

АССОЦИАЦИИ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ, И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ С ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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 имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

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

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

Резюме. Ранее обнаружили, что у больных раком молочной железы (РМЖ) активно пролиферирующие опухоли, содержащие > 20% клеток, экспрессирующих протеин Ki-67, встречались чаще, если в сыворотке крови повышались уровни антител против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg). При повышении уровней соответствующих антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) такие опухоли встречались реже. Генетические механизмы индивидуальных особенностей образования антител и анти-антител, специфичных к стероидным гормонам, оставались неизвестными. Цель исследования — выявить предполагаемые взаимосвязи полиморфных локусов генов *IL1A* (rs1800587), *IL1B* (rs16944), *IL6* (rs1554606, rs1800795, rs1800796), *IL10* (rs1800896) и *TNFA* (rs1800629) с содержанием в сыворотке крови IgA₁-E2, IgA₁-Pg, IgG₂-E2, IgG₂-Pg и Ki-67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ. Антитела и анти-антитела в сыворотке больных РМЖ (I стадия — 661 и II-IV стадии — 741) исследовали с помощью ELISA. Однонуклеотидные полиморфизмы генов цитокинов определяли стандартными методами ПЦР. Содержание в опухоли Ki-67 положительных клеток у 484 больных РМЖ с I стадией и у 551 — со II-IV стадиями исследовали с помощью иммуногистохимического ме-

Адрес для переписки:

Поленок Елена Геннадьевна
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: egpolenok@mail.ru

Address for correspondence:

Elena G. Polenok
Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal
and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy
of Sciences
10 Leningradsky Ave
Kemerovo
650065 Russian Federation
Phone: +7 (3842) 57-50-79.
E-mail: egpolenok@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Поленок, Л.А. Гордеева, М.В. Костянко,
А.В. Антонов, П.В. Байрамов, Н.Е. Вержбицкая,
В.Н. Захаров, Г.И. Колпинский, А.Н. Глушков
«Ассоциации антител, специфичных к стероидным
гормонам, и полиморфизма генов цитокинов
с пролиферацией опухоли у больных раком молочной
железы» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27,
№ 4. С. 761-774.
doi: 10.15789/1563-0625-AOS-3154

© Поленок Е.Г. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, M.V. Kostyanko, A.V. Antonov,
P.V. Bayramov, N.E. Verzhbitskaya, V.N. Zakharov,
G.I. Kolpinskiy, A.N. Glushkov "Associations of steroid-specific
antibodies and polymorphisms of cytokine genes with tumor
proliferation in breast cancer patients", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 4,
pp. 761-774.
doi: 10.15789/1563-0625-AOS-3154

© Polenok E.G. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-AOS-3154

тода. У больных со II-IV стадиями РМЖ с генотипом GG гена *IL6* (rs1800796) активно пролиферирующие опухоли встречались чаще, чем у больных с генотипом CG (63,3% vs 48,6%, $p = 0,02$). По индивидуальным комбинациям уровней идиотипических и антиидиотипических антител выделили три иммунологического фенотипа, по-разному ассоциированных с пролиферацией опухоли у больных РМЖ со II-IV стадиями. У больных с «нейтральным» иммунологическим фенотипом активно пролиферирующие опухоли (Ki-67 > 20% клеток) встречались в 61,5% случаев. У больных с «тормозящим» фенотипом такие опухоли выявляли в 47,3% случаев ($p = 0,02$ по сравнению с «нейтральным»). У больных со «стимулирующим» фенотипом активно пролиферирующие опухоли были диагностированы в 71,2% ($p = 0,047$ по сравнению с «нейтральным», $p < 0,001$ по сравнению с «тормозящим»). Удельный вес больных с каждым из выделенных иммунологических фенотипов не различался при I и II-IV стадиях. «Стимулирующий» фенотип обнаруживали чаще у носителей генотипа GG *IL6* (rs1800796), чем у носителей генотипа CG (26,8% vs 19,1%, $p = 0,028$). Таким образом, иммуномодуляция пролиферативной активности опухоли идиотипическими и антиидиотипическими антителами, специфичными к стероидным гормонам, у больных РМЖ была детерминирована rs1800796 полиморфизмом гена *IL6*.

Ключевые слова: рак молочной железы, антитела, интерлейкины, эстрадиол, прогестерон, Ki-67

ASSOCIATIONS OF STEROID-SPECIFIC ANTIBODIES AND POLYMORPHISMS OF CYTOKINE GENES WITH TUMOR PROLIFERATION IN BREAST CANCER PATIENTS

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

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

^b Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^c Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^e Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Earlier it was shown that actively proliferating tumors with Ki-67 positive cells > 20% are more frequently detected in breast cancer patients (BC) with high serum levels of autoantibodies against estradiol and progesterone (IgA1-E2 and IgA1-Pg), and less common in BC with high levels of corresponding antiidiotypic autoantibodies (IgG2-E2 and IgG2-Pg). The genetic factors for development of these auto-antibodies are still unknown. The purpose of this study was to search for associations between polymorphic loci of the *IL1A* (rs1800587), *IL1B* (rs16944), *IL6* (rs1554606, rs1800795, rs1800796), *IL10* (rs1800896) and *TNFA* (rs1800629) genes and serum levels of IgA₁-E2, IgA1-Pg, IgG2-E2, IgG₂-Pg as compared with tumor levels of Ki-67-positive cells in BC patients. Antibodies and antiantibodies specific to steroid hormones were assessed by means of ELISA technique, being studied in 661 BC stage I patients, and in 741 patients with stage II-IV disease. Single nucleotide polymorphisms of cytokine genes were determined by PCR technique in DNA isolated from lymphocytes. Ki-67-expressing cells were detected using immunohistochemical technique in tumor samples of 484 stage I BC patients, and in 551 patients with disease of II-IV stage. Higher levels of Ki-67 positive tumor cells were found in patients with stages II-IV breast cancer carrying GG genotype of *IL6* gene (rs1800796) more frequently than in patients with the CG genotype (63.3% vs. 48.6%, $p = 0.02$). Three immunological phenotypes have been found according to individual combinations of studied idiotypic and antiidiotypic antibodies differently associated with tumor proliferation in BC patients (stage II-IV). Highly proliferating tumors (Ki-67 positive cells > 20%) were found in 61.5% BC patients with “neutral” immunological phenotype; in 47.3% BCP with “inhibition” phenotype ($p = 0.02$ vs. “neutral”), and in 71.2% ($p = 0.047$ vs. “neutral”, $p < 0.001$ vs. “inhibition”). The frequency of BC patients with any mentioned immunological phenotype was

not changed from I to II-IV stages of the disorder. The “stimulating” phenotype was found more often in carriers of the GG *IL6* genotype (rs1800796) than in persons with CG genotype (26.8% vs. 19.1%, $p = 0.028$). In conclusion, immunomodulation of tumor proliferation by idiotypic and antiidiotypic antibodies specific to steroid hormones was associated with functional polymorphism rs1800796 of the *IL6* gene.

Keywords: breast cancer, antibodies, cytokines, estradiol, progesterone, Ki-67

Работа выполнена в рамках государственного задания АААА-А21-121011590009-9 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН).

Введение

Важным критерием в диагностике молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы (РМЖ) и в выборе оптимального варианта лечения является экспрессия в опухоли маркера клеточной пролиферации протеина Ki-67 [11, 16]. Известно влияние сывороточных гормонов и стероид-связывающего глобулина сыворотки крови на возникновение и рост РМЖ [6, 7]. Однако участие аутоантител, специфичных к стероидным гормонам и к их клеточным рецепторам, в прогрессии стероид-зависимых опухолей остается малоизученным.

Ранее обнаружили [1], что у больных РМЖ II-IV стадий опухоли с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток ($> 20\%$) встречались чаще, если в сыворотке крови повышались уровни антител класса А, специфичных к эстрадиолу и прогестерону (IgA₁-Е2 и IgA₁-Pg). И, наоборот, при повышении уровней соответствующих антиидиотипических антител класса G (IgG₂-Е2 и IgG₂-Pg) такие опухоли встречались реже. Исследование индивидуальных комбинаций указанных антител позволило выделить отдельные иммунологические фенотипы, ассоциированные с высокой и низкой пролиферативной активностью опухоли у больных РМЖ. Предположили, что индивидуальные особенности образования антител, способных участвовать в регуляции прогрессии гормональных опухолей, обусловлены полиморфными вариантами генов цитокинов.

Ассоциации полиморфизма генов цитокинов [9, 15, 17, 20] и содержания их белковых продуктов в сыворотке крови [5, 8, 14] с РМЖ были неоднократно продемонстрированы. Обнаружены взаимосвязи между уровнями цитокинов в крови больных РМЖ и количеством Ki-67 экспрессирующих клеток в опухоли [3, 8]. Однако влияние полиморфных локусов генов цитокинов на образование антител и анти-антител, специфичных к стероидным гормонам, оставалось неизвестным.

Цель исследования — выявить предполагаемые взаимосвязи полиморфных локусов генов

IL1A (rs1800587), *IL1B* (rs16944), *IL6* (rs1554606, rs1800795, rs1800796), *IL10* (rs1800896) и *TNFA* (rs1800629) с содержанием в сыворотке крови IgA₁-Е2, IgA₁-Pg, IgG₂-Е2, IgG₂-Pg и Ki-67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили лимфоциты и сыворотка крови у 1402 больных РМЖ (I стадия — 661, II — 528, III-IV — 213 человек), а также трепан-биоптаты опухоли у некоторых из них (I стадия — 484, II — 400, III-IV — 151 человек) в постменопаузе до начала специального противоопухолевого лечения. Медиана возраста составила 65 лет с интерквартильным интервалом 59-71 год.

Дизайн исследования соответствовал этическим стандартам Хельсинкской декларации (2013) и Правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденным Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 и был одобрен локальным этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (протокол № 83/2 от 15.10.2024). Все больные РМЖ давали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Из лимфоцитов выделяли ДНК с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Стандартными методами ПЦР, описанными ранее [2], определяли единичные нуклеотидные замены в генах *IL1A* (rs1800587), *IL1B* (rs16944), *IL6* (rs1554606, rs1800795, rs1800796), *IL10* (rs1800896) и *TNFA* (rs1800629).

Образцы сыворотки хранили при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до выполнения неконкурентного иммуноферментного анализа по ранее описанной методике [1]. Уровни IgA₁-Е2 и IgA₁-Pg определяли, используя конъюгаты Е2 и Pg с бычьим сывороточным альбумином в качестве адсорбированных антигенов и козы антитела против IgA человека, меченные пероксидазой хрена (Invitrogen, США), в качестве проявляющих агентов. Уровни IgG₂-Е2 и IgG₂-Pg исследовали с помощью адсорбированных моноклональных антител против Е2 и Pg в коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» (АО «НВО Иммунотех», Мо-

сква) и козьих антител против IgG человека, меченных пероксидазой хрена (Invitrogen, США).

Для анализа Ki-67 применяли стандартный иммуногистохимический метод с использованием кроличьих антител 30-9 (CONFIRM, Ventana, США).

С помощью пакета статистических программ Statistica 8.0, (StatSoft Inc., США) и онлайн-калькулятора <https://www.snpstats.net/start.htm> проводили анализ полученных результатов. Использовали критерий χ^2 Пирсона для оценки соответствия частоты генотипов генов цитокинов равновесию Харди–Вайнберга (HWE). Характер распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и статистически значимые различия между сравниваемыми группами ($p < 0,05$) выявляли по непараметрическому критерию χ^2 с поправкой Йейтса (Yates) на непрерывность вариации. Взаимосвязи между уровнями идиотипических и антиидиотипических антител оценивали с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Пороговые значения (cut-off) уровней исследуемых антител были рассчитаны на основе ROC-анализа между больными РМЖ I стадии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием Ki-67 положительных клеток в опухоли [10].

Результаты

Сначала исследовали взаимосвязи между содержанием в сыворотке больных РМЖ идиотипических антител, специфичных к стероидным гормонам, и соответствующих антиидиотипических антител. Оказалось, что коррелируют между собой уровни только IgA₁-E2 с IgA₁-Pg ($r_s = 0,69$, $p < 0,001$) и только IgG₂-E2 с IgG₂-Pg ($r_s = 0,17$, $p < 0,001$). Взаимосвязи между уровнями идиотипических антител, с одной стороны, и уровнями антиидиотипических антител, с другой стороны, отсутствовали.

Затем с помощью ROC-анализа рассчитали пограничные значения уровней исследуемых антител (cut-off value), по которым больные на I стадии РМЖ с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием в опухоли Ki-67-положительных клеток имели наиболее значимые различия. Затем распределили больных I и II-IV стадией РМЖ по содержанию в опухоли протеина Ki-67, с одной стороны, и по индивидуальным комбинациям уровней исследуемых антител в сыворотке крови, с другой стороны. Выделили последовательно следующие иммунологические фенотипы: идиотипические (IgA₁-E2 + IgA₁-Pg), антиидиотипические (IgG₂-E2 + IgG₂-Pg) и идиотип-антиидиотипические (IgA₁-E2 + IgA₁-Pg + IgG₂-E2 + IgG₂-Pg). Полученные результаты такого анализа представлены в таблице 1.

Больные РМЖ по содержанию в опухоли Ki-67 положительных клеток и выделенным идиотипическим иммунологическим фенотипам распределились следующим образом. У больных с I стадией РМЖ с высоким содержанием Ki-67 $> 20\%$ представительство каждого из указанных фенотипов (комбинации IgA₁-E2 + IgA₁-Pg) встречалось примерно с одинаковой частотой (34,0-45,6%), различия между ними были незначимыми ($p = 0,489$).

У больных со II-IV стадией РМЖ с одновременно низкими уровнями IgA₁-E2 ≤ 3 + IgA₁-Pg ≤ 2 (комбинация 1.1) и с низким уровнем одного из этих антител при высоком другом (комбинации 1.2 и 1.3) опухоли с Ki-67 $> 20\%$ встречались в 59,1-54,3%. В среднем ($1,5 = 1,1+1,2+1,3$) эта частота составляла 57,9%. В отличие от них у больных с одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 > 3 + IgA₁-Pg > 2 (комбинация 1.4) опухоли с Ki-67 $> 20\%$ обнаруживали чаще, в 68,6%. Различия между комбинациями 1.4 и 1.5 оказались статистически значимыми ($p = 0,02$).

Аналогичный анализ больных РМЖ по антиидиотипам IgG₂-E2 и IgG₂-Pg показал отсутствие искомым взаимосвязей с содержанием Ki-67 в опухоли при I стадии. У больных II-IV стадиями РМЖ при одновременно низких уровнях IgG₂-E2 ≤ 4 + IgG₂-Pg $\leq 2,5$ (комбинация 2.1) и низких уровнях одного из этих антител в комбинации с высоким уровнем другого (комбинации 2.2 и 2.3) опухоли с Ki-67 $> 20\%$ встречались в 62,8–70,5% случаев (в среднем в 64,9%, комбинация 2.5). При одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 > 4 + IgG₂-Pg $> 2,5$ такая частота была значительно ниже (50,8%) и различия между подгруппами 2.4 и 2.5 оказались статистически значимыми ($p = 0,005$).

Таким образом, у больных РМЖ на II-IV стадиях активно пролиферирующие опухоли (Ki-67 $> 20\%$) встречались в 61,5% случаев без учета влияния исследуемых антител. Однако при некоторых комбинациях идиотипических антител IgA₁-E2 + IgA₁-Pg (1.4) и антиидиотипических антител IgG₂-E2 + IgG₂-Pg (2.1+2.2+2.3) эта величина была больше, 68,6% и 64,9% соответственно. При других комбинациях (1.1+1.2+1.3 и 2.4) она оказалась меньше, 57,9% и 50,8% соответственно. Комплексный анализ условно стимулирующих и условно тормозящих пролиферацию опухоли идиотипических и антиидиотипических иммунологических фенотипов показал следующее (продолжение табл. 1).

У больных II-IV стадией РМЖ с одновременно стимулирующими идиотипическими и антиидиотипическими фенотипами (комбинация 3.1) активно пролиферирующие опухоли обнаруживались в 71,2%. Если один из указанных фенотипов

ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РМЖ С НИЗКИМ ($\leq 20\%$) И ВЫСОКИМ ($> 20\%$) СОДЕРЖАНИЕМ В ОПУХОЛИ Ki-67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОМБИНАЦИЙ НИЗКИХ ($\leq$) И ВЫСОКИХ ($>$) УРОВНЕЙ ИДИОТИПИЧЕСКИХ (IgA₁) И АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ (IgG₂) ИССЛЕДУЕМЫХ АНТИТЕЛ

TABLE 1. NUMBERS (n) AND FREQUENCY (%) OF BCP WITH LOW ($\leq 20\%$) AND HIGH ($> 20\%$) LEVELS OF TUMOR Ki-67 POSITIVE CELLS DEPENDING ON PERSONAL COMBINATIONS OF LOW ($\leq$) AND HIGH ($>$) LEVELS OF STUDIED IDIOTYPIC (IgA₁) AND ANTIIDOTYPIC (IgG₂) ANTIBODIES

Комбинации антител Antibodies combinations	РМЖ I стадии BCP I stage (n = 484)		РМЖ II-IV стадий BCP II-IV stages (n = 551)	
	Ki-67 $\leq 20\%$	Ki-67 $> 20\%$	Ki-67 $\leq 20\%$	Ki-67 $> 20\%$
	n/%	n/%	n/%	n/%
1.1. IgA ₁ -E2 ≤ 3 + IgA ₁ -Pg ≤ 2	133/59,9	89/40,1	91/40,9	131/59,1
1.2. IgA ₁ -E2 > 3 + IgA ₁ -Pg ≤ 2	33/66,0	17/34,0	26/41,3	37/58,7
1.3. IgA ₁ -E2 ≤ 3 + IgA ₁ -Pg > 2	32/59,3	22/40,7	37/45,7	44/54,3
1.4. IgA ₁ -E2 > 3 + IgA ₁ -Pg > 2	86/54,4	72/45,6	58/31,4	127/68,6
χ^2 (p), df = 3	2,4 (0,49)		6,5 (0,09)	
1.5. (1.1+1.2+1.3)	198/60,7	128/39,3	154/42,1	212/57,9
χ^2 (p1.4-1.5), df = 1	1,5 (0,22)		5,5 (0,02)	
2.1. IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	88/56,8	67/43,2	66/35,7	119/64,3
2.2. IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	51/57,9	37/42,1	23/29,5	55/70,5
2.3. IgG ₂ -E2 ≤ 4 + IgG ₂ -Pg $> 2,5$	63/59,4	43/40,6	58/37,2	98/62,8
2.4. IgG ₂ -E2 > 4 + IgG ₂ -Pg $> 2,5$	82/60,7	53/39,3	65/49,2	67/50,8
χ^2 (p), df = 3	0,5 (0,92)		9,9 (0,02)	
2.5. (2.1+2.2+2.3)	202/57,9	147/42,1	147/35,1	272/64,9
χ^2 (p2.4-2.5), df = 1	0,2 (0,64)		7,9 (0,005)	
3.1. IgG ₂ (1.1+1.2+1.3) + IgA ₁ (2.4)	60/51,3	57/48,7	42/28,8	104/71,2
3.2. IgG ₂ (1.1+1.2+1.3) + IgA ₁ (2.1+2.2+2.3)	142/61,2	90/38,8	105/38,5	168/61,5
3.3. IgG ₂ (1.4) + IgA ₁ (2.4)	26/63,4	15/36,6	16/41,0	23/59,0
3.4. IgG ₂ (1.4) + IgA ₁ (2.1+2.2+2.3)	56/59,6	38/40,4	49/52,7	44/47,3
χ^2 (p), df = 3	3,7 (0,30)		13,9 (0,004)	
3.5 (3.2+3.3)	168/61,5	105/38,5	121/38,3	191/61,2
χ^2 (p3.1-3.5), df = 1	3,1 (0,08)		3,9 (0,047)	
χ^2 (p3.4-3.5), df = 1	0,05 (0,83)		5,1 (0,02)	
χ^2 (p3.1-3.4), df = 1	1,1 (0,29)		12,8 ($< 0,001$)	

был условно стимулирующим, а другой – тормозящим (комбинация 3.2 и 3.3), то эти величины равнялись 61,5% и 59,0% соответственно. При сочетании условно тормозящих IgA₁ + IgG₂ комбинаций (3.4) активно пролиферирующие опухоли встречались в 47,3% случаев.

В результате в группе больных РМЖ II-IV стадий можно выделить три идиотип-антиидиотипических фенотипа по отношению к пролиферативной активности опухоли:

– нейтральный (комбинация 3.5 = 3.2+3.3), при котором удельный вес больных с Ki-67 $> 20\%$

(61,2%) не отличался от средней величины по группе (61,5%);

– стимулирующий (комбинация 3.4), при котором доля больных с Ki-67 $> 20\%$ (71,2%) оказалась статистически значимо больше по сравнению с нейтральным ($p = 0,047$);

– тормозящий (комбинация 3.1), при котором активно пролиферирующие опухоли встречались реже по сравнению с нейтральным (47,3%, $p = 0,020$).

Различия между больными со стимулирующим и тормозящим идиотип-антиидиотипическими

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РМЖ С НИЗКИМ ($\leq 20\%$) И ВЫСОКИМ ($> 20\%$) СОДЕРЖАНИЕМ В ОПУХОЛИ Ki-67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

TABLE 2. NUMBERS (n) AND FREQUENCY (%) OF BCP WITH LOW ($\leq 20\%$) AND HIGH ($> 20\%$) LEVELS OF TUMOR Ki-67 POSITIVE CELLS DEPENDING ON STUDIED CYTOKINES GENES POLYMORPHISMS

Гены, генотипы, аллели Genes, genotypes, alleles	РМЖ I стадии BCP stage I (n = 484)		РМЖ II-IV стадий BCP stages II-IV (n = 551)	
	Ki-67 ≤ 20%	Ki-67 > 20%	Ki-67 ≤ 20%	Ki-67 > 20%
	n/%	n/%	n/%	n/%
IL1A (rs1800587)				
CC	136/57,9	99/42,1	110/37,7	182/62,3
TC	120/60,9	77/39,1	86/40,8	125/59,2
TT	26/56,5	20/43,5	15/34,1	29/65,9
C	392/58,8	275/41,2	306/38,5	489/61,5
T	172/59,5	117/40,5	116/38,8	183/61,2
p	0,83		0,93	
IL1B (rs16944)				
CC	131/61,8	81/38,2	86/38,1	140/61,9
CT	127/56,9	96/43,1	99/39,6	151/60,4
TT	24/54,5	20/45,5	27/36,0	48/64,0
C	389/60,1	258/39,9	271/38,6	431/61,4
T	175/56,3	136/43,7	153/38,3	247/61,7
p	0,24		0,91	
IL6 (rs1554606)				
GG	72/54,5	60/45,5	62/40,3	92/59,7
GT	140/60,6	91/39,4	101/39,5	155/60,5
TT	70/59,8	47/40,2	48/34,3	92/65,7
G	284/57,4	211/42,6	225/39,9	339/60,1
T	280/60,2	185/39,8	197/36,8	339/63,2
p	0,38		0,30	
IL6 (rs1800795)				
GG	80/55,6	64/44,4	72/43,1	95/56,9
GC	140/60,3	92/39,7	95/36,8	163/63,2
CC	63/59,4	43/40,6	44/35,2	81/64,8
G	300/57,7	220/42,3	239/40,4	353/59,6
C	266/59,9	178/40,1	183/36,0	325/64,0
p	0,49		0,15	
IL6 (rs1800796)				
GG	249/60,3	164/39,7	174/36,4	304/63,6
CG	32/47,1	36/52,9	37/51,4	35/48,6
CC	2/100	0/0	0/0	0/0
G	530/59,3	364/40,7	385/37,5	643/62,5
C	36/50,0	36/50,0	37/51,4	35/48,6
χ² (pGG-CG), df = 1	3,7 (0,06)		5,3 (0,02)	
χ² (pGG-CG), df = 3	10,4 (0,016)			
χ² (pG-C), df = 1	2,0 (0,16)		4,9 (0,03)	
χ² (pG-C), df = 3	8,4 (0,04)			
IL10 (rs1800896)				
AA	103/62,0	63/38,0	71/37,2	120/62,8
GA	121/57,6	89/42,4	106/40,3	157/59,7
GG	60/57,7	44/42,3	34/35,4	62/64,6
A	327/60,3	215/39,7	248/38,4	397/61,6
G	241/57,7	177/42,3	174/38,2	281/61,8
p	0,43		0,94	

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Гены, генотипы, аллели Genes, genotypes, alleles	РМЖ I стадии BCP stage I (n = 484)		РМЖ II-IV стадий BCP stages II-IV (n = 551)	
	Ki-67 ≤ 20%	Ki-67 > 20%	Ki-67 ≤ 20%	Ki-67 > 20%
	n/%	n/%	n/%	n/%
TNFA (rs1800629)				
GG	221/58,3	158/41,7	161/36,8	277/63,2
GA	57/58,8	40/41,2	48/44,4	60/55,6
AA	6/85,7	1/14,3	2/50,0	2/50,0
G	499/58,4	356/41,6	370/37,6	614/62,4
A	69/62,2	42/37,8	52/44,8	64/55,2
p	0,45		0,12	

фенотипами по частоте диагностированных активно пролиферирующих опухолей оказалось статистически высоко значимыми ($p < 0,001$).

В связи с этим возникает вопрос: с чем связаны столь значимые для прогрессии РМЖ различия по обозначенным иммунологическим фенотипам? В частности, зависят ли индивидуальные особенности образования аутоантител и анти-антител к стероидным гормонам от полиморфных локусов генов цитокинов?

Анализ распределения больных РМЖ по содержанию в опухоли Ki-67 в зависимости от изучаемых вариантов генов цитокинов показал следующее (табл. 2). Искомые взаимосвязи обнаружены только с полиморфным локусом rs1800796 гена *IL6*. При I стадии РМЖ опухоли Ki-67 > 20% встречались у больных с генотипом GG реже, чем у больных с генотипом CG (39,7% vs 52,9%, $df = 1$, $p = 0,06$). При II-IV стадиях, наоборот, активно пролиферирующие опухоли обнаруживали чаще у больных с генотипом GG, чем с генотипом CG (63,3% vs 48,6%, $df = 1$, $p = 0,02$). Соответственно, частота выявления Ki-67 > 20% опухолей от I ко II-IV стадиям возрастала у больных с генотипом GG на 23,9%, а у больных с генотипом CG снижалась на 4,3% ($df = 3$, $p = 0,016$). Аналогичные различия проявились при сравнении носительства аллелей G и C (62,5% vs 48,6%, $df = 1$, $p = 0,03$; возрастание у G на 21,7%, снижение у C на 1,4%, $p = 0,04$).

Удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями не зависел от принадлежности больных к тому или иному генотипу других исследованных генов цитокинов.

Для решения основной задачи настоящей работы выполнили анализ распределения больных РМЖ по выделенным иммунологическим фенотипам в зависимости от генотипа изучаемых генов цитокинов. Предварительно выяснили, что представительство каждого из указанных фенотипов не различалось у больных с I и со II-IV стадиями РМЖ. Это свидетельствовало о том,

что иммунологический фенотип, присущий пациенткам в начале заболевания, не изменялся при дальнейшем росте опухоли, и послужило обоснованием для объединения больных I и II-IV стадиями в поисках искомым взаимосвязей с полиморфными локусами генов цитокинов.

Анализ распределения больных РМЖ по идиотипическим фенотипам (IgA₁) показал следующее (табл. 3). Стимулирующий пролиферацию опухоли иммунологический фенотип (комбинация 1.4 по таблице 1) встречался чаще у носителей генотипа GG *IL6* (rs1800796), чем у носителей генотипа CG (33,7% vs 23,8%, $p < 0,01$). Соответственно, у носителей аллелей G и C: 32,9% vs 24,9% $p = 0,02$. Во всех остальных случаях искомым взаимосвязей изучаемых полиморфных локусов генов цитокинов с идиотипическими фенотипами не обнаружено.

Не выявили статистически достоверных ассоциаций вариантов генов цитокинов с антиидиотипическими иммунологическими фенотипами (полученные данные в виде отдельной таблице не представлены). Частота обнаружений комбинаций 2.4 и 2.5 по таблице 1 была примерно одинаковой при каждом генотипе исследованных генов.

В таблице 4 показано, что удельный вес больных РМЖ с каждым из 3 выделенных идиотип-антиидиотипических фенотипов не зависел от полиморфизма в генах цитокинов как при анализе генотипов, так и при анализе отдельных аллелей. Небольшие искомые различия обнаружены между генотипами GG и CG гена *IL6* (rs1800796). У больных с генотипом GG стимулирующий иммунологический фенотип встречался чаще, чем у больных с генотипом CG (26,8% vs 19,1%). И, наоборот, нейтральный и тормозящий иммунологические фенотипы обнаруживали реже у носителей генотипа GG, чем у носителей генотипа CG (73,2% vs 80,9% $p = 0,028$).

Вместе с тем выяснилось, что образование некоторых из исследованных антител по-

ТАБЛИЦА 3. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РМЖ С РАЗЛИЧНЫМИ ИДИОТИПИЧЕСКИМИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

TABLE 3. NUMBERS (n) AND FREQUENCY (%) OF BCP WITH DIFFERENT IDIOTYPIC IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES DEPENDING ON STUDIED CYTOKINES GENES POLYMORPHISMS

Гены, генотипы, аллели Genes, genotypes, alleles	Идиотипические иммунологические фенотипы (комбинации IgA ₁) Idiotypic immunological phenotypes (IgA ₁ combinations)	
	1.1 + 1.2 + 1.3	1.4
IL1A (rs1800587)		
CC	502/68,7	229/31,3
TC	365/67,0	180/33,0
TT	78/67,2	38/32,8
C	1369/68,2	638/31,8
T	521/67,1	256/32,9
IL1B (rs16944)		
CC	416/68,3	193/31,7
CT	425/66,7	212/33,3
TT	106/69,3	47/30,7
C	1257/67,8	598/32,2
T	637/67,6	306/32,4
IL6 (rs1554606)		
GG	270/70,1	115/29,9
GT	457/67,1	224/32,9
TT	221/66,4	112/33,6
G	997/68,7	454/31,3
T	899/66,7	448/33,3
IL6 (rs1800795)		
GG	295/69,4	130/30,6
GC	457/67,7	218/32,3
CC	197/65,2	105/34,8
G	1047/68,7	478/31,3
C	851/66,5	428/33,5
IL6 (rs1800796)		
GG	802/66,3	407/33,7*
CG	144/76,2	45/23,8
CC	2/50,0	2/50,0
G	1748/67,1	859/32,9**
C	148/75,1	49/24,9
IL10 (rs1800896)		
AA	318/68,1	149/31,9
GA	441/66,7	220/33,3
GG	188/69,4	83/30,6
A	1077/67,5	518/32,5
G	817/67,9	386/32,1
TNFA (rs1800629)		
GG	740/67,1	363/32,9
GA	198/69,5	87/30,5
AA	11/78,6	3/21,4
G	1678/67,4	813/32,6
A	220/70,3	93/29,7

Примечание. * pGG-CG = 0,001; ** pG-C = 0,02.

Note. * pGG-CG = 0.001; ** pG-C = 0.02.

ТАБЛИЦА 4. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РМЖ С РАЗЛИЧНЫМИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

TABLE 4. NUMBERS (n) AND FREQUENCY (%) OF BCP WITH DIFFERENT IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES DEPENDING ON STUDIED CYTOKINES GENES POLYMORPHISMS

Гены, генотипы, аллели Genes, genotypes, alleles	Идиотип-антиидиотипические иммунологические фенотипы (комбинации IgA ₁ + IgG ₂) Idiotypic-antiidiotypic immunological phenotypes (IgA ₁ + IgG ₂ combinations)		
	Нейтральный Neutral (3.5)	Тормозящий Braking (3.4)	Стимулирующий Stimulating (3.1)
	n/%	n/%	n/%
IL1A (rs1800587)			
CC	419/57,3	127/17,4	185/25,3
TC	312/57,2	89/16,3	144/26,4
TT	60/51,7	27/23,3	29/25,0
C	1150/57,3	343/17,1	514/25,6
T	432/55,6	143/18,4	202/26,0
IL1B (rs16944)			
CC	348/57,1	110/18,1	151/24,8
CT	354/55,6	103/16,1	180/28,3
TT	91/59,5	30/19,6	32/20,9
C	1050/56,6	323/17,4	482/26,0
T	536/56,8	163/17,3	244/25,9
IL6 (rs1554606)			
GG	212/55,1	78/20,2	95/24,7
GT	401/58,9	102/15,0	178/26,1
TT	182/54,7	63/18,9	88/26,4
G	825/56,9	258/17,8	368/25,3
T	765/56,8	228/16,9	354/26,3
IL6 (rs1800795)			
GG	236/55,5	83/19,5	106/24,9
GC	398/59,0	104/15,4	173/25,6
CC	163/54,0	56/18,5	83/27,5
G	870/57,0	270/17,7	385/25,2
C	724/56,6	216/16,9	339/26,5
IL6 (rs1800796)			
GG	679/56,2	206/17,0	324/26,8*
CG	117/61,8	36/19,1	36/19,1
CC	2/50,0	0/0	2/50,0
G	1475/56,6	448/17,2	684/26,2
C	121/61,4	36/18,3	40/20,3
IL10 (rs1800896)			
AA	270/57,8	83/17,8	114/24,4
GA	358/54,2	123/18,6	180/27,2
GG	167/61,6	37/13,7	67/24,7
A	898/56,3	289/18,1	408/25,6
G	692/57,5	197/16,4	314/26,1
TNFA (rs1800629)			
GG	631/57,2	183/16,6	289/26,2
GA	159/55,8	56/19,6	70/24,6
AA	8/57,1	4/28,6	2/14,3
G	1421/57,0	422/16,9	648/26,0
A	175/55,9	64/20,4	74/23,6

Примечание. * pGG-CG = 0,028 в сравнении с 3.4+3.5.

Note. * pGG-CG = 0.028 compared to 3.4+3.5.

ТАБЛИЦА 5. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РМЖ С НИЗКИМИ ($\leq$) И ВЫСОКИМИ ($>$) УРОВНЯМИ ИДИОТИПИЧЕСКИХ (IgA₁) И АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ (IgG₂) АНТИТЕЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

TABLE 5. NUMBERS (n) AND FREQUENCY (%) OF BCP WITH LOW ($\leq$) AND HIGH ($>$) LEVELS OF IDIOTYPIC (IgA₁) AND ANTIIDIOTYPIC (IgG₂) ANTIBODIES DEPENDING ON STUDIED CYTOKINES GENES POLYMORPHISMS

Гены, генотипы, аллели Genes, genotypes, alleles	РМЖ I стадии / BCP stage I (n = 661)		РМЖ II-IV стадий / BCP stages II-IV (n = 741)	
	IgA ₁ -Pg ≤ 2	IgA ₁ -Pg > 2	IgA ₁ -Pg ≤ 2	IgA ₁ -Pg > 2
	n/%	n/%	n/%	n/%
IL1B (rs16944)				
CC	180/60,8	116/39,2	149/47,6	164/52,4
CT	168/54,7	139/45,3	178/53,9	152/46,1
TT	21/39,6	32/60,4	62/62,0	38/38,0
C	528/71,5	371/28,5	476/49,8	480/50,2
T	210/50,8	203/49,2	302/56,9	228/43,1
χ ² (pCC-TT), df = 2	7,4 (0,006)		5,7 (0,02)	
χ ² (pCC-TT), df = 3	23,4 (< 0,001)			
χ ² (pC-T), df = 1	6,8 (0,009)		6,8 (0,01)	
χ ² (pC-T), df = 3	19,6 (< 0,001)			
Гены, генотипы, аллели Genes, genotypes, alleles	IgG ₂ -E2 ≤ 4	IgG ₂ -E2 > 4	IgG ₂ -E2 ≤ 4	IgG ₂ -E2 > 4
	n/%	n/%	n/%	n/%
IL6 (rs1800796)				
GG	332/58,3	237/41,7	406/63,4	234/36,6
CG	38/43,7	49/56,3	67/65,7	35/34,3
CC	2/50,0	2/50,0	0/0	0/0
G	702/57,3	523/42,7	879/63,6	503/36,4
C	42/44,2	53/55,8	67/65,7	35/34,3
χ ² (pGG-CG), df = 1	6,0 (0,01)		0,1 (0,74)	
χ ² (pGG-CG), df = 3	6,8 (0,08)			
χ ² (pG-C), df = 1	5,6 (0,02)		0,1 (0,75)	
χ ² (pG-C), df = 3	6,6 (0,09)			
Гены, генотипы, аллели Genes, genotypes, alleles	IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	IgG ₂ -Pg > 2,5	IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	IgG ₂ -Pg > 2,5
	n/%	n/%	n/%	n/%
IL10 (rs1800896)				
AA	103/46,4	119/53,6	104/42,4	141/57,6
GA	156/52,5	141/47,5	179/49,2	185/50,8
GG	67/48,6	71/51,4	73/54,9	60/45,1
A	362/48,9	379/51,1	387/45,3	467/54,7
G	290/50,6	283/49,4	325/51,6	305/48,4
χ ² (pAA-GG), df = 1	0,1 (0,77)		4,9 (0,03)	
χ ² (pAA-GG), df = 3	6,2 (0,10)			
χ ² (pA-G), df = 1	0,3 (0,56)		5,5 (0,02)	
χ ² (pA-G), df = 3	6,5 (0,09)			
TNFA (rs1800629)				
GG	267/51,9	247/48,1	283/48,0	306/52,0
GA	56/40,9	81/59,1	71/47,9	77/52,1
AA	4/44,4	5/55,6	2/40,0	3/60,0
G	590/50,6	575/49,4	637/48,0	689/52,0
A	64/41,3	91/58,7	75/47,5	83/52,5
χ ² (pGG-GA), df = 1	4,9 (0,03)		0,01 (0,94)	
χ ² (pGG-GA), df = 3	5,6 (0,13)			
χ ² (pG-A), df = 1	4,4 (0,04)		0,003 (0,96)	
χ ² (pG-A), df = 3	5,9 (0,12)			

отдельности взаимосвязано с определенными полиморфными локусами изучаемых генов цитокинов. В частности (табл. 5), высокие уровни IgA_1 -Pg > 2 встречались чаще у больных с генотипом ТТ, чем у больных с генотипом СС гена *IL1B* (rs16944): 60,4% vs 39,2% ($p = 0,006$) на I стадии РМЖ и, наоборот, реже у больных с генотипом ТТ, чем у больных с генотипом СС, на II-IV стадиях (38,0% vs 52,4%, $p = 0,02$). При этом удельный вес больных с IgA_1 -Pg > 2 на II-IV стадиях был больше на 13,2%, чем на I стадии, у носителей генотипа СС, а у носителей генотипа ТТ, наоборот, меньше на 22,4% ($p < 0,001$). Аналогичные ассоциации IgA_1 -Pg у больных проявлялись при анализе аллелей С и Т гена *IL1B*.

Высокие уровни IgG_2 -E2 > 4 обнаруживали чаще у носителей генотипа СG *IL6* (rs1800796), чем у носителей генотипа GG у больных с I стадией РМЖ (56,3% vs 41,7%, $p = 0,01$), но не со II-IV стадиями. Удельный вес больных с I стадией РМЖ с аллелями С и G по отдельности составил 55,8% и 42,7% соответственно ($p = 0,02$).

Содержание в сыворотке IgG_2 -Pg оказалось ассоциированным с вариантами генов *IL10* (rs1800896) и *TNFA* (rs1800629). Высокие уровни IgG_2 -Pg > 2,5 встречались чаще у больных с генотипом АА, чем у больных с генотипом GG гена *IL10* на II-IV стадиях РМЖ (57,6% vs 45,1%, $p = 0,03$), но не на I стадии. Удельный вес больных с высокими уровнями IgG_2 -Pg и генотипом GA был больше, чем с генотипом GG *TNFA* (rs1800629) на I стадии РМЖ (59,1% vs 48,1%, $p = 0,03$), но не на II-IV стадиях.

Обсуждение

Исследование механизмов регуляции пролиферативной активности опухоли у больных РМЖ представляется актуальной задачей в связи с необходимостью выбора врачом наиболее оптимальной схемы химио-гормонотерапии в каждом конкретном случае. Если внеклеточные факторы стимулируют пролиферацию опухоли, стандартный алгоритм лечения может быть ужесточен. И наоборот, тормозящее влияние внеклеточных факторов предполагает более «мягкое» применение противоопухолевых препаратов с минимизацией сопутствующих осложнений.

В настоящей работе подтвердили ранее полученные данные [1] о влиянии антител против сывороточных гормонов и соответствующих антиидиотипических антител на пролиферативную активность опухоли у больных РМЖ. В частности показано синергическое действие IgA_1 -E2 и IgA_1 -Pg, стимулирующих пролиферацию опухоли, и синергическое антипролиферативное действие IgG_2 -E2 и IgG_2 -Pg.

Среди больных РМЖ выделили условно три иммунологических фенотипа в соответствии с индивидуальными комбинациями исследованных антител, по-разному ассоциированных с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток. У больных с «нейтральным» фенотипом количество Ki-67-экспрессирующих клеток в опухоли не отличалось от величины, средней для больных на II-IV стадиях РМЖ, без учета индивидуальных уровней антител (61,2% и 61,5% соответственно). Таких больных в общей выборке было 56,8%. У больных со «стимулирующим» фенотипом активно пролиферирующие опухоли встречались чаще, в 71,2%. Таких случаев в общей выборке было 25,7%. У больных с «тормозящим» фенотипом опухоли с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток обнаруживали реже, в 47,3%, и таких случаев было 17,5%.

Причины столь различных по влиянию на прогрессию опухоли индивидуальных особенностей образования исследованных антител остаются неизвестными. Индукторами синтеза идиотипических антител против стероидных гормонов могут быть ДНК-аддукты их метаболитов, обнаруженные у больных РМЖ [18, 19], в которых низкомолекулярные гормоны выступают в роли гаптенных. Вероятной причиной образования антиидиотипических антител могут быть мутации в гормон-связывающих центрах стероидных рецепторов у больных РМЖ [4, 12]. Соответствующие структурные изменения рецепторов могли бы индуцировать синтез специфических антител, которые в наших исследованиях проявляются как антиидиотипические. Однако гипотетические взаимосвязи гормональных аддуктов и мутантных форм гормональных рецепторов с образованием соответствующих идиотипических и антиидиотипических антител остаются неисследованными.

Появление антиидиотипических антител могло бы быть следствием образования идиотипических антител по теории иммунологических цепей Йерне [13]. Однако в настоящем исследовании нам не удалось обнаружить взаимосвязей уровней IgA_1 -E2 и IgA_1 -Pg с уровнями IgG_2 -E2 + IgG_2 -Pg, что свидетельствует о независимых механизмах их образования.

Какими бы ни были причины образования антител, специфичных к стероидным гормонам и их рецепторам, сила иммунного ответа (уровень антител в сыворотке), очевидно, контролируется цитокинами. В настоящей работе впервые обнаружены ассоциации вариантов генов *IL1B* (rs16944) с уровнями IgA_1 -Pg; *IL6* (rs1800796) с IgG_2 -E2; *IL10* (rs1800896) с IgG_2 -Pg; *TNFA* (rs1800629) с IgG_2 -Pg.

Более того, впервые выявлена искомая взаимосвязь генотипов генов цитокинов с иммунологическим фенотипом, индивидуальной совокупностью уровней идиотипических и антиидиотипических антител. У носителей генотипа GG *IL6* (rs1800796) стимулирующий пролиферацию опухоли иммунологический фенотип встречался чаще, чем у носителей генотипа CG. Примечательно, что у больных с генотипом GG активно пролиферирующие опухоли были обнаружены чаще, чем у больных с генотипом CG. Это доказывает, что взаимосвязь полиморфизма rs1800796 гена *IL6* с пролиферацией РМЖ обу-

словлена влиянием вариантов гена на образование комплекса антител, специфичных к E2 и P_g, и к их рецепторам, модифицирующим пролиферацию опухоли.

Заключение

Иммуноанализ аутоантител, специфичных к стероидным гормонам и к их рецепторам, в совокупности с определением полиморфных локусов генов цитокинов рекомендуется для изучения внеклеточных механизмов регуляции прогрессии РМЖ и других гормонозависимых опухолей.

Список литературы / References

1. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Антонов А.В., Колпинский Г.И., Костянко М.В. Антитела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал, 2024. Т. 23, № 3. С. 73-85. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Antonov A.V., Kolpinsky G.I., Kostyanko M.V. Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2024, Vol. 23, no. 3, pp. 73-85. (In Russ.)]
2. Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Колпинский Г.И., Луценко В.А., Брежнева Е.В., Костянко М.В., Вафин И.А., Глушков А.А. Ассоциации антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону с полиморфными вариантами генов цитокинов у женщин в постменопаузе // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 171-180. [Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Voronina E.N., Kolpinsky G.I., Lutsenko V.A., Brezhneva E.V., Kostyanko M.V., Vafin I.A., Glushkov A.A. Association of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with gene polymorphisms of cytokines in postmenopausal women. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 171-180. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-AOA-1794.
3. Студеникина А.А., Михайлова Е.С., Архипов С.А., Вараксин Н.А., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Биомаркеры крови и маркер пролиферации Ki-67 при раке молочной железы // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 357-366. [Studenikina A.A., Mikhaylova E.S., Arkhipov S.A., Varaksin N.A., Proskura A.V., Autenshlyus A.I. Blood biomarkers and Ki-67 proliferation marker in breast cancer. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 357-366. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-BBA-2570.
4. Alluri P.G., Speers C., Chinnaiyan A.M. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.*, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 494-502.
5. Cui Y., Cui S., Lu W., Wang Ya., Zhuo Z., Wang R., Zhang D., Wu X., Chang L., Zuo X., Zhang W., Mei H., Zhang M. CRP, IL1 α , IL1 β , and IL6 levels and the risk of breast cancer: a twosample Mendelian randomization study. *Sci. Rep.*, 2024, Vol. 14, no. 1, 1982. doi: 10.1038/s41598-024-52080-w.
6. Dimou N.L., Papadimitriou N., Gill D., Christakoudi S., Murphy N., Gunter M.J., Travis R.C., Key T.J., Fortner R.T., Haycock P.C., Lewis S.J., Muir K., Martin R.M., Tsilidis K.K. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.*, 2019, Vol. 48, no. 3, pp. 807-816.
7. Fortunati N., Catalano M.G., Boccuzzi G., Frairia R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, Vol. 316, no. 1, pp. 86-92.
8. Girdhar A., Raju K., Prasad K. Association between interleukin 6 immunohistochemical and plasma levels in invasive ductal carcinoma breast: a cross-sectional study. *Biomed Res. Ther.*, 2023, Vol. 10, no. 8, pp. 5843-5854.
9. Gordeeva L.A., Mun S.A., Voronina E.N., Polenok E.G., Sokolova E.A., Verzhbitskaya N.E., Antonov A.V., Lutsenko V.A., Filipenko M.L., Glushkov A.N. Association between cytokine gene polymorphisms and breast cancer in postmenopausal women. *Adv. Gerontol.*, 2021, Vol. 11, no. 1, pp. 44-52.
10. 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.
11. Hacking S.M., Wang Y. Practical issues of Ki-67 evaluation in breast cancer clinical practice. *J. Clin. Transl. Pathol.*, 2022, Vol. 2, no. 2, pp. 53-56.
12. Harrod A., Lai C.F., Goldsbrough I., Simmons G.M., Oppermans N., Santos D.B., Györfy B., Allsopp R.C., Toghill B.J., Balachandran K., Lawson M., Morrow C.J., Surakala M., Carnevali L.S., Zhang P., Guttery D.S., Shaw J.A., Coombes R.C., Buluwela L., Ali S. Genome engineering for estrogen receptor mutations reveals differential

responses to anti-estrogens and new prognostic gene signatures for breast cancer. *Oncogene*, 2022, Vol. 41, no. 44, pp. 4905-4915.

13. Jerne N.K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev.*, 1984, Vol. 79, pp. 5-24.

14. Kozłowski L., Zakrzewska I., Tokajuk P., Wojtukiewicz M.Z. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. *Rocz. Akad. Med. Białymst.*, 2003, Vol. 48, pp. 82-84.

15. Lafrenie R., Bewick M., Buckner C., Conlon M. Plasma cytokine levels and cytokine genetic polymorphisms in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy. *Immuno*, 2023, Vol. 3, no. 1, pp. 16-34.

16. Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., Denkert C., Ellis M.J., Fineberg S., Flowers M., Kreipe H.H., Laenkholm A.V., Pan H., Penault-Llorca F.M., Polley M.Y., Salgado R., Smith I.E., Sugie T., Bartlett J.M.S., McShane L.M., Dowsett M., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2021, Vol. 113, no. 7, pp. 808-819.

17. Peng X., Shi J., Sun W., Ruan X., Guo Y., Zhao L., Wang J., Li B. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, no. 15, pp. 12351-12364.

18. 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 as potential biomarkers for breast cancer risk. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2012, Vol. 132, no. 1-2, pp. 73-79.

19. 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.

20. Zhu R.M., Lin W., Zhang W., Ren J.T., Su Y., He J.R., Lin Y., Su F.X., Xie X.M., Tang L.Y., Ren Z.F. Modification effects of genetic polymorphisms in FTO, IL-6, and HSPD1 on the associations of diabetes with breast cancer risk and survival. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 6, e0178850. doi: 10.1371/journal.pone.0178850.

Авторы:

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

Костянко М.В. — ведущий инженер кафедры фундаментальной и прикладной химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

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

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

Authors:

Polenok E.G., PhD (Pharmacy), Leading Researcher, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Gordeeva L.A., PhD (Biology), Leading Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

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

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

Bayramov P.V., Head, Pathoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

Захаров В.Н. — главный врач 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

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

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

Zakharov V.N., Main Physician, 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

Glushkov A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 01.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 01.12.2024
Accepted 23.03.2025