

**АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧНЫЕ К ЭСТРАДИОЛУ, И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Глушков А. Н.¹,
Поленок Е. Г.¹,
Минина В. И.^{2,1},
Торгунакова А. В.^{1,2},
Катанахова М. В.¹,
Костянко М. В.²,
Антонов А. В.³,
Байрамов П. В.³,
Колпинский Г. И.^{4,5}

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

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово,
Россия.

³ ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С.
Раппопорта», г. Кемерово, Россия.

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

⁵ ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А.
Колпинского», г. Кемерово, Россия.

**ANTIBODIES SPECIFIC TO ESTRADIOL AND GENES
POLYMORPHISMS OF DNA-REPAIRING ENZYMES IN BREAST
CANCER PATIENTS**

Glushkov A. N.^a,
Polenok E. G.^a,
Minina V. I.^{b, a},
Torgunakova A. V.^{a, b},
Katanakhova M. V.^a,
Antonov A. V.^c,
Bayramov P. V.^c,
Kolpinckiy G. I.^{d, e}

^a Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia.

^b Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

^c Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia.

^d Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

^e Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russia.

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*:c.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% (p = 0,035); с низкими и высокими уровнями IgG₂-E2 в 61,2% и 46,9% (p = 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 СС генотипом *hOGG1* и у 47,8% с СG генотипом (p = 0,049). Высокие уровни IgG₂-E2 обнаружили у 65,3% больных с СС генотипом *hOGG1* и у 53,7% с СG генотипом (p = 0,003). Высокие уровни IgG₂-E2 в комбинации с низкими IgA₁-E2 встречались у 40,6% больных с СС генотипом *hOGG1* и у 27,2% с СG генотипом. Остальные сочетания низких и высоких уровней IgA₁-E2 и IgG₂-E2 встречались чаще у больных с генотипом СG *hOGG1*. Различия между больными СС и СG генотипами *hOGG1* по удельному весу анти-пролиферативного и про-пролиферативных иммунологических фенотипов были статистически значимыми (p = 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.

Ключевые слова: рак молочной железы; антитела; эстрадиол; *hOGG1*; *XRCC1*; *ERCC2*; *APEX1*.

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), *XPB* (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*, *XPB*, *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.

Keyword: breast cancer; antibodies; estradiol; *hOGG1*; *XRCC1*; *ERCC2*; *APEX1*.

1 Введение

Поиск информативных молекулярно-генетических и фенотипических маркеров гормонозависимых опухолей остаётся актуальной научной задачей в связи с повсеместным ростом заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) у женщин и раком предстательной железы у мужчин. Учитывая ключевую роль генотоксического действия метаболитов стероидных гормонов в возникновении и прогрессии этих опухолей [3], особое внимание исследователей уделяется роли ферментов биотрансформации низкомолекулярных ксено- и эндобактериальных и ферментов репарации ДНК в стероид-зависимом канцерогенезе. В частности, обнаружены ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты репарации ДНК, с риском возникновения РМЖ [4, 6, 7, 10]. Однако, остаётся неизвестным, взаимосвязана ли пролиферативная активность РМЖ с генетическим полиморфизмом этих ферментов.

Образование аддуктов метаболитов эстрадиола (Е2) с ДНК может служить пусковым механизмом синтеза Е2-специфических антител, идиотипических и антиидиотипических. Ранее были обнаружены различия в содержании идиотипических антител класса А и антиидиотипических антител класса G, специфичных к Е2 (IgA₁-Е2 и IgG₂-Е2) в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ [1]. Однако, не были исследованы взаимосвязи их образования с генетическим полиморфизмом ферментов репарации ДНК у больных РМЖ, в том числе, с учётом пролиферативной активности опухоли (экспрессии маркера пролиферации протеина Ki-67).

Цель настоящей работы – исследовать взаимосвязи содержания в сыворотке крови IgA₁-Е2 и IgG₂-Е2 с генетическими полиморфизмами ферментов репарации ДНК (*hOGG1* (rs1052133), *XRCC1* (rs25489), *ERCC2* (rs13181), *APEX1* (rs1130409)) у больных РМЖ с учётом содержания в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток.

2 Материалы и методы

Были обследованы 736 женщин в постменопаузе с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа». Все женщины впервые обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Согласно TNM классификации у большинства женщин была выявлена I и II стадии заболевания (48,9% и 38,5% соответственно), III и IV стадии были выявлены у 11,7% и 0,9% женщин соответственно. Наличие маркера пролиферативной активности опухолевой клетки Ki-67 в опухолевых клетках определили с помощью стандартного иммуногистохимического метода в патологоанатомическом отделении. Медиана возраста всех женщин составила 63 года (интерквартильный размах 58–69 лет).

Для исследования у женщин забиралась периферическая кровь в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации (2013 г.) и согласно «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Дизайн исследования был

одобрен локальным этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН. Все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Иммуноанализ антител. Идиотипические антитела класса А, специфичные к эстрадиолу (IgA₁-E2), определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа по методике [1], где в качестве антигена на пластике был иммобилизован конъюгат E2 с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Связавшиеся с антигеном идиотипические антитела выявляли с помощью козьих антител против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/10000. Уровни IgA₁-E2 выражали в условных единицах и рассчитывали по формуле:

$$\text{IgA}_1\text{-E2} = (\text{OD}_{\text{E2-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}}$$

где OD_{E2-BSA} – связывание антител с конъюгатом гаптен-BSA, OD_{BSA} – фоновое связывание с белком-носителем BSA.

Антиидиотипические антитела класса G, специфичные к E2 (IgG₂-E2), определяли методом неконкурентного полуколичественного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» («Иммунотех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 по методике [1]. Связавшиеся с моноклональными антителами IgG₂-E2 выявляли с помощью козьих антител против IgG человека, меченных пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/30000. Уровни IgG₂-E2 выражали в условных единицах и рассчитывали по формуле:

$$\text{IgG}_2\text{-E2} = (\text{OD}_{\text{E2-МАТ}} - \text{OD}_{\text{фон}}) / \text{OD}_{\text{фон}}$$

где OD_{E2-МАТ} – оптическая плотность связывания сывороточных антиидиотипических антител с моноклональными антителами (МАТ) против E2, OD_{фон} – оптическая плотность фонового связывания меченных пероксидазой хрена козьих антител против IgG человека с моноклональными антителами против E2 без добавления сыворотки крови.

Генотипирование. Для анализа полиморфных локусов генов ферментов репарации ДНК выделяли геномную ДНК из периферической крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции, образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1 EDTA, pH 8,0 и хранили при -20°C [9].

Полиморфизм локусов генов *hOGG1*: c.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-специфичной ПЦР с использованием наборов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», г. Москва). ПЦР проводили на амплификаторах «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) с использованием двух праймеров, ключевой нуклеотид каждого из них комплементарен нуклеотиду замены. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в горизонтальном 3% агарозном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и

визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе.

Все полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) и онлайн калькулятора <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 $p < 0,05$. С помощью W-критерия Шапиро-Уилка определили ненормальный характер распределения исследуемых показателей и далее для оценки различий между этими показателями использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Значения оптимальных порогов отсека (cut-off value) уровней идиотипических и антиидиотипических антител были рассчитаны с помощью ROC-анализа между больными РМЖ I стадии с низкими (≤ 14) и высокими (> 30) значениями маркера Ki-67 [5].

3 Результаты и обсуждение

Исследование идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу (IgA₁-E2 и IgG₂-E2), в сыворотке крови больных РМЖ с различными уровнями экспрессии Ki-67 в опухоли показало следующее (табл. 1). Пограничные значения уровней антител (cut-off), по которым больные РМЖ I стадии с низким ($\leq 14\%$) и высоким ($> 30\%$) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток имели наибольшие различия, составили для IgA₁-E2 = 3,0 и для IgG₂-E2 = 3,5. У больных РМЖ I стадии низкие и высокие уровни IgA₁-E2 (позиции 1.1 и 1.2) и IgG₂-E2 (позиции 2.1 и 2.2) обнаруживали с примерно одинаковой частотой при содержании в опухоли малого ($\leq 14\%$), среднего (15–30%) и высокого ($> 30\%$) количества Ki-67 экспрессирующих клеток. Различия между больными с низкими и высокими уровнями исследуемых антител в зависимости от экспрессии Ki-67 были статистически недостоверными ($p = 0,31$ и $p = 0,39$, соответственно). Не выявили и достоверных различий между больными РМЖ I стадии с разными комбинациями низких и высоких уровней идиотипических и антиидиотипических антител в зависимости от содержания в опухоли Ki-67 положительных клеток (позиции 3.1–3.4).

У больных РМЖ II–IV стадией различия по удельному весу низких и высоких уровней IgA₁-E2 в зависимости от экспрессии Ki-67 в опухоли были статистически незначимыми ($p = 0,09$), хотя при высоком содержании Ki-67 ($> 30\%$) высокие уровни IgA₁-E2 встречались чаще, чем низкие (58,9% против 47,9%). Статистически значимые различия ($p = 0,001$) обнаружены при сравнении больных РМЖ II–IV стадий при анализе IgG₂-E2. Высокие уровни IgG₂-E2 встречались чаще, чем низкие, у больных с низким содержанием Ki-67 $\leq 14\%$ (29,0% против 16,4%) и наоборот реже, чем низкие, у больных с высоким содержанием Ki-67 $> 30\%$ (46,9% против 61,2%).

Статистически значимые различия выявлены между четырьмя подгруппами больных РМЖ II–IV стадий по четырём возможным

комбинациям низких и высоких уровней идиотипических и антиидиотипических антител с учётом содержания в опухоли Ki-67 положительных клеток ($\chi^2 = 15,8$, $p < 0,05$). У больных с одновременно низкими уровнями IgA₁-E2 и IgG₂-E2 (позиция 3.1) опухоли с низким содержанием Ki-67 – экспрессирующих клеток обнаружили в 17,3%, а с высокими – в 55,6%. При низких уровнях IgG₂-E2 и высоких IgA₁-E2 (позиция 3.2) соответствующие показатели составили 15,5% и 67,6%. Различия между этими позициями незначительны ($p = 0,25$).

В то же время, у больных с высокими уровнями IgG₂-E2 при одновременно низких уровнях IgA₁-E2 (позиция 3.3) опухоли с низким содержанием Ki-67 ($\leq 14\%$) встречались чаще (33,3%), а с высоким содержанием Ki-67 ($> 30\%$) реже (43,2%), чем в предыдущих случаях. Различия позиции 3.3 с 3.1 и 3.2 оказались статистически значимыми ($p = 0,04$ и $p = 0,003$, соответственно).

У больных РМЖ II–IV стадий с одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 и IgG₂-E2 (позиция 3.4) опухоли с низким и высоким содержанием Ki-67 положительных клеток встречались в 22,8% и 52,2%, соответственно. Статистически значимых различий с другими тремя подгруппами не обнаружено ($p > 0,14$).

В таблице 1 приведены также и результаты сравнения больных РМЖ I и II–IV стадий по удельному весу опухолей с различным содержанием Ki-67 положительных клеток при низких и высоких уровнях исследуемых антител и их комбинациях. Оказалось, что удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями (Ki-67 $> 30\%$) при II–IV стадиях значительно превышает таковой при I стадии независимо от уровней исследуемых антител (позиции 1.1–1.2 и 2.1–2.2). При этом шансы возрастания удельного веса больных с Ki-67 $> 30\%$ у больных с низкими и высокими уровнями IgA₁-E2 примерно одинаковы (OR = 2,4 и OR = 2,5, соответственно), а у больных с высокими уровнями IgG₂-E2 в 2 раза ниже, чем у больных с низкими уровнями IgG₂-E2 (OR = 1,9 и OR = 3,7, соответственно).

Статистически значимое превышение удельного веса больных с высоким содержанием Ki-67 – положительных клеток в опухоли при II–IV стадиях по сравнению с I стадией имело место при комбинациях 3.1, 3.2 и 3.4 ($p < 0,001$, $p = 0,002$ и $p = 0,03$, соответственно). При этом шансы возрастания удельного веса активно пролиферирующих опухолей (OR) составили соответственно: 4,0 [2,0–8,0]; 3,3 [1,6–6,9] и 2,2 [1,2–3,9].

У больных с высокими уровнями IgG₂-E2 при одновременно низких уровнях IgA₁-E2 (позиция 3.3) снижение удельного веса опухолей с Ki-67 $\leq 14\%$ (33,3% против 39,7%) и повышение удельного веса опухолей с Ki-67 $> 30\%$ (43,2% против 30,5%) при II–IV стадиях по сравнению с I стадией оказалось статистически незначимыми ($p = 0,10$) с OR = 1,7 [1,0–2,9].

На следующем этапе настоящего исследования провели сравнение больных РМЖ I и II–IV стадий по удельному весу каждой из вышеописанных индивидуальных комбинаций низких и высоких уровней идиотипических и

антиидиотипических антител без учета содержания в опухоли Ki-67. Было установлено, что сравниваемые группы не отличались по удельному весу вышеописанных комбинаций ($\chi^2 = 1,4$, $p = 0,70$, $df = 3$). Это представляется достаточно весомым аргументом для утверждения, что индивидуальный иммунологический фенотип (индивидуальная комбинация идиотипических и антиидиотипических антител), присущий конкретной больной РМЖ при возникновении опухоли (на I стадии), сохраняется у неё и при последующем росте опухоли (на II–IV стадиях). Поэтому в дальнейших исследованиях ассоциаций антител, специфичных к эстрадиолу, с генетическими полиморфизмами ферментов репарации ДНК мы исследовали всю когорту больных РМЖ, не разделяя её на стадии.

Результаты анализа распределения больных РМЖ с разными вариантами генов ферментов репарации ДНК по уровням IgA₁-E2 и IgG₂-E2 (без учёта их комбинаций) представлены в таблице 2.

Оказалось, что у гомозигот CC гена *hOGG1* (rs1052133) удельный вес случаев с высоким уровнем IgA₁-E2 ниже, чем у гетерозигот CG (39,9% против 47,8%, $p = 0,049$), и напротив, выше удельный вес случаев с высоким уровнем IgG₂-E2 (65,3% против 53,7%, $p = 0,003$). Различия с гомозиготами GG были статистически недостоверными, очевидно, ввиду малого представительства такого генотипа в выборке.

Обнаружены искомые взаимосвязи IgG₂-E2 с полиморфизмом гена *XRCC1* (rs25489). Высокие уровни IgG₂-E2 у гетерозигот GA встречались чаще, чем у гомозигот GG (75,3% против 59,8%, $p = 0,01$). Не было различий между носителями этих генотипов по уровням IgA₁-E2.

Не выявлено ассоциаций IgA₁-E2 и IgG₂-E2 с полиморфными вариантами генов *ERCC2* (rs13181) и *APEX1* (rs1130409).

Анализ распределения больных РМЖ – носителей отдельных генотипов исследуемых генов по четырём выделенным выше иммунологическим фенотипам с учётом индивидуальных комбинаций низких и высоких уровней IgA₁-E2 и IgG₂-E2 показал следующее (табл. 3). Удельный вес случаев с высокими IgG₂-E2 в комбинации с низкими уровнями IgA₁-E2 у гомозигот CC *hOGG1* выше, чем у гетерозигот CG (40,6% против 27,2%). Остальные комбинации IgA₁-E2 и IgG₂-E2 у гомозигот CC встречались реже, чем у гетерозигот *hOGG1*. Различия по этим показателям между носителями CC и CG вариантами *hOGG1* оказались статистически значимыми ($p = 0,003$).

Также обнаружена искомая взаимосвязь указанных иммунологических фенотипов с полиморфизмом гена *XRCC1* ($p = 0,03$). У гомозигот GG низкие уровни IgG₂-E2 встречались чаще, чем гетерозигот GA, в комбинациях как с низкими, так и с высокими уровнями IgA₁-E2 (21,9% против 15,1% и 18,3% против 9,6%, соответственно). И наоборот, высокие уровни IgG₂-E2 обнаруживали реже как при низких, так и при высоких уровнях IgA₁-E2 (35,6% против 38,4% и 24,2% против 37,0%, соответственно).

Не было выявлено никаких ассоциаций выделенных иммунологических фенотипов с генетическими вариантами *ERCC2* и *APEX1*.

Поскольку у больных РМЖ II–IV стадий содержание в опухоли Ki-67 положительных клеток зависело от индивидуальных особенностей содержания в сыворотке IgA₁-E2 и IgG₂-E2 (табл. 1), а эти особенности, в свою очередь, проявлялись по-разному у носителей отдельных генотипов *hOGG1* (табл. 2 и 3), целесообразно выяснить, имеются ли различия по влиянию исследуемых антител на пролиферативную активность опухоли между носителями этих генотипов. Результаты такого анализа представлены в таблице 4. Оказалось, что между гомозиготами CC и гетерозиготами CG *hOGG1* не было никакой разницы по частоте обнаружения опухолей с разными уровнями Ki-67 ($\leq 30\%$ и $> 30\%$), как при исследовании IgA₁-E2 и IgG₂-E2 по отдельности, так и в комбинациях ($p = 0,31–0,94$). У носителей обоих генотипов низкий удельный вес опухолей с высокой пролиферативной активностью (Ki-67 $> 30\%$) имел место при: низких уровнях IgA₁-E2 (позиция 1.1); высоких уровнях IgG₂-E2 (позиция 2.2); комбинации низких уровней IgA₁-E2 с высокими IgG₂-E2 (позиция 3.3). Во всех остальных случаях опухоли с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток встречались чаще как у гомозигот CC, так и у гетерозигот CG гена *hOGG1*.

Предположение о генетически детерминированном образовании антител, специфичных к E2 и модулирующих пролиферацию опухоли у больных РМЖ, основано на следующих известных данных и теоретических допущениях.

Метаболиты E2 образуют генотоксичные аддукты с ДНК [3, 11, 12], количество которых повышается в сыворотке крови больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами и служит маркером риска возникновения РМЖ [8]. Низкомолекулярные метаболиты E2, ковалентно связанные с макромолекулярным носителем-ДНК, способны индуцировать синтез E2-специфических идиотипических антител, уровень которых также повышен у больных РМЖ [2]. По классической теории Йерне в ответ на появление идиотипических антител образуются соответствующие антиидиотипические антитела. Ранее обнаружили одновременное повышение уровней IgA₁-E2 и IgG₂-E2 у больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами [2]. Образование IgG₂-E2 может происходить и в ответ на структурные изменения E2-рецепторов вследствие соматических мутаций кодирующих генов в опухолевых клетках под генотоксическим действием E2-метаболитов.

Поскольку структурные нарушения ДНК под действием различных генотоксичных факторов контролируются ферментами репарации ДНК, предположение о взаимосвязи генетического полиморфизма этих ферментов с особенностями образования антител против низкомолекулярных генотоксических соединений представляются достаточно обоснованными.

В настоящей работе впервые показаны такие взаимосвязи полиморфных вариантов генов *hOGG1* (rs1052133) и *XRCC1* (rs25489) с образованием идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к E2, у больных РМЖ. Высокие уровни IgA₁-E2 встречались реже, а высокие уровни

264 IgG₂-E2 чаще у носителей генотипа CC *hOGG1*, чем у носителей генотипа CG.
265 Высокие уровни IgG₂-E2 у гомозигот GG *XRCC1* обнаруживались реже, чем у
266 гетерозигот GA.

267 Ранее было установлено, что полиморфные варианты *hOGG1* и *XRCC1*
268 ассоциированы с риском возникновения РМЖ [4, 6, 7]. В нашем исследовании
269 не обнаружено взаимосвязей полиморфизма указанных генов с
270 пролиферативной активностью РМЖ. В то же время такие взаимосвязи имели
271 место с IgA₁-E2 и IgG₂-E2. Высокие уровни IgA₁-E2 встречались чаще, а IgG₂-
272 E2 реже у больных РМЖ II–IV стадий с высоким содержанием Ki-67
273 экспрессирующих клеток в опухоли, чем с низким.

274 Наименьшее количество больных РМЖ II–IV стадией с высоким
275 содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток обнаружено при
276 высоких уровнях в сыворотке крови IgG₂-E2 в комбинации с низкими
277 уровнями IgA₁-E2. При этом возрастание удельного веса активно
278 пролиферирующих опухолей у больных II–IV стадий по сравнению с
279 больными I стадией РМЖ при такой индивидуальной комбинации IgA₁-E2 и
280 IgG₂-E2 было незначительным. Такой иммунологический фенотип (с
281 индивидуальной комбинацией высоких уровней IgG₂ с низкими IgA₁-E2)
282 обозначили как «антипролиферативный». При низких уровнях IgG₂-E2
283 (независимо от уровней IgA₁-E2) или высоких уровнях IgG₂-E2 (в комбинации
284 с высокими IgA₁-E2) удельный вес опухолей с высоким содержанием Ki-67
285 положительных клеток у больных РМЖ II–IV стадий был статистически
286 значимо выше, чем у больных с антипролиферативным фенотипом. И
287 возрастание количества больных с активно пролиферирующими опухолями
288 при II–IV стадиях по сравнению с I стадией также было статистически
289 достоверным. Поэтому такие иммунологические фенотипы обозначили как
290 «про-пролиферативные».

291 Полученные результаты показали, что антиидиотипические IgG₂-E2
292 обладают прямым угнетающим пролиферацию опухоли действием у больных
293 РМЖ, очевидно, за счёт связывания с мембранными эстрогеновыми
294 рецепторами (ER). Идиотипические IgA₁-E2 связываются с активными
295 центрами IgG₂-E2 и препятствуют взаимодействию последних с ER, таким
296 образом, блокируя их антипролиферативное действие.

297 Более полное раскрытие иммунологических механизмов регуляции
298 пролиферативной активности гормонозависимых опухолей предполагает
299 продолжение начатых исследований с анализом всего комплекса стероидных
300 гормонов и соответствующих специфических идиотипических и
301 антиидиотипических антител. В то же время, практическая значимость
302 полученных результатов очевидна уже сейчас. Выявление иммунологического
303 фенотипа по индивидуальным уровням IgA₁-E2 и IgG₂-E2 в совокупности с
304 генотипами *hOGG1* и *XRCC1* у больных РМЖ в начале заболевания поможет
305 прогнозировать динамику пролиферативной активности опухоли при её
306 дальнейшем росте и выбрать наиболее оптимальную схему лечения.

307 Более того, если антиидиотипические антитела, связывающиеся с
308 мембранными рецепторами стероидных гормонов, действительно способны
309 угнетать пролиферацию опухоли, было бы крайне целесообразно изучить
310 возможность их применения в клинике в качестве дополнительных средств в
311 комплексной терапии рака.

312 Работа выполнена при поддержке Министерства науки и образования
313 Российской Федерации по государственному заданию АААА-А21-
314 121011590009-9 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных
315 исследований СО РАН).

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Число (n) и частота встречаемости (%) низких ($\leq$) и высоких ($>$) уровней идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу (IgA₁-E2 и IgG₂-E2), и их комбинаций у больных РМЖ с различными уровнями Ki-67 экспрессирующих клеток в опухоли.

Table 1. Numbers (n) and prevalence (%) of low ($\leq$) and high ($>$) levels of idiotypic and antiidiotypic antibodies, specific to estradiol (IgA₁-E2 and IgG₂-E2), and their combinations in breast cancer patients with different levels of Ki-67 expressing cells in tumor.

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	РМЖ I стадия BCP I stage (N = 360)			РМЖ II–IV стадии BCP II–IV stages (N = 376)			χ^2 (p), df = 1 OR [95%CI]
	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 > 30	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 > 30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
1.1. IgA ₁ -E2 ≤ 3	88 / 42,5	61 / 29,5	58 / 28,0	58 / 27,4	53 / 25,0	102 / 47,9	18,7 (<0,001) 2,4 [1,6–3,5]
1.2. IgA ₁ -E2 > 3	56 / 36,6	43 / 28,1	54 / 35,3	32 / 19,6	35 / 21,5	96 / 58,9	18,8 (<0,001) 2,5 [1,6–3,9]
χ^2 (p), df = 2	2,3 (0,31)			4,8 (0,09)			
2.1. IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$	59 / 44,4	34 / 25,6	40 / 31,1	25 / 16,4	34 / 22,4	93 / 61,2	33,8 (<0,001) 3,7 [2,2–6,0]
2.2. IgG ₂ -E2 $> 3,5$	85 / 37,4	70 / 30,8	72 / 31,7	65 / 29,0	54 / 24,1	105 / 46,9	10,9 (0,005) 1,9 [1,3–2,8]
χ^2 (p), df = 2	1,9 (0,39)			9,6 (0,001)			
3.1. IgA ₁ -E2 ≤ 3 +IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$	36/47,4	22/28,9	18/23,7	14/17,3	22/27,2	45/55,6	21,1 (<0,001) 4,0 [2,0–8,0]
3.2. IgA ₁ -E2 > 3 +IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$	23/40,4	12/21,1	22/38,6	11/15,5	12/16,9	48/67,6	12,5 (0,002) 3,3 [1,6–6,9]
3.3. IgA ₁ -E2 ≤ 3 + IgG ₂ -E2 $> 3,5$	52/39,7	39/29,8	40/30,5	44/33,3	31/23,5	57/43,2	4,6 (0,10) 1,7 [1,0–2,9]
3.4. IgA ₁ -E2 > 3 +IgG ₂ -E2 $> 3,5$	33/34,4	31/32,3	32/33,3	21/22,8	3/25,0	48/52,2	6,9 (0,03) 2,2 [1,2–3,9]
χ^2 (p), df = 6	5,9 (>0,05)			15,8 (<0,05)			
χ^2 (p3.1–3.2), df = 2	3,6 (0,17)			2,8 (0,25)			
χ^2 (p3.1–3.3), df = 2	1,5 (0,48)			6,6 (0,04)			
χ^2 (p3.1-3.4), df = 2	3,3 (0,19)			0,8 (0,66)			
χ^2 (p3.2–3.3), df = 2	1,9 (0,39)			11,7 (0,003)			
χ^2 (p3.2–3.4), df = 2	2,2 (0,33)			3,9 (0,14)			
χ^2 (p3.3–3.4), df = 2	0,7 (0,72)			3,0 (0,22)			

Таблица 2. Число (n) и частота встречаемости (%) низких ($\leq$) и высоких ($>$) уровней идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу (IgA₁-E2 и IgG₂-E2), у больных РМЖ в зависимости от генетических полиморфизмов ферментов репарации ДНК.

Table 2. Numbers (n) and prevalence (%) of low ($\leq$) and high ($>$) levels of idiotypic and antiidiotypic antibodies, specific to estradiol (IgA₁-E2 and IgG₂-E2), in breast cancer patients depending on DNA-reparation enzymes gene polymorphisms.

Ген Генотип Gene Genotype	Антитела Antibodies			
	IgA ₁ -E2 $\leq$ 3	IgA ₁ -E2 $>$ 3	IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	IgG ₂ -E2 $>$ 3,5
	n / %	n / %	n / %	n / %
<i>hOGG1</i> (rs1052133)				
CC	265 / 60,1	176 / 39,9	153 / 34,7	288 / 65,3
CG	140 / 52,2	128 / 47,8	124 / 46,3	144 / 53,7
GG	15 / 55,6	12 / 44,4	8 / 29,6	19 / 70,4
χ^2 (pCC-CG)	3,9 (0,049)		8,9 (0,003)	
χ^2 (pCC-GG)	0,1 (0,49)		0,1 (0,74)	
χ^2 (pCG-GG)	0,02 (0,90)		2,1 (0,15)	
<i>XRCC1</i> (rs25489)				
GG	380 / 57,5	281 / 42,5	266 / 40,2	395 / 59,8
GA	39 / 53,4	34 / 46,6	18 / 24,7	55 / 75,3
AA	0 / 0	1 / 100	0 / 0	1 / 100
χ^2 (pGG-GA)	0,3 (0,59)		6,1 (0,01)	
<i>ERCC2</i> (rs13181)				
AA	167 / 57,0	126 / 43,0	102 / 34,8	191 / 65,2
AC	194 / 56,4	150 / 43,6	145 / 42,2	199 / 57,8
CC	59 / 59,6	40 / 40,4	38 / 38,4	61 / 61,8
χ^2 (pAA-AC)	0,01 (0,94)		3,3 (0,07)	
χ^2 (pAA-CC)	0,1 (0,74)		0,3 (0,60)	
χ^2 (pAC-CC)	0,2 (0,65)		0,3 (0,58)	
<i>APEX1</i> (rs1130409)				
TT	161 / 56,1	126 / 43,9	103 / 35,9	184 / 64,1
TG	181 / 56,7	138 / 43,3	124 / 38,9	195 / 61,1
GG	78 / 60,0	52 / 40,0	58 / 44,6	72 / 55,4
χ^2 (pTT-TG)	0,01 (0,94)		0,5 (0,50)	
χ^2 (pTT-GG)	0,4 (0,52)		2,5 (0,11)	
χ^2 (pTG-GG)	0,3 (0,59)		1,0 (0,31)	

Таблица 3. Число (n) и частота встречаемости (%) комбинаций низких ($\leq$) и высоких ($>$) уровней идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу (IgA₁-E2 и IgG₂-E2), у больных РМЖ в зависимости от генетических полиморфизмов ферментов репарации ДНК.

Table 3. Numbers (n) and prevalence (%) of combinations of low ($\leq$) and high ($>$) levels of idiotypic and antiidiotypic antibodies, specific to estradiol (IgA₁-E2 and IgG₂-E2), in breast cancer patients depending on DNA-repairation enzymes gene polymorphisms.

Ген Генотип Gene Genotype	Комбинации антител Antibodies combinations			
	IgA ₁ -E2 $\leq$ 3 +IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	IgA ₁ -E2 $>$ 3 +IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	IgA ₁ -E2 $\leq$ 3 +IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	IgA ₁ -E2 $>$ 3 +IgG ₂ -E2 $>$ 3,5
	n / %	n / %	n / %	n / %
<i>hOGG1</i> (rs1052133)				
CC	86 / 19,5	67 / 15,2	179 / 40,6	109 / 24,7
CG	67 / 25,0	57 / 21,3	73 / 27,2	71 / 26,5
GG	4 / 14,8	4 / 14,8	11 / 40,8	8 / 29,6
χ^2 (pCC-CG)	14,4 (0,003)			
χ^2 (pCC-GG)	0,5 (0,91)			
χ^2 (pCG-GG)	3,2 (0,36)			
<i>XRCC1</i> (rs25489)				
GG	145 / 21,9	121 / 18,3	235 / 35,6	160 / 24,2
GA	11 / 15,1	7 / 9,6	28 / 38,4	27 / 37,0
AA	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 100
χ^2 (pGG-GA)	8,7 (0,03)			
<i>ERCC2</i> (rs13181)				
AA	53 / 18,1	49 / 16,7	114 / 38,9	77 / 26,3
AC	81 / 23,5	64 / 18,6	113 / 32,8	86 / 25,0
CC	23 / 23,2	15 / 15,2	36 / 36,4	25 / 25,3
χ^2 (pAA-AC)	4,3 (0,23)			
χ^2 (pAA-CC)	1,3 (0,74)			
χ^2 (pAC-CC)	0,8 (0,85)			
<i>APEX1</i> (rs1130409)				
TT	56 / 19,5	47 / 16,4	105 / 36,6	79 / 27,5
TG	67 / 21,0	57 / 17,9	114 / 35,7	81 / 25,4
GG	34 / 26,2	24 / 18,5	44 / 33,8	28 / 21,5
χ^2 (pTT-TG)	0,7 (0,89)			
χ^2 (pTT-GG)	3,5 (0,32)			
χ^2 (pTG-GG)	1,8 (0,62)			

Таблица 4. Число (n) и частота встречаемости (%) низких ($\leq$) и высоких ($>$) уровней идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу (IgA₁-E2 и IgG₂-E2), и их комбинаций у больных РМЖ II–IV стадий в зависимости от *hOGG1*-генетических вариантов и Ki-67 экспрессии в опухоли.

Table 4. Numbers (n) and prevalence (%) of low ($\leq$) and high ($>$) levels of idiotypic and antiidiotypic antibodies, specific to estradiol (IgA₁-E2 and IgG₂-E2), and their combinations in II–IV stages breast cancer patients depending on *hOGG1*-gene variants and Ki-67 expressing in tumor.

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	<i>hOGG1</i> (rs1052133) CC		<i>hOGG1</i> (rs1052133) CG		χ^2 (p), df = 1
	Ki-67 $\leq$ 30	Ki-67 $>$ 30	Ki-67 $\leq$ 30	Ki-67 $>$ 30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	
1.1. IgA ₁ -E2 $\leq$ 3	68 / 50,7	66 / 49,3	37 / 54,4	31 / 45,6	0,1 (0,73)
1.2. IgA ₁ -E2 $>$ 3	39 / 43,8	50 / 56,2	26 / 37,7	43 / 62,3	0,4 (0,54)
2.1. IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	32 / 40,0	48 / 60,0	24 / 25,8	43 / 64,2	0,1 (0,73)
2.2. IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	75 / 52,4	68 / 47,6	39 / 55,7	31 / 44,3	0,1 (0,76)
3.1. IgA ₁ -E2 $\leq$ 3 +IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	19 / 43,2	25 / 56,8	15 / 42,9	20 / 57,1	0,04 (0,84)
3.2. IgA ₁ -E2 $>$ 3 +IgG ₂ -E2 $\leq$ 3,5	13/36,1	23/63,9	9/28,1	23/71,9	0,2 (0,66)
3.3. IgA ₁ -E2 $\leq$ 3 + IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	49/54,4	41/45,6	22/66,7	11/33,3	1,0 (0,31)
3.4. IgA ₁ -E2 $>$ 3 +IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	26/49,1	27/50,9	17/45,9	20/54,1	0,01 (0,94)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Поленок Елена Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник

Название учреждения: Институт экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»

Адрес для переписки: Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650065, г. Кемерово, проспект Ленинградский, 10; тел. 8(3842) 57-50-79; 8-960-915-3807; E-mail: egpolenok@mail.ru;

Polenok E. G. – PhD (Candidate of Pharmacy), Leading Researcher

Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry

Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, Russia, 650065; Tel. 8(3842) 57-50-79; 8-960-915-3807; E-mail: egpolenok@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Глушков А. Н. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»;

Glushkov A.N. – MD, Professor, Chief Researcher of Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia;

Поленок Е. Г. – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»;

Polenok E.G. – PhD (Pharmacy), Leading Researcher of Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia;

Минина В. И. – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия; главный научный сотрудник лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»;

Minina V.I. - MD, Head of Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia; Chief Researcher of Cytogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS;

Торгунакова А. В. – ведущий инженер-технолог лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»; инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»;

Torgunakova A.V. – Leading Engineer-Technologist of Cytogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS; Engineer-Technologist Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;

Катанахова М. В. – лаборант лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»;

Katanakhova M.V. – Laboratory Assistant of Cytogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia;

Костянко М. В. – ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»;

Kostyanko M.V. – Leading Engineer of Fundamental and Applied Chemistry, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;

Антонов А. В. – заведующий отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»;

Antonov A.V. – Chief of Breast Cancer Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia;

Байрамов П. В. – заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»;

Bayramov P.V. – Main Physician of Pathologoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia;

Колпинский Г. И. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского»;

Kolpinckiy G.I. – MD, Professor of Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia; Main Physician, Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧНЫЕ К ЭСТРАДИОЛУ, И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ANTIBODIES SPECIFIC TO ESTRADIOL AND GENES POLYMORPHISMS OF DNA-REPAIRING ENZYMES IN BREAST CANCER PATIENTS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АНТИТЕЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ANTIBODIES IN BREAST CANCER PATIENTS

Ключевые слова: рак молочной железы; антитела; эстрадиол; *hOGG1*; *XRCC1*; *ERCC2*; *APEX1*.

Keyword: breast cancer; antibodies; estradiol; *hOGG1*; *XRCC1*; *ERCC2*; *APEX1*.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 4,

Количество рисунков – 0.

Дата поступления: 24.11.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ п/п	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее DOI
1	Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13, № 1. – С. 44-52.	Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2019, Vol. 13, no. 1, pp. 44-52. (In Russ.)	[DOI: 10.31857/S102872210005019-5]
2	Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе. // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 27-40.	Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Bairamov P.V., Kolpinskiy G.I., Vafin I.A., Glushkov A.N. Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic antibodies at the steroid-depended chemical carcinogenesis. <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 27-40. (In Russ.)	[DOI: 10.46235/1028-7221-1177-COI]
3	Cavalieri E.L., Rogan E.G., Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention		[DOI: 10.1002/ijc.30728]

	of Parkinson's disease. Int. J. Cancer, 2017, Vol. 141, no. 6, pp. 1078-1090.		
4	Floris M., Sanna D., Castiglia P., Putzu C., Sanna V., Pazzola A., De Miglio M.R., Sanges F., Pira G., Azara A., Lampis E., Serra A., Carru C., Steri M., Costanza F., Bisail M., Muroli M.R. <i>MTHFR</i> , <i>XRCC1</i> and <i>OGG1</i> genetic polymorphisms in breast cancer: a case-control study in a population from North Sardinia. BMC Cancer, 2020, Vol. 20, no. 1, pp. 234.		[DOI: 10.1186/s12885-020-06749-w]
5	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.		[DOI: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X]
6	Li H., Ha T.C., Tai B.C. <i>XRCC1</i> gene polymorphisms and breast cancer risk in different populations: a meta-analysis. Breast, 2009, Vol. 18, no. 3, pp. 183-191.		[DOI: 10.1016/j.breast.2009.03.008]
7	Nagpal A., Verma S., Shah R., Bhat G.R., Bhat A., Bakshi D., Sharma B., Kaul S., Kumar R. Genetic polymorphism of <i>hOGG1</i> ser326cys and its association with breast cancer in Jammu and Kashmir. Indian J Cancer, 2020, Vol. 57, no. 2, pp. 187-189.		[DOI: 10.4103/ijc.IJC_676_18]
8	Pruthi S., Yang L., Sandhu N.P., Ingle J.N., Beseler C.L., Suman V.J., Cavalieri E.L., Rogan E.G. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts		[DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.02.002]

	as potential biomarkers for breast cancer risk. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2012, Vol. 132, no. 1-2, pp. 73-79.		
9	Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory press, 1989. 479 p.		
10	Smith T.R., Levine E.A., Freimanis R.I., Akman S.A., Allen G.O., Hoang K.N., Liu-Mares W., Hu J.J. Polygenic model of DNA repair genetic polymorphisms in human breast cancer risk. Carcinogenesis, 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 2132-2138.		[DOI: 10.1093/carcin/bgn193]
11	Yager J.D. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1–quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. Steroids, 2015, Vol. 99 (Pt A), pp. 56-60.		[DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.006]
12	Yang L., Zahid M., Liao Y., Rogan E.G., Cavalieri E.L., Davidson N.E., Yager J.D., Visvanathan K., Groopman J.D., Kensler T.W. Reduced formation of depurinating estrogen–DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. Carcinogenesis, 2013, Vol. 34, no 11, pp. 2587–2592.		[DOI: 10.1093/carcin/bgt246]

АНТИТЕЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ANTIBODIES IN BREAST CANCER PATIENTS

10.15789/1563-0625-AST-2933

Medical Immunology (Russia)

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)