,45$
2. IgA-Pg	-0,15 (0,071)	$y = -0,02x+0,32$	0,03 (0,746)	$y = 0,02x+0,85$	0,12 (0,146)	$y = 0,55x+3,65$
3. IgA-Pg/IgA-Es	-0,22 (0,009)	$y = -0,04x+0,32$	0,16 (0,062)	$y = 0,10x+0,82$	0,24 (0,003)	$y = 1,43x+3,78$
Больные РМЖ ER+/PR- N = 123 (19,4%) Breast cancer patients ER+/PR- N = 123 (19,4%)						
1. IgA-Es	-0,03 (0,760)	$y = 0,003x+0,28$	-0,09 (0,332)	$y = -0,02x+0,92$	-0,02 (0,827)	$y = 0,001x+5,64$
2. IgA-Pg	-0,03 (0,762)	$y = 0,002x+0,28$	-0,05 (0,558)	$y = -0,02x+0,89$	0,01 (0,925)	$y = -0,001x+5,65$
3. IgA-Pg/IgA-Es	-0,06 (0,517)	$y = 0,01x+0,28$	0,03 (0,708)	$y = 0,01x+0,83$	0,08 (0,365)	$y = -0,72x+6,21$
Больные РМЖ ER+/PR+ N = 360 (56,9%) Breast cancer patients ER+/PR+ N = 360 (56,9%)						
1. IgA-Es	0,06 (0,245)	$y = 0,004x+0,29$	0,13 (0,017)	$y = 0,02x+0,94$	0,02 (0,739)	$y = -0,004x+5,70$
2. IgA-Pg	-0,06 (0,258)	$y = -0,006x+0,32$	0,21 ($< 0,0001$)	$y = 0,05x+0,85$	0,14 (0,007)	$y = 0,32x+4,82$
3. IgA-Pg/IgA-Es	-0,13 (0,015)	$y = -0,05x+0,34$	0,11 (0,030)	$y = 0,17x+0,86$	0,15 (0,005)	$y = 1,49x+4,49$

У больных с отсутствием рецепторов Es и Pg (ER⁻/PR⁻) обнаружены только взаимосвязи IgA-Pg/IgA-Es с Es (отрицательная) и с Pg/Es (положительная). Однако коэффициенты a в уравнениях регрессии оказались в 2 раза выше для Es и в 3,5 раза ниже для Pg/Es, чем у здоровых (сравнение с табл. 2).

Ни одной из искомых взаимосвязей не было обнаружено при наличии в опухоли ER и отсутствии PR (ER⁺/PR⁻).

При наличии в опухоли рецепторов и к Es, и к Pg (ER⁺/PR⁺) выявлены взаимосвязи IgA-Pg/IgA-Es с Es, Pg и Pg/Es, такие же, как и в общей группе больных РМЖ. Кроме того, для них было характерно наличие прямых взаимосвязей Pg и с

IgA-Pg (статистически высокодостоверных), и с IgA-Es. IgA-Pg коррелировали с Pg/Es.

Обсуждение

Полученные результаты соответствуют известным представлениям о роли стероидных гормонов в возникновении РМЖ: проканцерогенных эффектов Es и антиканцерогенных Pg [6, 12, 18]. У больных РМЖ содержание в сыворотке крови Es оказалось значительно выше, а Pg — ниже, чем у здоровых женщин в постменопаузе. Соотношение Pg/Es у больных также было ниже, чем в контроле. При этом содержание Pg в сыворотке у больных ER⁺/PR⁺ РМЖ оказалось выше, чем у больных ER⁻/PR⁻ и ER⁺/PR⁻ РМЖ, хотя и ниже, чем у здоровых. Содержание Es в сыворотке крови было одинаково высоким, а соотношение Pg/Es одинаково низким у больных РМЖ независимо от наличия/отсутствия ER и PR. Это подтверждает ведущую роль Es в возникновении РМЖ и свидетельствует о возможной роли Pg в отборе злокачественных клеток, содержащих PR.

Впервые у здоровых женщин были выявлены взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови стероидных гормонов и соответствующих специфических АТ: уровни Es коррелировали с IgA-Es, а уровни Pg — с IgA-Pg. Наиболее значимые взаимосвязи обнаружены при анализе индивидуальных соотношений IgA-Pg/IgA-Es с содержанием Pg и соотношением Pg/Es. Это подтверждает предположение о влиянии специфических АТ на содержание стероидных гормонов у человека в естественных условиях, а также свидетельствует о наличии взаимосвязи индивидуального иммунологического баланса между АТ к разным стероидам (IgA-Pg/IgA-Es) и индивидуального эндокринного баланса между разными стероидами (Pg/Es).

У больных РМЖ не обнаружили взаимосвязей между IgA-Es и Es. Корреляции Pg и Pg/Es с IgA-Pg и IgA-Pg/IgA-Es оказались значительно менее выраженными, чем у здоровых женщин. Это говорит об ослаблении иммунорегуляции содержания стероидных гормонов, то есть об иммунорегуляторном дисбалансе при РМЖ.

Выявленные корреляции Pg и Pg/Es с IgA-Pg и IgA-Pg/IgA-Es оказались характерными только для больных с ER⁺/PR⁺ РМЖ, но не для ER⁻/PR⁻ и ER⁺/PR⁻. Иными словами, при PR⁻ РМЖ имело место полное отсутствие иммунорегуляции гормонального статуса, а при PR⁺ РМЖ иммунорегуляция сохранялась, но была значительно слабее, чем в норме.

Подобную трактовку полученных результатов нужно считать предварительной. Для понимания полной картины описанных явлений необходимо учитывать аффинность АТ, специфичных к Es и Pg, с помощью конкурентных методов им-

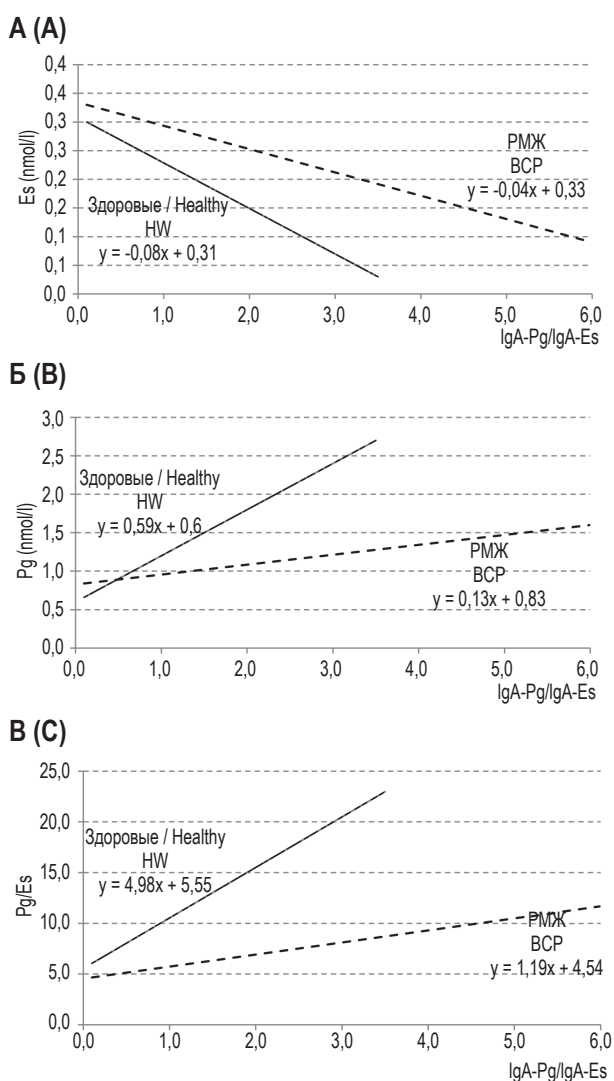


Рисунок 1. Зависимости уровней Es (А) и Pg (В), а также соотношения Pg/Es (С) от соотношения уровней IgA-Pg/IgA-Es в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ

Figure 1. Correlations of Es (A) and Pg (B) levels and Pg/Es ratio with IgA-Pg/IgA-Es ratio (C) in the blood serum of healthy women (HW) and breast cancer patients (BCP)

муноанализа, а также влияние описанных ранее соответствующих антиидиотипических АТ [4] на взаимодействие гормонов и идиотипических АТ. Дальнейшее изучение выявленного фено-

мена иммунорегуляции гормонального статуса в норме и при различных гормонозависимых заболеваниях у человека представляется весьма перспективным.

Список литературы / References

1. Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Т.Г., Сидельникова В.М. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности // Проблемы репродукции, 2007. Т. 13, № 6. С. 95-98. [Gladkova K.A., Menzhinskaya I.V., Sukhikh G.T., Sidelnikova V.M. Sensitization role of progesterone in the clinical presentation of miscarriage. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*, 2007, Vol. 13, no. 6, pp. 95-98. (In Russ.)]
2. Глушков А.Н., Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Костянюк М.В., Оленникова Р.В., Нерсисян С.Л. Совместное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на содержание половых гормонов в сыворотке крови беременных женщин с пороками развития плода // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 647-656. [Glushkov A.N., Krasilnikova K.S., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Olennikova R.V., Nersesyan S.L. Combined effect of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone upon sex hormone concentrations in blood serum of pregnant women congenital malformations of fetus. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 647-656. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2018-5-647-656.
3. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костянюк М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия // Российский иммунологический журнал, 2011. Т. 5 (14), № 1. С. 39-44. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostyanko M.V. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2011, Vol. 5 (14), no. 1, pp. 39-44. (In Russ.)]
4. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянюк 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:10.15789/1563-0625-2017-5-577-584.
5. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянюк 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.)]
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. Bochkansl R., Thie M., Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *J. Steroid Biochem.*, 1989, Vol. 33, no. 3, pp. 349-355.
8. 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.
9. Chang C.F., Roberts A.J., Reeves J.J. Increased luteinizing hormone secretion and ovarian function in Heifers actively immunized against estrogen and progesterone. *J. Anim. Sci.*, 1987, Vol. 65, no. 3, pp. 771-776.
10. Dray F., Csapo A.I., Erdos T. Effects of antibodies to estradiol 17 beta and to progesterone on the placental weight and pregnancy in rats – a quantitative study. *J. Steroid Biochem.*, 1975, Vol. 6, no. 3-4, pp. 547-548.
11. 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. Fertil.*, 1980, Vol. 58, no. 1, pp. 213-218.
12. Fernandez S.V., Russo I.H., Russo J. Estradiol and its metabolites 4-hydroxyestradiol and 2-hydroxyestradiol induce mutations in human breast epithelial cells. *Int. J. Cancer.*, 2006, Vol. 118, no. 8, pp. 1862-1868.
13. French L.R., Spennetta B. Effects of antibodies to progesterone on reproduction of ewes. *Theriogenology*, 1981, Vol. 16, no. 4, pp. 407-418.
14. García-Ortega P., Scorza E. Progesterone autoimmune dermatitis with positive autologous serum skin test result. *Obstet. Gynecol.*, 2011, Vol. 117, no. 2, Pt 2, pp. 495-498.
15. Itsekson A.M., Seidman D.S., Zolti M., Alesker M., Carp H.J. Steroid hormone hypersensitivity: Clinical presentation and management. *Fertil. Steril.*, 2011, Vol. 95, no. 8, pp. 2571-2573.

16. Itsekson A.M., Seidman D.S., Zolti M., Lazarov A., Carp H.J. Recurrent pregnancy loss and inappropriate local immune response to sex hormones. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2007, Vol. 57, no. 2, pp. 160-165.
17. Kaushansky A., Bauminger S., Koch Y., Lindner H.R., Endocrine and reproductive repercussions of immunization against progesterone and oestradiol in female rats. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 1977, Vol. 84, no. 4, pp. 795-803.
18. Kim J.Y., Han W., Moon H.G., Ahn S.K., Kim J., Lee J.W., Kim M.K., Kim T., Noh D.Y. Prognostic effect of preoperative serum estradiol level in postmenopausal breast cancer. *BMC Cancer*, 2013, Vol. 13, p. 503.
19. Martin T.E., Henricks D.M., Hill J.R. Jr, Rawlings N.C. Active immunization of the cow against oestradiol-17beta. *J. Reprod. Fertil.*, 1978, Vol. 53, no. 1, pp. 173-178.
20. Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugates. *Theriogenology*, 1979, Vol. 12, no. 3, pp. 139-151.
21. Roby R.R., Richardson R.H., Vojdani A. Hormone allergy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2006, Vol. 55, no. 4, pp. 307-313.
22. 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.
23. Thomas G.B., Oldham C.M., Hoskinson R.M., Scaramuzzi R.J., Martin G.B. Effect of immunization against progesterone on oestrus, cycle length, ovulation rate, luteal regression and LH secretion in the ewe. *Aust. J. Biol. Sci.*, 1987, Vol. 40, no. 3, pp. 307-313.
24. Wotiz H.H., Scublinsky A., Walker C. Effect of estrogen antibodies on pregnancy in the rat. *Gynecol. Invest.*, 1972, Vol. 3, no. 1, pp. 124-125.

Авторы:

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

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., доцент, 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

Луценко В.А. — главный врач ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

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

Вержбицкая Н.Е. — к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Колпинский Г.И. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

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

Authors:

Glushkov A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief 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, Laboratory of Immunochemistry, 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), Associate Professor, 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

Lutsenko V.A., Main Physician, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

Verzhbitskaya N.E., PhD (Medicine), Head, Pathology Department, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Kolpinsky G.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

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

Поступила 20.02.2019
Отправлена на доработку 04.03.2019
Принята к печати 13.03.2019

Received 20.02.2019
Revision received 04.03.2019
Accepted 13.03.2019