**Резюме.**

Цель настоящей работы - исследовать взаимосвязи содержания в сыворотке крови идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу (IgA1-E2 и IgG2-E2), с генетическими полиморфизмами ферментов репарации ДНК (*hOGG1* (rs1052133); *XRCC1* (rs25489); *ERCC2* (rs13181); *APEX1* (rs1130409)) у больных раком молочной железы (РМЖ) с учётом содержания в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток.

Идиотипические и антиидиотипические антитела исследовали с помощью ELISA в сыворотке крови больных РМЖ: 360 с I стадией и 376 со II–IV стадиями. Полиморфизм локусов генов *hOGG1*:с.977C>G, p.Ser326Cys (rs1052133); *XRCC1:*c.839G>A, p.Arg280His (rs25489); *APEX1:c.*444 T>G, p.Asp148Glu (rs1130409); *ERCC2:*c.2251A>C, p.Lys751Gln (rs13181) определяли методом аллель-специфической ПЦР с использованием наборов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», г. Москва). У больных РМЖ II–IV стадией с низкими и высокими уровнями IgA1-E2 высокое содержание в опухоли Ki-67 положительных клеток (>30%) обнаруживали в 47,9% и 58,9% (р = 0,035); с низкими и высокими уровнями IgG2-E2 в 61,2% и 46,9% (р = 0,001). Высокие уровни Ki-67 в опухоли выявлялись у 55,6% больных II–IV стадиями с одновременно низкими уровнями IgA1-E2 и IgG2-E2; у 67,6% – с высокими уровнями IgA1-E2 и низкими IgG2-E2; у 43,2% – с низкими уровнями IgA1-E2 и высокими IgG2-E2; у 52,2% больных – с одновременно высокими уровнями IgA1-E2 и IgG2-E2. Таким образом, IgG2-E2 тормозили пролиферацию опухоли, а IgA1-E2 угнетали этот эффект. Не обнаружили взаимосвязи генетических полиморфизмов *hOGG1, XRCC1, ERCC2, APEX1* с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток. Высокие уровни IgA1-E2 обнаружили у 39,9% больных с CC генотипом *hOGG1* и у 47,8% с CG генотипом (р = 0,049). Высокие уровни IgG2-E2 обнаружили у 65,3% больных с CC генотипом *hOGG1* и у 53,7% с CG генотипом (р = 0,003). Высокие уровни IgG2-E2 в комбинации с низкими IgA1-E2 встречались у 40,6% больных с CC генотипом *hOGG1* и у 27,2% с CG генотипом. Остальные сочетания низких и высоких уровней IgA1-E2 и IgG2-E2 встречались чаще у больных с генотипом CG *hOGG1*. Различия между больными CC и CG генотипами *hOGG1* по удельному весу анти-пролиферативного и про-пролиферативных иммунологических фенотипов были статистически значимыми (р = 0,003).

Впервые показано, что образование антител, модулирующих пролиферативную активность опухоли, может быть связано с активностью ферментов репарации ДНК. В частности, образование антител, специфичных к E2, у больных РМЖ ассоциировано с генетическим полиморфизмом *hOGG1*. Иммуноанализ IgA1-E2 и IgG2-E2 можно использовать у больных РМЖ I стадии для оценки пролиферативной активности опухоли при дальнейшем её росте.

Antibodies specific to estradiol and genes polymorphisms of DNA-repairing enzymes in breast cancer patients

**Abstract**

The aim of this study - to investigate the associations of blood serum idiotypic and antiidiotypic antibodies specific to estradiol (IgA1-E2 and IgG2-E2) with genes polymorphisms of DNA-repairing enzymes in breast cancer patients (BCP) according to Ki-67 positive cells in tumor.

Idiotypic and antiidiotypic antibodies in the blood serum of BCP (360 at the I stage and 376 at the II–IV stages) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Prevalence of *hOGG1* (rs1052133), *XRCC1* (rs25489), *XPD* (rs13181), *APEX1* (rs1130409) were determined by allele-specific polymerase chain reaction. High levels of Ki-67 positive cells in tumors (>30%) were revealed in 47.9% and 58.9% BCP II–IV stages with low and high IgA1-E2 levels (p = 0.035); in 61.2% and 46.9% BCP II–IV stages with low and high IgG2-E2 levels (p = 0.001). High Ki-67 tumor levels were found in 55.6% BCP with low levels both IgA1-E2 and IgG2-E2; in 67.6% BCP with high IgA1-E2 levels combined with low IgG2-E2 levels; in 43.2% BCP with low IgA1-E2 levels combined with high IgG2-E2 levels; in 52.2% BCP with high both IgA1-E2 and IgG2-E2 levels. So IgG2-E2 inhibited the tumor proliferation but IgA1-E2 blocked this effect. There were no revealed any associations of *hOGG1*, *XRCC1*, *XPD*, *APEX1* genes polymorphisms with Ki-67 positive cells tumors levels. High IgA1-E2 levels were found in 39.9% BCP with CC *hOGG1* genotype and in 47.8% BCP with CG *hOGG1* genotype (p = 0.049). High IgG2-E2 levels were revealed in 65.3% and 53.7% correspondingly (p = 0.003). High IgG2-E2 levels in combination with low IgA1-E2 levels were revealed in 40.6% BCP with CC *hOGG1* and in 27.2 % BCP with CG *hOGG1* genotypes. The other combinations of low and high levels of IgA1-E2 and IgG2-E2 were found more frequent in CG *hOGG1* BCP. The differences between CC and CG *hOGG1* BCP according to prevalence of anti-proliferative and pro-proliferative immunological phenotypes were statistically significant (p = 0.003).

It was shown for the first time that the formation of antibodies that modulate the proliferative activity of a tumor may be associated with variants in the genes for DNA repair enzymes. In particular, the formation of idiotypic and antiidiotypic antibodies specific to estradiol were associated with *hOGG1* gene polymorphisms in BCP. IgA1-E2 and IgG2-E2 immunoanalysis may be used in BCP I stage for tumor proliferation prediction.