

Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Поленок Е.Г.
 Алтайский государственный медицинский университет,
 г. Барнаул, Россия,
 Институт экологии человека Сибирского отделения РАН,
 г. Кемерово, России

АНТИТЕЛА К БЕНЗО(А)ПИРЕНУ И СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Проведено определение уровней иммуноглобулинов класса А (IgA) и G (IgG) к эстрадиолу (Es), прогестерону (P) и к бензо[а]пирену (Bp) у женщин, перенесших один и более эпизодов неразвивающейся беременности, в том числе у 50 пациенток со спорадическим случаем и у 20 пациенток – с привычными репродуктивными потерями, в сравнении с 30 пациентками контрольной группы. Установлены существенные различия в уровне антител к эстрадиолу (IgA $5,27 \pm 2,87$ против $3,26 \pm 1,69$, $p = 0,001$; IgG $10,52 \pm 6,97$ против $7,08 \pm 4,06$, $p = 0,019$), прогестерону (IgA $3,13 \pm 1,49$ против $2,29 \pm 1,17$, $p = 0,012$; IgG $8,05 \pm 5,61$ против $5,48 \pm 3,65$, $p = 0,033$) и бензо[а]пирену (IgA $4,55 \pm 2,12$ против $4,44 \pm 2,06$, $p = 0,818$; IgG $11,76 \pm 6,09$ против $8,77 \pm 4,65$, $p = 0,047$) у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в сравнении с показателями женщин без репродуктивных потерь, тогда как у пациенток с привычным невынашиванием беременности показатели в сравнении с контролем были сопоставимы для антител к эстрадиолу (IgA $11,76 \pm 6,09$ против $3,26 \pm 1,69$, $p = 0,749$; IgG $8,12 \pm 6,28$ против $7,08 \pm 4,06$, $p = 0,749$), прогестерону (IgA $2,79 \pm 1,163$ против $2,29 \pm 1,17$, $p = 0,229$; IgG $2,79 \pm 1,163$ против $5,48 \pm 3,65$, $p = 0,573$) и бензо[а]пирену (IgA $4,65 \pm 2,57$ против $4,44 \pm 2,06$, $p = 0,749$; IgG $8,76 \pm 6,19$ против $8,77 \pm 4,65$, $p = 0,994$).

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность; эстрадиол; прогестерон; бензо(а)пирен; антитела

Safarova G.A., Igitova M.B., Korenovsky Y.V., Polenok E.G.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia,
 Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS, Kemerovo, Russia

ANTIBODIES TO BENZO(A)PYRENE AND STEROID HORMONES IN WOMEN WITH NON-DEVELOPING PREGNANCY

The levels of immunoglobulins of class A (IgA) and G (IgG) to estradiol (Es), progesterone (P) and benzo[a]pyrene (Bp) were determined in women who had undergone one or more episodes of non-developed pregnancy, including 50 patients with sporadic cases and 20 patients with normal reproductive losses compared to 30 patients in the control group. Significant differences were found in the level of antibodies to estradiol (IgA 5.27 ± 2.87 vs. 3.26 ± 1.69 , $p = 0.001$; IgG 10.52 ± 6.97 vs. 7.08 ± 4.06 , $p = 0.019$), progesterone (IgA 3.13 ± 1.49 vs. 2.29 ± 1.17 , $p = 0.012$; IgG 8.05 ± 5.61 vs. 5.48 ± 3.65 , $p = 0.033$) and benzo[s]pyrene (IgA 4.55 ± 2.12 vs. 4.44 ± 2.06 , $p = 0.818$; IgG 11.76 ± 6.09 vs. 8.77 ± 4.65 , $p = 0.047$) in patients with sporadic non-developed pregnancy compared to women without reproductive loss, while in patients with habitual unbearable pregnancy the values were comparable for antibodies to estradiol (IgA 11.76 ± 6.09 vs. 3.26 ± 1.69 , $p = 0.749$; IgG 8.12 ± 6.28 vs. 7.08 ± 4.06 , $p = 0.749$), progesterone (IgA 2.79 ± 1.163 vs. 2.29 ± 1.17 , $p = 0.229$; IgG 2.79 ± 1.163 vs. 5.48 ± 3.65 , $p = 0.573$) and pyrene-free (IgA 4.65 ± 2.57 vs. 4.44 ± 2.06 , $p = 0.749$; IgG 8.76 ± 6.19 vs. 8.77 ± 4.65 , $p = 0.994$).

Key words: non-developing pregnancy; estradiol; progesterone; benzo(a)pyrene; antibodies

Несмотря на сформированные научные представления об этиологии невынашивания беременности, у 50 % пациенток с неразвивающейся беременностью (Нрб) причину данного осложнения установить не удается. Известно, что определенное влияние на репродуктивную функцию женского организма оказывают образ жизни, профессиональные условия и экологические факторы [10]. Отмечено, что неразвивающаяся беременность чаще наблюдается у курящих женщин [7]. Основным мутагеном табачного дыма является бензо[а]пирен

(Bp) — гормоноподобный ксенобиотик, который является не только канцерогеном, но и мощным трансплацентарным мутагеном [4]. Данный ксенобиотик влияет на экспрессию рецепторов к гормонам, приводит к изменениям в эндометрии, оказывает токсическое действие в различных тканях, ингибирует пролиферацию трофобластических клеток [2].

Несмотря на то, что табачный дым является основным источником бензо[а]пирена, существуют и другие его источники: некоторые виды пищевых продуктов (копченые продукты, масла и жиры),

Корреспонденцию адресовать:

САФАРОВА Гулай Агамуса кызы,
 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
 ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
 E-mail: giulai@yandex.ru

Информация для цитирования:

Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Поленок Е.Г.
 Антитела к бензо(а)пирену и стероидным гормонам у женщин с
 неразвивающейся беременностью // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020.
 №2(81). С. 44-47.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10021

выхлопные газы, продукты сжигания древесины, угля и биомасс [6, 7]. Определение антител к ксенобиотикам окружающей среды представляет особый интерес, поскольку сходство структуры и характера метаболизма бензо[а]пирена и стероидных гормонов позволяет предположить и сходство механизмов образования антител к этим веществам, и возможное их участие в возникновении репродуктивных нарушений [6].

Влияние антител к бензо[а]пирену на содержание стероидных гормонов опосредовано взаимодействием иммунных реакций на низкомолекулярные ксено- и эндобиотики схожей химической структуры [9]. Однако исследований влияния данного фактора у пациенток с неразвивающейся беременностью не проводилось.

Цель исследования — определить уровень иммуноглобулинов классов А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену в сыворотке крови женщин, перенесших один и более эпизодов неразвивающейся беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 100 женщин вне беременности в возрасте от 19 до 44 лет, в том числе 70 пациенток с неразвивающейся беременностью, зарегистрированной в течение последнего календарного года (I группа), и 30 женщин контрольной группы (II группа), у которых в анамнезе имели место срочные роды и не было случаев самопроизвольного прерывания беременности. Средний возраст беременных I группы составил $31,6 \pm 6,1$ лет, II группы — $30,8 \pm 8,3$ лет ($p = 0,632$). Роды в анамнезе имели место у 44 женщин I группы (62,9 %) и у всех пациенток II группы (100 %, $p = 0,0003$). Анамнез, отягощенный искусственными абортми, имели 11 пациенток I группы (15,7 %) и 11 женщин II группы (36,7 %, $p = 0,039$). При анализе гинекологического анамнеза установлена идентичная частота хронических инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий в группах сравнения (12,9 % и 10,0 % соответственно, $p = 0,942$) и высокий удельный вес гормонально-зависимых заболеваний у женщин I группы (миомы матки, эндометриоза, нарушений менструальной функции), которые зарегистрированы у 21 пациентки (30,0 %, во II группе — у двух женщин, что составляет 6,7 %, $p = 0,023$).

Анализ соматической отягощенности показал практически одинаковый удельный вес хронической артериальной гипертензии (4,3 % и 3,3 %, $p = 0,747$),

заболеваний щитовидной железы (10,0 % и 6,7 %, $p = 0,883$), а также хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (10,0 % и 10,0 %, $p = 0,716$), тогда как у женщин с неразвивающейся беременностью чаще регистрировались избыточная масса тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) и ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$): 34,3 % и 10,0 % ($p = 0,024$). Хронической никотиновой зависимостью страдали 3 пациентки I группы (4,3 %) и одна женщина II группы (3,3 %, $p = 0,747$).

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 женщины дали информированное согласие на проведение обследования. Всем пациенткам было проведено комплексное исследование антител классов А и G (IgA, IgG) к бензо[а]пирену, эстрадиолу (ЕЗ) и прогестерону (Р) с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа согласно методике, разработанной в ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово [10]. Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово.

Результаты исследования представлены в условных единицах (УЕ). Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MedCalc 9.1.0.1. Результаты работы представлены в виде значений M (средняя арифметическая величина) $\pm \sigma$ (среднее квадратичное отклонение). Критический уровень значимости различий (p) определяли как $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели концентрации антител классов А и G к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону представлены в таблице 1.

Из представленных данных видно, что у женщин с неразвивающейся беременностью концентрация иммуноглобулинов класса А к эстрадиолу и прогестерону была существенно выше, чем в группе контроля. Данная закономерность прослеживается и относительно уровня антител IgG к эстрадиолу. В то же время, при анализе уровня антител к бензо[а]пирену (IgA и IgG) статистически значимых различий между группами выявлено не было при наличии

Сведения об авторах:

САФАРОВА Гуляй Агамуса кызы, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: giulai@yandex.ru

ИГИТОВА Марина Борисовна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: igitova-2011@mail.ru

КОРЕНОВСКИЙ Юрий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: timidin@gmail.com

ПОЛЕНКО Елена Геннадьевна, канд. фарм. наук, зав. лабораторией иммунохимии, ФГБНУ Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: egpolenok@mail.ru

Таблица 1

Концентрация антител к бензо[а]пирену (Вр), эстрадиолу (Е3) и прогестерону (Р) при неразвивающейся беременности ($M \pm \sigma$), УЕ

Table 1

The concentration of antibodies to benzo [a] pyrene (BP), estradiol (E3) and progesterone (P) in non-developing pregnancy ($M \pm \sigma$), UE

Показатель	Группа женщин с неразвивающейся беременностью	Контрольная группа	P
IgA-Bp	4,58 $\pm$ 2,24	4,44 $\pm$ 2,06	0,771
IgA-Es	5,05 $\pm$ 3,31	3,26 $\pm$ 1,69	0,008
IgA-P	3,03 $\pm$ 1,52	2,29 $\pm$ 1,17	0,023
IgG-Bp	10,93 $\pm$ 6,21	8,77 $\pm$ 4,65	0,141
IgG-Es	9,83 $\pm$ 6,83	7,08 $\pm$ 4,06	0,049
IgG-P	7,51 $\pm$ 5,39	5,48 $\pm$ 3,65	0,071

тенденции к увеличению показателей у женщин с неразвивающейся беременностью.

Учитывая существенные различия в причинах спорадического и привычного невынашивания беременности [3], I-я группа женщин была разделена на две подгруппы в зависимости от количества случаев неразвивающейся беременности в анамнезе: у 50 пациенток наблюдался один эпизод неразвивающейся беременности, у 20 женщин — два случая и более. Исследуемые показатели в зависимости от количества случаев неразвивающейся беременности представлены в таблице 2.

Из представленных данных видно, что в группе женщин со спорадическим случаем Нрб выявлены

наиболее высокие значения концентрации антител к эстрадиолу и прогестерону, достоверно превышающие показатели контрольной группы. В то же время, существенных различий в концентрации антител к гормонам у пациенток с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности и женщин группы контроля установлено не было.

При анализе концентрации антител к бензо[а]пирену выявлено достоверное увеличение показателей IgG в группе пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности в сравнении с контрольной группой ($p = 0,047$) и тенденция к увеличению показателя в сравнении с группой

Таблица 2

Концентрация антител к бензо[а]пирену (Вр), эстрадиолу (Е3) и прогестерону (Р) при привычном и спорадическом невынашивании беременности ($M \pm \sigma$), УЕ

Table 2

The concentration of antibodies to benzo [a] pyrene (BP), estradiol (E3) and progesterone (P) with habitual and sporadic miscarriage ($M \pm \sigma$), PU

Показатель	Группа женщин с неразвивающейся беременностью		Контрольная группа	P
	Спорадический случай	Привычное невынашивание		
IgA-Bp	4,55 $\pm$ 2,12	4,65 $\pm$ 2,57	4,44 $\pm$ 2,06	$P_{nc} = 0,868$, $P_{pk} = 0,749$, $P_{sk} = 0,818$
IgA-Es	5,27 $\pm$ 2,87	4,50 $\pm$ 4,25	3,26 $\pm$ 1,69	$P_{nc} = 0,383$, $P_{pk} = 0,169$, $P_{sk} = 0,001$
IgA-P	3,13 $\pm$ 1,49	2,79 $\pm$ 1,163	2,29 $\pm$ 1,17	$P_{nc} = 0,391$, $P_{pk} = 0,229$, $P_{sk} = 0,012$
IgG-Bp	11,76 $\pm$ 6,09	8,76 $\pm$ 6,19	8,77 $\pm$ 4,65	$P_{nc} = 0,091$, $P_{pk} = 0,994$, $P_{sk} = 0,047$
IgG-Es	10,52 $\pm$ 6,97	8,12 $\pm$ 6,28	7,08 $\pm$ 4,06	$P_{nc} = 0,186$, $P_{pk} = 0,494$, $P_{sk} = 0,019$
IgG-P	8,05 $\pm$ 5,61	6,16 $\pm$ 4,69	5,48 $\pm$ 3,65	$P_{nc} = 0,189$, $P_{pk} = 0,573$, $P_{sk} = 0,033$

Примечание: достоверность различий: P_{nc} — между группами привычного и спорадического невынашивания; P_{pk} — между группой привычного невынашивания и контрольной группой; P_{sk} — между группой спорадического невынашивания и контрольной группой.

Note: significance of differences: P_{ps} — between groups of habitual and sporadic miscarriage; P_{pc} — between the group of habitual miscarriage and the control group; P_{sk} — between the group of sporadic miscarriage and the control group.

Information about authors

SAFAROVA Gulay Agamusa kyzy, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: giulai@yandex.ru

IGITOVA Marina Borisovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: igitova-2011@mail.ru

KORENOVSKY Yuri Vladimirovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of general and biological chemistry, clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: timidin@gmail.com

POLENOK Elena Gennadievna, candidate of pharmacological sciences, head of the laboratory of immunochemistry, Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: egpolenok@mail.ru

привычного невынашивания ($p = 0,091$). Существенных различий уровня IgG к ксенобиотикам между группой с привычными репродуктивными потерями и контрольной группой не установлено ($p = 0,994$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наиболее существенных различиях в уровне антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в сравнении с показателями женщин без репродуктивных потерь, тогда как у пациенток с привычным невынашиванием беременности показатели в сравнении с контролем были сопоставимы.

ВЫВОД

В рамках нашего исследования был выявлен аспект патогенеза спорадических случаев неразвивающейся беременности в виде иммунных реакций на эндо- и ксенобиотики, что обусловлено, вероятно, влиянием факторов внешней среды.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Glushkov AN, Kostjanko MV, Chernov SV, Vasilchenko IL. Synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbon-protein conjugates for preparation and immunoassay of antibodies. *Russian immunological journal*. 2002; 7(1): 42-46.
2. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J. Intern. Med.* 2013; 4(2): 627-635.
3. Gladkova KA, Menzhinskaya IV, Sukhikh GT, Sidel'nikova VM. The role of progesterone sensitization in primary miscarriage pregnancy. *Problems of reproduction*. 2007; 6: 95-98. Russian (Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Роль сенсибилизации к прогестерону в клинике первичного невынашивания беременности // Проблемы репродукции. 2007. № 6. С. 95-98.)
4. Glushkov AN, Krasilnikova KS, Polenok EG, Kostyanko MV. Influence of antibodies to low-molecular xeno- and endobiotics on estradiol and progesterone maintenance in blood serum of pregnant women. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 16(5-2): 682-686. Russian (Глушков А.Н., Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Костянко М.В. Влияние антител к низкомолекулярным ксено- и эндобактериальным на содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови беременных женщин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2014. Т. 16, № 5-2. С. 682-686.)
5. Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I. et al. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. *Russian immunological journal*. 2011; 5(14) (1): 39-44. Russian (Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И. и др. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови углеперерабатывающего предприятия // Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5(14), № 1. С. 39-44.)
6. Elizarova NN, Artimuk NV, Polenok EG, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Grishkevich EV. Limited meanings of antibodies to estradiol, progesterone and benzo[a]pyrene as a risk factor for premature rupture of membranes in women with preterm pregnancy. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2016; 4(67): 23-27. Russian (Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. № 4(67). С. 23-27.)
7. Kotikova IV, Nikiforovskii NK, Pokusaeva VN, Bedenkova GA. The course of pregnancy in smoking patients. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2010; 10(1): 46-50. Russian (Котикова И.В., Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Беденкова Г.А. Особенности течения беременности у курящих пациенток // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 10, № 1. С. 46-50.)
8. Krasilnikova A.K., Malyshkina A.I., Antsiferova Yu.S. The possibility of the using of immunological parameters for prognosis of efficacy of treatment of infertility in women with mild endometriosis. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2011; 2-1(35): 156-157. Russian (Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Костянко М.В., Равинг Л.С. и др. Антитела к ксено- и эндобактериальным в диагностике врождённых пороков развития плода // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2-1(35). С. 156-157.)
9. Menzhinskaya IV, Gladkova KA, Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Antiprogestosterone antibodies in clinic of habitual loss of pregnancy. *Immunology*. 2008; 29(1): 34-37. Russian (Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Антипрогестероновые антитела в клинике первичных потерь беременности // Иммунология. 2008. Т. 29, № 1. С. 34-37.)
10. Polenok EG, Anosova TP, Anosov MP, Kostyanko MV, Glushkov AN. Antibodies to xeno- and endobiotics at the women with recurrent pregnancy loss. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2009; 11(5(2)): 475-477. Russian (Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Костянко М.В., Глушков А.Н. Антитела к ксено- и эндобактериальным у женщин с привычным невынашиванием беременности // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009. Т. 11, № 5(2). С. 475-477.)