

АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ ЭСТРАДИОЛА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ α И β У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глушков А.Н.¹, Поленок Е.Г.¹, Гордеева Л.А.¹, Мун С.А.¹,
Антонов А.В.², Байрамов П.В.², Вержбицкая Н.Е.²,
Колпинский Г.И.^{3, 4}, Вафин И.А.⁵

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

² ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

⁴ ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр имени И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия

⁵ ГКУЗ «Кузбасский центр крови», г. Кемерово, Россия

Резюме. Идентификация маркеров риска возникновения ER⁺/PR⁺ рака молочной железы (РМЖ) и конверсии ER⁺/PR⁺ опухолей в ER⁻/PR⁻ необходима для повышения эффективности профилактики и лечения РМЖ селективными модуляторами ER. Цель исследования — выявить предполагаемые ассоциации полиморфизма генов *ESR1* rs2234693 и *ESR2* rs4986938, а также антиидиотипических антител к эстрадиолу (IgG₂-E2) с риском возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ и конверсией ER⁺/PR⁺ опухолей в ER⁻/PR⁻; установить, имеются ли взаимосвязи между генетическими вариантами *ESR* и IgG₂-E2 у здоровых женщин и больных РМЖ. Полиморфные локусы в генах *ESR1* rs2234693 и *ESR2* rs4986938 исследовали с помощью ПЦР в реальном времени у 370 здоровых женщин и 1169 больных РМЖ. ER и PR в ткани опухоли определяли стандартным иммуногистохимическим методом. Сывороточные IgG₂-E2 исследовали с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа. Генотипы TT, TC и CC гена *ESR1* rs2234693 встречались с одинаковой частотой у здоровых женщин и больных РМЖ I стадии. Генотип GG гена *ESR2* обнаруживали реже, а генотип AA *ESR2* чаще у больных РМЖ I стадии с ER⁺/PR⁺ опухолями, чем у здоровых женщин (44,0% и 14,2% против 52,7% и 8,4% соответственно, $p = 0,005$). Низкие уровни IgG₂-E2 встречались реже, а высокие — чаще у больных РМЖ I стадии с ER⁺/PR⁺ опухолями, чем у здоровых (39,8% и 60,2% против 58,0% и 42,0% соот-

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

Stella A. Mun
Institute of Human Ecology, Federal Research Center
of Coal and Coal Chemistry
10 Leningradsky Ave
Kemerovo
650065 Russian Federation
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,
А.В. Антонов, П.В. Байрамов, Н.Е. Вержбицкая,
Г.И. Колпинский, И.А. Вафин «Антиидиотипические
антитела против эстрадиола и генетический
полиморфизм эстрогеновых рецепторов α и β у
больных раком молочной железы» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 1. С. 159-168.
doi: 10.15789/1563-0625-AIA-2598

© Глушков А.Н. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, S.A. Mun,
A.V. Antonov, P.V. Bayramov, N.E. Verzhbitskaya,
G.I. Kolpinskiy, I.A. Vafin "Antiidiotypic antibodies to estradiol
and gene polymorphisms of α and β estrogenic receptors in
breast cancer patients", *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 159-168.
doi: 10.15789/1563-0625-AIA-2598

© Glushkov A.N. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-AIA-2598

ветственно, $p = 0,0002$). Снижение удельного веса ER^+/PR^+ опухолей и повышение удельного веса ER^-/PR^- опухолей у больных РМЖ II-IV стадий по сравнению с больными РМЖ I стадии (58,9% и 23,1% против 71,7% и 13,9% соответственно, $p = 0,006$) имело место только у гетерозигот TC *ESR1*. Аналогичная конверсия ER^+/PR^+ опухолей в ER^-/PR^- наблюдалась у гомозигот GG *ESR2* ($p = 0,004$). Такие же изменения при росте РМЖ имели место у больных с высокими уровнями IgG₂-E2 (57,6% и 25,0% против 74,7% и 11,3% соответственно, $p < 0,0001$). Высокие и низкие уровни IgG₂-E2 встречались с одинаковой частотой при любом генотипе генов *ESR1* и *ESR2* у здоровых женщин и больных РМЖ. Полиморфизм генов *ESR1-2* и уровни сывороточных IgG₂-E2 могут быть использованы как независимые маркеры риска возникновения ER^+/PR^+ РМЖ и конверсии ER^+/PR^+ опухолей в ER^-/PR^- при прогрессии РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, стероидные рецепторы, антиидиотипические антитела, эстрадиол

ANTIIDIOTYPIC ANTIBODIES TO ESTRADIOL AND GENE POLYMORPHISMS OF α AND β ESTROGENIC RECEPTORS IN BREAST CANCER PATIENTS

Glushkov A.N.^a, Polenok E.G.^a, Gordeeva L.A.^a, Mun S.A.^a,
Antonov A.V.^b, Bayramov P.V.^b, Verzhbitskaya N.E.^b, Kolpinskiy G.I.^{c, d},
Vafin I.A.^e

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

^b Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

^e Kuzbass Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Markers for identification of ER^+/PR^+ breast cancer (BC) risks and conversion of ER^+/PR^+ to ER^-/PR^- tumors are necessary for effective prevention and therapy of BC by the selective ER modifying drugs. Our purpose was to reveal the suggested associations of gene polymorphisms of *ESR1* and *ESR2* and antiidiotypic antibodies to estradiol (IgG₂-E2) with ER^+/PR^+ BC risk, and conversion of ER^+/PR^+ to ER^-/PR^- tumors and to study interrelations between gene variants of *ESR* and IgG₂-E2 in healthy women and BC patients. Polymorphic loci of *ESR1* (rs2234693) and *ESR2* (rs4986938) were studied by the real-time PCR in 370 healthy women and 1169 BC patients. ER and PR in the tumor tissues were detected by standard immunohistochemical techniques. Serum IgG₂-E2 were studied using non-competitive enzyme immunoassay. TT, TC and CC genotypes of *ESR1* were revealed at the equal frequency in healthy women and stage I BC patients. GG homozygotes of *ESR2* were detected rarely, but AA were more frequent in BC patients with ER^+/PR^+ tumors (stage I) than in healthy women (44.0% and 14.2% vs 52.7% and 8.4%, respectively; $p = 0.005$). Low levels of IgG₂-ES were revealed more rarely but high levels were detected more frequently in BC patients with ER^+/PR^+ tumors (stage I) than in healthy persons (39.8% vs 60.2%, and 58.0% vs 42.0%, respectively; $p = 0.0002$). Decreasing proportion of ER^+/PR^+ tumors and corresponding increase of ER^-/PR^- tumors from stage I to II–IV (71.7% to 58.9% and 13.9% to 23.1%; $p = 0.006$) were revealed only for the TC heterozygotes of *ESR1*. The same conversion of ER^+/PR^+ tumors to ER^-/PR^- was detected for the GG homozygotes of *ESR2* ($p = 0.004$). A similar ER/PR changes were revealed in BC patients with high IgG₂-E2 levels (74.7% to 57.6% and 11.3%, to 25.0%, respectively, $p < 0.0001$). High and low IgG₂-E2 levels showed similar frequency at any genotypes of *ESR1* and *ESR2*, either among healthy women, or in BC patients. *ESR1-2* gene polymorphisms and serum IgG₂-E2 levels may be used as independent markers for prediction of ER^+/PR^+ breast cancer, and for assessment of ER^+/PR^+ to ER^-/PR^- tumor conversion during BC progression.

Keywords: breast cancer, steroid receptors, antiidiotypic antibodies, estradiol

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН (гос. задание АААА-А21-121011590009-9).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин в России и за рубежом [2, 14]. В комплексном лечении РМЖ широко применяются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен и др. Обсуждаются и перспективы их использования для профилактики РМЖ [10, 13, 15]. Считается, что эффективность этих препаратов и благоприятный исход терапии и профилактики РМЖ определяется наличием в опухоли рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER и PR). Между тем у некоторых больных РМЖ стероидные рецепторы могут отсутствовать в опухоли уже при I стадии, а при последующих стадиях удельный вес рецептор-негативных опухолей возрастает [8]. Конверсия рецептор-положительных первичных опухолей в рецептор-отрицательные метастазы рассматривается как один из механизмов опухолевой прогрессии [3].

Поэтому поиск информативных маркеров риска возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ у здоровых женщин и конверсии ER⁺/PR⁺ опухолей в ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ у больных РМЖ является актуальной практической задачей. В связи с этим, особый интерес представляют исследования полиморфных вариантов генов ER α и β (*ESR1* и *ESR2*), поскольку показаны их ассоциации с риском возникновения РМЖ [4, 6, 9, 16]. Однако при этом осталось неизвестным, связаны ли эти генетические полиморфизмы с возникновением именно ER⁺/PR⁺ РМЖ и с конверсией ER⁺/PR⁺ опухолей в ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻.

В нашем предварительном исследовании обнаружено, что высокие уровни сывороточных антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу (IgG₂-E2), способных связываться с мембранным ER, встречаются чаще у больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами, и у больных РМЖ с ER⁺/PR⁺ опухолями по сравнению с больными РМЖ ER⁻/PR⁻ опухолями [1]. Поскольку анти-ER антитела, выделенные из сыворотки крови больных РМЖ, способны распознавать поверхностные ER и индуцировать пролиферацию ER⁺ MCF-7 клеток молочной железы *in vitro* [12], можно предположить, что обнаруженные нами IgG₂-E2 тоже стимулируют пролиферацию ER⁺ нормальных и опухолевых клеток молочной железы и таким образом участвуют в конверсии ER⁺/PR⁺ опухолей в ER⁻/PR⁻. Однако ассоциации IgG₂-E2 с конверсией стероидных рецепторов при росте РМЖ остались неизучен-

ными. Не был выполнен и анализ взаимосвязей генетических полиморфизмов *ESR1* и *ESR2* с образованием IgG₂-E2 у здоровых женщин и больных РМЖ.

Цель исследования — выявить предполагаемые ассоциации IgG₂-E2 и генетических полиморфизмов *ESR1* и *ESR2* с риском возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ и с конверсией ER⁺/PR⁺ опухолей в ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻, установить, имеются ли взаимосвязи между генетическими вариантами *ESR1-2* и IgG₂-E2 у здоровых женщин и больных РМЖ.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 1539 женщин в постменопаузе. В исследуемую группу вошли 1169 женщин с диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы», все женщины поступили на лечение в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Согласно TNM классификации, I стадию РМЖ выявили у 40,2% женщин, II стадию — у 41,7% женщин, III+IV стадии — у 18,1% женщин. Наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли (ER⁺/-, PR⁺/-) у больных РМЖ определяли иммуногистохимически по стандартной методике в патологоанатомическом отделении. У больных I стадией РМЖ ER⁺/PR⁺ опухоли обнаружены в 69,1%; ER⁺/PR⁻ в 15,5%; ER⁻/PR⁻ в 15,3% случаев. У больных II-IV стадиями, соответственно, в 58,5%; 17,0% и 24,5% случаев. Медиана возраста всех женщин с РМЖ составила 63 года (интерквартильный размах 58-69).

В группу сравнения были включены 370 условно здоровых женщин в постменопаузе без патологии молочной железы. Медиана возраста в этой группе составила 57 лет (интерквартильный размах 53-61).

Венозную кровь у обследуемых женщин забирали согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией (редакция 2013 г.) и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Информированное письменное согласие было получено от всех участниц исследования.

Антиидиотипические антитела IgG₂-E2 определяли на коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» («Иммунотех», Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 в качестве антигена согласно методике [1]. Уровни IgG₂-E2 выражали в относительных единицах и рассчитывали по отношению связывания сывороточных антител с иммобилизованными на пластике антителами против E2 (за вычетом фоновое связывания с

отрицательным контролем) к отрицательному контролю.

Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью метода фенол – хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при -20°C .

Генотипирование однонуклеотидных замен rs2234693 *ESR1* и rs4986938 *ESR2* выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация ($96^{\circ}\text{C} - 3$ мин); затем 50 циклов, включающих денатурацию при $96^{\circ}\text{C} - 8$ с, отжиг праймеров при $58^{\circ}\text{C} - 40$ с и последующую элонгацию при $72^{\circ}\text{C} - 8$ с. Общий объем реакционной смеси был 20 мкл. Смесь содержала: 65 мМ Трис- HCl (pH 8,9), 24 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 3,0 мМ MgCl_2 , 0,05% Tween 20, 0,2 мМ dNTP, 20-100 нг ДНК; 300 мМ каждого праймера (прямой: 5'-cagggttatgtggaatgac-3' и обратный: 5'-accaatgctcatcccaactc-3' для rs2234693 *ESR1*; прямой: 5'-cacagtctcagtgcgcct-3' и обратный: 5'-cccaggctcctgacacact-3' для rs4986938 *ESR2*); 100-200 мМ TaqMan-зондов (для rs2234693 *ESR1*: 5'-Fam-agcataaaacagctgggacat-BHQ-3' и 5'-Hex-agcataaaacggctgggacat-BHQ-3'; для rs4986938 *ESR2*: 5'-Fam-cttcagctgtgacactctgt-BHQ-3' и 5'-Hex-cttcagctgtgacactct-BHQ-3'); 0,5 единиц активности термостабильной Taq-полимеразы. Амплификацию проводили с помощью термоциклера CFX-96 (Bio-Rad, США).

Для статистической обработки экспериментальных данных использовали Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятор <https://www.snpstats.net/start.htm>. Соответствие частот генотипов изучаемых генов равновесию Харди-Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Тип распределения качественных признаков оценивали с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, в дальнейшем использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса (Yates) на непрерывность вариации для выявления различий между исследуемыми группами. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Пороговые значения уровней антител (cut-off) были рассчитаны с помощью ROC-анализа [7]. Ассоциации антиидиотипических антител $\text{IgG}_2\text{-E2}$ и генетических полиморфизмов *ESR1* и *ESR2* с РМЖ оценивали с помощью показателя отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95%-ном уровне значимости. В качестве базовой модели использовали аддитивную модель наследования признака.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследовали предполагаемые ассоциации $\text{IgG}_2\text{-E2}$ и генетических полиморфизмов *ESR1* и *ESR2* с риском возникновения РМЖ, учитывая статус стероидных рецепторов опухоли.

Выявлены статистически значимые различия между здоровыми женщинами и больными РМЖ I стадии с ER^+/PR^+ опухолями по содержанию в сыворотке крови $\text{IgG}_2\text{-E2}$ (табл. 1). Пороговым уровнем исследованных антител, по которому эти группы имели наибольшее различие (cut-off), оказался $\text{IgG}_2\text{-E2} = 3,5$. Низкие уровни $\text{IgG}_2\text{-E2} \leq 3,5$ встречались у больных реже (39,8%), а высокие $\text{IgG}_2\text{-E2} > 3,5$ – чаще (60,2%), чем у здоровых (58,0% и 42,0% соответственно, $p = 0,0002$). В аналогичном сравнении больных РМЖ I стадии с ER^+/PR^- и ER^-/PR^- опухолями со здоровыми женщинами не было значимых различий ($p = 0,782$ и $p = 0,686$ соответственно). Таким образом, высокие уровни $\text{IgG}_2\text{-E2}$ оказались маркером высокого риска возникновения только ER^+/PR^+ РМЖ.

Сравнительный анализ полиморфизма генов *ESR1-2* у здоровых женщин и больных РМЖ I стадии с учетом статуса стероидных рецепторов опухоли в аддитивной модели наследования показал следующее (табл. 2). Исследованные группы не имели статистически значимых различий по удельному весу отдельных генотипов и аллелей гена *ESR1* rs2234693. Искомые различия обнаружены между здоровыми женщинами и больными РМЖ I стадии с ER^+/PR^+ опухолями по распределению вариантов гена *ESR2* (rs4986938) с высоким уровнем статистической значимости ($p = 0,005$). Маркером риска возникновения ER^+/PR^+ РМЖ (OR = 1,4) оказался аллель +1730A. У больных с ER^+/PR^+ опухолями он обнаружен в 35,1%, а у здоровых женщин – в 27,8%, в то время как +1730G-аллель обнаружен в 64,9% и 72,2% соответственно. Больные с опухолями ER^+/PR^- и ER^-/PR^- не отличались от здоровых женщин по удельному весу отдельных генотипов и аллелей гена *ESR2* ($p = 0,335$ и $p = 0,162$ соответственно).

На втором этапе исследовали предполагаемые ассоциации $\text{IgG}_2\text{-E2}$ и генетических полиморфизмов *ESR1* и *ESR2* с конверсией ER^+/PR^+ опухолей в ER^-/PR^- при прогрессии РМЖ. Учитывая относительно небольшое количество женщин III+IV стадией заболевания (18,1%), объединили пациенток II и III+IV стадиями РМЖ в отдельную подгруппу для сопоставления с больными начальной стадией прогрессии опухоли.

Анализ особенностей статуса стероидных рецепторов опухоли у больных РМЖ I и II-IV стадии без учета полиморфизма генов *ESR1-2* и пер-

ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) I СТАДИИ С НИЗКИМИ ($\leq$) И ВЫСОКИМИ ($>$) УРОВНЯМИ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К ЭСТРАДИОЛУ (IgG₂-E2), С УЧЕТОМ СТАТУСА СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛИ

TABLE 1. CASES (n) AND FREQUENCY (%) OF HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS (BCP) I STAGE WITH LOW ($\leq$) AND HIGH ($>$) LEVELS OF ANTIIDIDIOTYPIC ANTIBODIES, SPECIFIC TO ESTRADIOL (IgG₂-E2), ACCORDING TO TUMOR STEROID RECEPTORS STATUS

Антитела Antibodies	Здоровые женщины Healthy women (n = 181)	Больные РМЖ I стадии BCP I stage (n = 397)					
		ER ⁺ /PR ⁺ (n = 274)		ER ⁺ /PR ⁻ (n = 69)		ER ⁻ /PR ⁻ (n = 54)	
		n/%	p-value OR (95% CI)	n/%	p-value OR (95% CI)	n/%	p-value OR (95% CI)
IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	105/58,0	109/39,8	0,0002 0,5 (0,3-0,7)	38/55,1	0,782 0,5 (0,5-1,6)	29/53,7	0,686 0,8 (0,5-1,5)
IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	76/42,0	165/60,2	0,0002 2,1 (1,4-3,1)	31/44,9	0,782 1,1 (0,6-2,0)	25/46,3	0,686 1,2 (0,6-2,2)

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ ESR1 (rs2234693) И ESR2 (rs4986938) У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) I СТАДИИ С УЧЕТОМ СТАТУСА СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛИ

TABLE 2. CASES (n) AND FREQUENCY (%) OF GENES ESR1 (rs2234693) AND ESR2 (rs4986938) POLYMORPHIC LOCI IN HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS (BCP) I STAGE ACCORDING TO TUMOR STEROID RECEPTORS STATUS

Полиморфный локус ESR Polymorphic locus ESR	Здоровые женщины Healthy women (n = 370)	Больные РМЖ I стадии BCP I stage (n = 470)					
		ER ⁺ /PR ⁺ (n = 325)		ER ⁺ /PR ⁻ (n = 73)		ER ⁻ /PR ⁻ (n = 72)	
		n/%	p-value OR (95% CI)	n/%	p-value OR (95% CI)	n/%	p-value OR (95% CI)
ESR1 rs2234693							
TT	102/27,6	91/28,0		23/31,5		22/30,6	
TC	183/49,5	160/49,2		32/43,8		31/43,1	
CC	85/22,9	74/22,8	0,948	18/24,7	0,874	19/26,4	0,965
T	387/52,3	342/52,6	1,0 (0,8-1,3)	78/53,4	1,0 (0,7-1,5)	75/52,1	1,0 (0,7-1,4)
C	353/47,7	308/47,4	1,0 (0,8-1,2)	68/46,6	1,0 (0,7-1,4)	69/47,9	1,0 (0,7-1,4)
HWE	0,92	0,82		0,35		0,24	
ESR2 rs4986938							
GG	195/52,7	143/44,0		33/45,2		32/44,4	
GA	144/38,9	136/41,8		33/45,2		31/43,1	
AA	31/8,4	46/14,2	0,005	7/9,6	0,335	9/12,5	0,162
G	534/72,2	422/64,9	0,7 (0,6-0,9)	99/67,8	0,8 (0,6-1,2)	95/66,0	0,7 (0,5-1,1)
A	206/27,8	228/35,1	1,4 (1,1-1,7)	47/32,2	1,2 (0,8-1,8)	49/34,0	1,3 (0,9-2,0)
HWE	0,52	0,14		1,0		0,79	

сональных уровней IgG₂-E2 показал следующее. Удельный вес ER⁺/PR⁺ опухолей у больных РМЖ II-IV стадий был меньше (58,5%), чем у больных I стадии заболевания (69,1%). Соответственно, удельный вес ER⁻/PR⁻ опухолей у больных РМЖ

II-IV стадий был выше (24,5% против 15,3%). Частота ER⁺/PR⁻ опухолей в данном сравнении была примерно одинаковой (17,0% и 15,5% соответственно). Обнаруженные различия были статистически достоверными (p < 0,0001).

ТАБЛИЦА 3. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) I СТАДИИ И II-IV СТАДИЙ С НИЗКИМИ ($\leq$) И ВЫСОКИМИ ($>$) УРОВНЯМИ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К ЭСТРАДИОЛУ (IgG₂-E2), С УЧЕТОМ СТАТУСА СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛИ

TABLE 3. CASES (n) AND FREQUENCY (%) OF BREAST CANCER PATIENTS (BCP) I STAGE AND II-IV STAGES WITH LOW ($\leq$) AND HIGH ($>$) LEVELS OF ANTIIDIOTYPIC ANTIBODIES, SPECIFIC TO ESTRADIOL (IgG₂-E2), ACCORDING TO TUMOR STEROID RECEPTORS STATUS

Антитела Antibodies	Больные РМЖ I стадии BCP I stage (n = 397)			Больные РМЖ II-IV стадии BCP II-IV stages (n = 556)			χ^2 , (p) df = 2
	ER ⁺ /PR ⁺	ER ⁺ /PR ⁻	ER ⁻ /PR ⁻	ER ⁺ /PR ⁺	ER ⁺ /PR ⁻	ER ⁻ /PR ⁻	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	109/61,9	38/21,6	29/16,5	141/56,0	44/17,5	67/26,6	6,3 (0,040)
IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	165/74,7	31/14,0	25/11,3	175/57,6	53/17,4	76/25,0	19,2 (< 0,0001)
χ^2 , (p) df = 2	7,4 (0,025)			0,19 (0,906)			

Результаты анализа стероидных рецепторов опухоли у больных РМЖ с различными уровнями IgG₂-E2 представлены в таблице 3. У больных с низкими уровнями IgG₂-E2 $\leq$ 3,5 различия по удельному весу ER⁺/PR⁺, ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ опухолей между I и II-IV стадиями были статистически мало значимыми (p = 0,040). Напротив, при высоких уровнях IgG₂-E2 $>$ 3,5 ER⁺/PR⁺ опухоли при I стадии встречались чаще, чем при II-IV стадиях (74,7% против 57,6%), а ER⁻/PR⁻, соответственно, реже (11,3% против 25,0%, p < 0,0001). Кроме того, у больных РМЖ I стадии с высоким уровнем IgG₂-E2 $>$ 3,5 ER⁺/PR⁺ опухоли встречались чаще (74,7%), а ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ опухоли реже (14,0% и 11,3%), чем у больных с низкими уровнями IgG₂-E2 $\leq$ 3,5 (61,0%, 21,6% и 16,5% соответственно, p = 0,025).

Далее исследовали наличие стероидных рецепторов в ткани опухоли с учетом полиморфизма генов *ESR1-2* (табл. 4). Выяснилось, что низкий удельный вес ER⁺/PR⁺ опухолей и высокий удельный вес ER⁻/PR⁻ опухолей у больных РМЖ II-IV стадий по сравнению с больными РМЖ I стадии имел место только при генотипах ТТ и ТС гена *ESR1* (p = 0,022 и p = 0,006 соответственно). При генотипе СС *ESR1* разница между больными I и II-IV стадий заболевания по статусу стероидных рецепторов отсутствовала (p = 0,481). Наиболее статистически значимые различия между больными I и II-IV стадиями РМЖ по статусу стероидных рецепторов оказались у носителей аллеля -397Т гена *ESR1* (p < 0,0001). У носителей аллеля -397С различия были менее достоверными (p = 0,003).

Высокий удельный вес ER⁺/PR⁺ опухолей и низкий ER⁻/PR⁻ у больных РМЖ I стадии по сравнению с II-IV имел место только у носителей генотипа GG *ESR2* (p = 0,004). При генотипах GA и AA статистически значимых различий

между больными I и II-IV стадий не обнаружено (p = 0,086 и p = 0,436). У носителей аллеля +1730G *ESR2* особенности статуса стероидных рецепторов в опухоли при РМЖ II-IV стадий по сравнению с I стадией оказались более достоверными (p < 0,0001), чем у носителей аллеля +1730A (p = 0,022).

Следует отметить, что указанные результаты получены только при сравнении больных РМЖ I и II-IV стадий. Если рассматривать каждую из этих групп больных РМЖ по-отдельности, то распределение ER⁺/PR⁺, ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ опухолей не зависело от принадлежности больных к тому или иному генотипу *ESR1* и *ESR2* (p > 0,05).

На заключительном этапе исследовали ассоциации IgG₂-E2 с отдельными генотипами и аллелями *ESR1* и *ESR2* у здоровых женщин и больных РМЖ. Высокие и низкие уровни IgG₂-E2 обнаруживали с одинаковой частотой у носителей каждого отдельного генотипа и аллеля *ESR1* и *ESR2* в каждой отдельной группе женщин.

Предполагается, что биологические эффекты связывания E2 с ER, кодируемыми разными полиморфизмами генов *ESR1-2*, могут быть различными. Этим объясняется поиск ассоциаций полиморфизма генов *ESR* с РМЖ и другими стероид-зависимыми опухолями. Результаты исследований в этом направлении противоречивы. В одних работах описаны ассоциации вариантов генов *ESR1* и *ESR2* с РМЖ [4, 6, 9, 16], другим авторам не удалось обнаружить искомым взаимосвязей [5, 11]. В этих исследованиях не учитывался статус стероидных рецепторов в опухоли в начале заболевания и его изменения в процессе роста, хотя было известно, что терапевтическое действие селективных модуляторов ER, в том числе превентивное, наиболее эффективно в отношении именно ER⁺ опухолей [10, 13, 15].

ТАБЛИЦА 4. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ *ESR1* (rs2234693) И *ESR2* (rs4986938) У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) I СТАДИИ И II-IV СТАДИЙ С УЧЕТОМ СТАТУСА СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛИ

TABLE 4. CASES (n) AND FREQUENCY (%) OF GENES *ESR1* (rs2234693) AND *ESR2* (rs4986938) POLYMORPHIC LOCI IN BREAST CANCER PATIENTS (BCP) I STAGE AND II-IV STAGES ACCORDING TO TUMOR STEROID RECEPTORS STATUS

Полиморфный локус <i>ESR</i> Polymorphic locus <i>ESR</i>	Больные РМЖ I стадии BCP I stage (n = 470)			Больные РМЖ II-IV стадии BCP II-IV stages (n = 699)			χ^2 , (p) df = 2
	ER ⁺ /PR ⁺ (n = 325)	ER ⁺ /PR ⁻ (n = 73)	ER ⁻ /PR ⁻ (n = 72)	ER ⁺ /PR ⁺ (n = 409)	ER ⁺ /PR ⁻ (n = 119)	ER ⁻ /PR ⁻ (n = 171)	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
<i>ESR1</i> rs2234693							
TT	91/66,9	23/16,9	22/16,2	101/56,4	25/14,0	53/29,6	7,7 (0,022)
TC	160/71,7	32/14,3	31/13,9	196/58,9	60/18,0	77/23,1	10,4 (0,006)
CC	74/66,7	18/16,2	19/17,1	112/59,9	34/18,2	41/21,9	1,5 (0,481)
χ^2 , (p) df = 4	1,4 (0,843)			4,2 (0,380)			
T	342/69,1	78/15,8	75/15,2	398/57,6	110/15,9	183/26,5	23,1 (< 0,0001)
C	308/69,2	68/15,3	69/15,5	420/59,4	128/18,1	159/22,5	12,2 (0,003)
χ^2 , (p) df = 2	0,05 (0,974)			3,5 (0,178)			
<i>ESR2</i> rs4986938							
GG	143/68,8	33/15,9	32/15,4	171/55,0	58/18,6	82/26,4	11,3 (0,004)
GA	136/68,0	33/16,5	31/15,5	191/60,6	50/15,9	74/23,5	4,9 (0,086)
AA	46/74,2	7/11,3	9/14,5	47/64,4	11/15,1	15/20,5	1,7 (0,436)
χ^2 , (p) df = 4	1,2 (0,886)			3,3 (0,515)			
G	422/68,5	99/16,1	95/15,4	533/56,9	166/17,7	238/25,4	26,0 (< 0,0001)
A	228/70,4	47/14,5	49/15,1	285/61,8	72/15,6	104/22,6	7,7 (0,022)
χ^2 , (p) df = 2	0,5 (0,797)			3,1 (0,212)			

В настоящей работе проведено сравнение распределения аллелей и генотипов генов *ESR1* и *ESR2* у здоровых женщин и больных РМЖ I стадии с учетом статуса стероидных рецепторов в опухоли. Не обнаружили значимой разницы по удельному весу отдельных аллелей и генотипов гена *ESR1* rs2234693 между сравниваемыми группами. В то же время генотип GG гена *ESR2* rs4986938 у больных РМЖ I стадии встречался реже, а генотип AA — чаще, чем у здоровых женщин. Аллель +1730A был ассоциирован с риском РМЖ (OR = 1,4) в аддитивной модели наследования. Эти особенности были характерными только для ER⁺/PR⁺ опухолей, но не для ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ опухолей. Полученные результаты подтверждают значимость анализа полиморфизма гена *ESR2* rs4986938 как маркера риска РМЖ.

Заключение

На основании результатов наших предыдущих исследований [1] провели анализ антиидиотипических антител IgG₂-E2 в сыворотке крови женщин, указанных выше сравниваемых групп. Оказалось, что низкие уровни IgG₂-E2 у больных РМЖ I стадии встречались реже, а высокие уровни — чаще, чем у здоровых женщин. Эти разли-

чия проявились только в случае с ER⁺/PR⁺ опухолями, но не ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻. Таким образом, избыточное образование IgG₂-E2 можно считать маркером высокого риска возникновения ER⁺/PR⁺ РМЖ. Вероятно, IgG₂-E2 действуют как агонисты E2, связываясь с мембранными ER, и стимулируют пролиферацию инициированных ER⁺/PR⁺ клеток молочной железы, способствуя их трансформации в ER⁺/PR⁺ злокачественные клетки, то есть выступают в роли промоторов канцерогенеза.

Исследование предполагаемых ассоциаций полиморфизма генов *ESR* и IgG₂-E2 с изменением статуса стероидных рецепторов в процессе роста опухоли выполняли путем сравнения больных РМЖ I и II-IV стадий. Строго говоря, такое сравнение отражает процесс конверсии лишь в первом приближении. В идеале было бы корректнее проследить изменение статуса стероидных рецепторов в процессе роста РМЖ одной и той же пациентки, в том числе с учетом схемы лечения. Поэтому полученные результаты можно рассматривать как предварительные, доказывающие перспективность данного направления исследования.

Снижение удельного веса ER⁺/PR⁺ опухолей и соответствующее повышение ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ опухолей имело место только у носителей генотипов TC *ESR1* и GG *ESR2*. У носителей других генотипов *ESR1* rs2234693 и *ESR2* rs4986938 изменения статуса стероидных рецепторов при росте РМЖ были статистически недостоверными. Таким образом, получены первые подтверждения предполагаемых взаимосвязей конверсии ER и PR с полиморфизмом генов *ESR*.

В аналогичном сравнении снижение частоты ER⁺/PR⁺ опухолей и соответствующее повышение частоты ER⁺/PR⁻ и особенно ER⁻/PR⁻ опухолей при росте РМЖ были выявлены только у больных с высокими уровнями IgG₂-E2, но не у больных с низкими уровнями IgG₂-E2. Тем самым подтвердили ранее полученные данные об участии антиидиотипических антител к ER в прогрессии РМЖ.

Поскольку выяснилось, что возникновение ER⁺/PR⁺ опухолей и конверсии ER⁺/PR⁺ опухолей в ER⁺/PR⁻ и ER⁻/PR⁻ в процессе роста РМЖ взаимосвязаны с полиморфизмом генов *ESR1-2* и с образованием IgG₂-E2, сочли целесообразным исследовать особенности IgG₂-E2 у носителей отдельных генотипов генов *ESR1-2*. Оказалось, что удельных вес низких и высоких уровней IgG₂-E2 одинаков при любом из генотипов *ESR1* rs2234693 и *ESR2* rs4986938 как у здоровых женщин, так и у больных РМЖ. Следовательно, образование IgG₂-E2 не зависело от исследованных полиморфизмов α и β *ESR*.

Полученные результаты могут оказаться полезными в изучении механизмов канцерогенеза молочной железы, поскольку антиидиотипические антитела к сывороточным гормонам, очевидно, принимают участие в регуляции гормон-рецепторных взаимодействий. Дальнейшие исследования гаплотипов генов *ESR1* и *ESR2* в комплексе с анализом IgG₂-E2 позволят определить их наиболее информативные сочетания в плане доклинической диагностики РМЖ и прогноза конверсии стероидных рецепторов при его прогрессии. Перспективным представляется и аналогичный алгоритм изучения генетических полиморфизмов рецепторов прогестерона в комбинации с анализом антител и анти-антител, специфичных к прогестерону.

Эти методы могут найти применение в определении индивидуальных рисков возникновения не только РМЖ, но и других стероид-зависимых злокачественных новообразований с проведением их целенаправленной гормоно-профилактики, а также в определении прогноза конверсии стероидных рецепторов опухолей и коррекции их гормонотерапии.

Благодарности

Авторы благодарят академика Л.И. Иванову за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т.П., Аносову М.П., Гурова Е.А., Чернокульскую К.С. за техническую поддержку настоящей работы.

Список литературы / References

1. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Ассоциации сывороточных антител к эстрадиолу с рецепторами эстрогенов в опухоли у больных раком молочной железы // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10, № 2. С. 166-173. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Associations of the serum antibodies to estradiol and the tumor estrogen receptors at the breast cancer patients. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10, no. 2, pp. 166-173. (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.]. Moscow: P. Herzen Moscow State Medical Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p.
3. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская 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., Glushchenko 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.)]
4. Borgquist S., Hjertberg M., Henningson M., Ingvar C., Rose C., Jernström H. Given breast cancer, is fat better than thin? Impact of the estrogen receptor beta gene polymorphisms. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2013, Vol. 137, no. 3, pp. 849-862.

5. Carrillo-Moreno D.I., Eduardo Figuera L., Zuniga González G.M., Puebla Perez A.M., Jesus Moran Mendoza A., Gallegos Arreola M.P. Association of rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of ESR1 gene in breast cancer of Mexican population. *J. BUON*, 2019, Vol. 24, no. 5, pp. 1927-1933.
6. Chauhan P., Yadav R., Kaushal V., Kadian L. Evaluation of genetic polymorphism in estrogen receptor α gene as breast cancer risk. *Biomed. Res.*, 2019, Vol. 30, no. 1, pp. 72-77.
7. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev. Vet. Med.*, 2000, Vol. 45, pp. 23-41.
8. Howlader N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J. Natl Cancer Inst.*, 2014, Vol. 106, no. 5, dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
9. Hu X., Jiang L., Tang C., Ju Y., Jiu L., Wei Y., Guo L., Zhao Y. Association of three single nucleotide polymorphisms of ESR1 with breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *J. Biomed. Res.*, 2017, Vol. 31, no. 3, pp. 213-225.
10. 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.
11. Li Z., Yang X., Zhang R., Zhang D., Li B., Zhang D., Li Q., Xiong Y. No Association between estrogen receptor- β rs4986938 and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Iran. J. Public Health*, 2019, Vol. 48, no. 5, pp. 784-795.
12. 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, e1074375-2. doi: 10.1080/2162402X.2015.1074375.
13. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag. Res.*, 2014, Vol. 6, pp. 423-430.
14. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H., Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.*, 2022, Vol. 72, no. 1, pp. 7-33.
15. Visvanathan K., Hurley P., Bantug E., Brown P., Col N.F., Cuzick J., Davidson N.E., Decensi A., Fabian C., Ford L., Garber J., Katapodi M., Kramer B., Morrow M., Parker B., Runowicz C., Vogel V.G. III, Wade J.L., Lippman S.M. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.*, 2013, Vol. 31, no. 23, pp. 2942-2962.
16. Yu K.D., Rao N.Y., Chen A.X., Fan L., Yang C., Shao Z.M. A systematic review of the relationship between polymorphic sites in the estrogen receptor-beta (ESR2) gene and breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, Vol. 126, no. 1, pp. 37-45.

Авторы:

Глушков А.Н. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института 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 Института 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 Института 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 Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», 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, Immunochemistry Laboratory of 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 of 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 of Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Антонов А.В. — заведующий отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

Байрамов П.В. — заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

Вержбицкая Н.Е. — к.м.н., врач-патологоанатом ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

Колпинский Г.И. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр имени И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия

Вафин И.А. — главный врач ГКУЗ «Кузбасский центр крови», г. Кемерово, Россия

Antonov A.V., Head, Breast Cancer Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Bayramov P.V., Main Physician, Patholoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Verzhbitskaya N.E., PhD (Medicine), Pathologist, Patholoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Kolpinskiy 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., Main Physician, Kuzbass Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 26.10.2022

Отправлена на доработку 01.11.2022

Принята к печати 16.02.2023

Received 26.10.2022

Revision received 01.11.2022

Accepted 16.02.2023