

**ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФЕНОТИПЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ОПУХОЛИ У
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Глушков А. Н. ¹,
Поленок Е. Г. ¹,
Гордеева Л. А. ¹,
Мун С. А. ¹,
Студенников А. Е. ¹,
Гуров Е. А. ¹,
Костянко М. В. ²,
Захаров В. Н. ³,
Антонов А. В. ³,
Байрамов П. В. ³,
Вержбицкая Н. Е. 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»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

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

**IMMUNO-HORMONAL PHENOTYPES ASSOCIATED WITH TUMOR
PROLIFERATION AND METASTASIS IN BREAST CANCER PATIENTS**

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

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

^b Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^c M. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^e I. Kolpinsky Clinical Consultative and Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Ранее были обнаружены взаимосвязи пролиферативной активности опухоли с уровнями антител против эстрадиола (E2) и прогестерона (Pg) (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg, IgG₁-E2 и IgG₁-Pg) и соответствующих антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) у больных раком молочной железы (РМЖ). Цель работы – исследовать комбинированное влияние E2 и Pg, антител против бензо[а]пирена (Bp), E2 и Pg, антиидиотипических антител к E2 и Pg на содержание в опухоли Ki67 положительных клеток в сочетании с метастазированием у больных РМЖ. Обследовали 620 женщин с I стадией РМЖ, 475 – со II и 150 – с III+IV стадиями до начала противоопухолевого лечения. Исследуемые антитела и анти-антитела анализировали с помощью ELISA, используя конъюгаты этих гаптенс с BSA и соответствующие моноклональные антитела в качестве адсорбированных антигенов. Искомые взаимосвязи исследовали у больных РМЖ со II стадией с помощью CART-анализа. Все больные разделились на группы с различными индивидуальными комбинациями уровней исследованных факторов. У 143 больных с IgG₂-Pg ≤1,95 у.е. опухоли с низкой пролиферативной активностью и наличием метастазов (Ki67≤20% + Met+) встречались реже, а активно пролиферирующие без метастазов (Ki67>20% + Met-) чаще, чем у 332 больных с IgG₂-Pg>1,95 у.е. (10,0% vs 21,1% и 42,0% vs 26,2%, p<0,01). У 94 больных с IgG₂-Pg>1,95 у.е. в комбинации с IgG₁-Bp>14,3 у.е. опухоли с Ki67>20% обнаруживали чаще, чем у 238 с IgG₂-Pg>1,95 у.е. в комбинации с IgG₁-Bp≤14,3 у.е. (69,2% vs 50,1%, p<0,01). У 102 больных с одновременно высокими IgG₂-Pg>2,1 у.е. + IgG₂-E2>3,3 у.е. опухоли с Ki67≤20% + Met- встречались чаще, а опухоли с Ki67>20% + Met+ реже, по сравнению с 42 больными, с повышенным содержанием только IgG₂-Pg (33,3% и 16,7% vs 7,1% и 31,0%, p<0,01). 43 женщины с высокими E2>166 pmol/L (в комбинации с IgG₂-Pg>2,1 у.е. + IgG₁-Bp≤14,3 у.е. + Pg>869 pmol/L) имели наиболее агрессивные опухоли (Ki67>20% + Met+), чем 33 больных с E2≤166 pmol/L (55,8% vs 21,2%, p<0,01). Каждая из выделенных комбинаций антител и гормонов встречались с одинаковой частотой у больных с I, II и III+IV стадиями РМЖ. Таким образом, индивидуальные особенности пролиферации и метастазирования опухоли у больных РМЖ II стадии зависели от индивидуальных особенностей образования IgG₂-Pg, IgG₂-E2, IgG₁-Bp, E2 и Pg. Иммуно-гормональные фенотипы не изменялись по мере роста опухоли.

Ключевые слова: молочной железы; антитела; эстрадиол; прогестерон; бензо[а]пирен; Ki67; метастазы.

Abstract

Previously there were described the associations of tumor Ki67 positive cells with levels of antibodies against estradiol (E2) and progesterone (Pg) (IgA₁-E2 and IgA₁-Pg, IgG₁-E2 and IgG₁-Pg) and corresponding antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) in breast cancer patients (BCP). The purpose of this study was to search for the combined influence of E2 and Pg, antibodies against benzo[a]pyrene (Bp), E2 and Pg, and antiidiotypic antibodies to E2 and Pg on the levels of Ki67 positive cells in tumors and metastasis in BCP. There were studied the blood serum of 1245 BCP before anticancer treatment (620 women with I stage BCP, 475 – II stage, 150 – III+IV stages). Antibodies and antiantibodies were studied using ELISA technique with adsorbed haptens-BSA conjugates and monoclonal antibodies to E2 and Pg correspondingly. BCP were divided into several groups with different personal combinations of studied factors levels. Tumors with low proliferation (Ki67≤20%) combined with metastases (Met+) were found less frequently and tumors with Ki67>20% + Met- were found more frequently in 143 BCP with IgG₂-Pg ≤1.95 c.u. than in 332 BCP with IgG₂-Pg >1.95 c.u. (10.0% vs 21.1% and 42.0% vs 26.2%, p<0.01). Tumors with Ki67>20% were revealed in 94 BCP with IgG₂-Pg >1.95 c.u. + IgG₁-Bp >14.3 c.u., more frequently than in 238 BCP with IgG₂-Pg >1.95 c.u. + IgG₁-Bp ≤ 4.3 c.u. (69.2% vs 50.1%, p<0.01). Tumors with Ki67≤20% + Met- were found more frequently and Ki67>20% + Met+ less frequently in 102 BCP with IgG₂-Pg >2.1 c.u. + IgG₂-E2 >3.3 c.u. than in 42 BCP with IgG₂-Pg >2.1 c.u. + IgG₂-E2 ≤3.3 c.u. (33.3% and 16.7% vs 7.1% and 31.0%, p<0.01). 43 BCP had high levels of E2 >166 pmol/L combined with IgG₂-Pg >2.1 c.u. + IgG₁-Bp ≤14.3 c.u. + Pg >869 pmol/L and the most aggressive tumors (Ki67>20% + Met+) more frequently than 33 BCP with low levels of E2 ≤166 pmol/L combined with the same factors (55.8% vs 21.2%, p<0.01). Each of these immuno-hormonal phenotypes were found equally often in BCP with I, II, and III+IV stages. In conclusion, individual features on the tumor proliferation and metastasis in II stage BCP were depended on individual combinations of IgG₂-Pg, IgG₂-E2, IgG₁-Bp, E2, and Pg.

Keywords: breast cancer; antibodies; estradiol; progesterone; benzo[a]pyrene; Ki67; metastasis.

1 Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается самой частой причиной летальных исходов у женщин со злокачественными новообразованиями в РФ и в мире [6, 29]. При этом показатели смертности проявляют отчетливую тенденцию к снижению за последние 10 лет, в основном, за счет более раннего выявления болезни и повышения эффективности лечения. Обязательный анализ маркера клеточной пролиферации – протеина Ki67, рецептора эпидермального фактора роста HER2 и рецепторов стероидных гормонов для диагностики биологического типа опухоли позволяет выбрать оптимальный метод адъювантной системной терапии РМЖ. Все более широко применяются новые методы молекулярно-генетического анализа, в том числе, тестирования опухолевой ткани для персонализированного лечения РМЖ [4, 5, 7].

Вместе с тем продолжают исследования влияния фенотипических факторов на особенности течения РМЖ. В частности, обнаружены ассоциации некоторых цитокинов сыворотки и супернатантов опухоли с содержанием протеина Ki67 и наличием метастазов у больных РМЖ [1, 8, 14]. В сыворотке крови больных РМЖ обнаружены антитела против ER α , уровень которых коррелировал с количеством Ki67 экспрессирующих клеток в опухоли и с резистентностью опухоли к селективному модулятору ER, антиэстрогеновому препарату – тамоксифену, широко применяемому в адъювантной терапии РМЖ [19, 21, 22].

В наших предыдущих исследованиях были выявлены взаимосвязи уровней антител классов А и G против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg, IgG₁-E2 и IgG₁-Pg) и соответствующих антиидиотипических антител класса G (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) с пролиферативной активностью опухоли у больных РМЖ [3, 9]. Однако при этом не учитывалось: очевидное влияние самих стероидных гормонов на пролиферацию опухоли; вероятное участие в прогрессии опухоли антител против бензо[а]пирена (IgA₁-Bp и IgG₁-Bp), ассоциированных с риском возникновения РМЖ, как было показано ранее [2]; взаимное влияние всего комплекса указанных гормонов, антител и анти-антител на метастазирование опухоли в сочетании с пролиферативной активностью.

Цель настоящей работы – исследовать комбинированное влияние E2 и Pg, антител против бензо[а]пирена Bp, E2 и Pg, антиидиотипических антител к E2 и Pg на содержание в опухоли Ki67 экспрессирующих клеток в сочетании с метастазированием у больных РМЖ.

2 Материалы и методы

Обследовали 1245 больных РМЖ (620 с I стадией, 475 со II стадией, 150 с III+IV стадиями). Все женщины были некурящими, с медианой возраста 65 лет (интерквартильный размах 60-71 год), в постменопаузе, которые поступили в Кузбасский онкологический диспансер г. Кемерово с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа» и ранее не получали противоопухолевого лечения.

44 Иммуногистохимический анализ маркера пролиферации, протеина
45 Ki67, выполняли в патоморфологической лаборатории диспансера, используя
46 специфические кроличьи антитела (клон 30-9 CONFIRM, Ventana, США).
47 Наличие метастазов в лимфоузлах подтверждали гистологически.

48 Венозную кровь забирали с письменного информированного согласия
49 женщин на участие в исследованиях до начала лечения. При этом соблюдали
50 этические принципы Хельсинской декларации 2013 г. и «Правила
51 клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом
52 Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Алгоритм исследований был одобрен
53 локальным этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО
54 РАН (протокол № 103/1 от 15.10.2025).

55 Антитела классов А и G против Vp, E2 и P_g (IgA₁-Vp, IgA₁-E2, IgA₁-P_g и
56 IgG₁-Vp, IgG₁-E2, IgG₁-P_g) определяли с помощью неконкурентного
57 иммуноферментного анализа по описанным ранее методикам [3], используя
58 конъюгаты указанных гаптенов с бычьим сывороточным альбумином в
59 качестве адсорбированных антигенов. Антиидиотипические анти-антитела
60 класса G к E2 и P_g (IgG₂-E2, IgG₂-P_g) исследовали методом неконкурентного
61 иммуноферментного анализа [3] с иммобилизованными на пластике
62 моноклональными антителами против E2 и P_g. Уровни исследуемых антител
63 выражали в условных единицах (у.е.).

64 Содержание в сыворотке E2 и P_g определяли с помощью аналитических
65 наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г.
66 Москва) в соответствии с инструкциями и выражали в pmol/L.

67 Для оценки ассоциаций между уровнями исследуемых антител и
68 гормонов с характеристиками опухоли (Ki67 и наличие метастазов)
69 использовали метод классификационных деревьев решений (CART) в
70 программе Statistica 13 (StartSoft, США). В качестве зависимой переменной
71 использовали категориальный признак, отражающий четыре возможных
72 комбинации уровня пролиферации клеток (Ki67 ≤20% или >20%) и
73 метастазирования (Met+/-). В качестве независимых переменных включали
74 уровни десяти факторов сыворотки крови – двух гормонов (E2 и P_g) и восьми
75 антител различных классов (IgA₁-Vp, IgA₁-E2, IgA₁-P_g, IgG₁-Vp, IgG₁-E2, IgG₁-
76 P_g, IgG₂-E2, IgG₂-P_g). Алгоритм CART применяли с критерием разделения по
77 индексу Джини, с минимальным размером узла десять наблюдений и с
78 последующей валидацией по методу перекрестной проверки (10-fold cross-
79 validation). Каждая терминальная ветвь дерева определялась как отдельный
80 иммуно-гормональный фенотип (ИГФ), характеризующий уникальную
81 комбинацию исследуемых факторов, ассоциированную с определенным
82 опухолевым фенотипом. Статистическую значимость разбиений оценивали по
83 критерию χ^2 Пирсона ($p < 0,05$).

84 **3 Результаты**

85 Взаимосвязи индивидуальных комбинаций уровней исследуемых
86 антител и гормонов с индивидуальными характеристиками опухоли (низкие
87 или высокие уровни Ki67 положительных клеток, ≤20% и >20%, в

88 комбинации с наличием или отсутствием метастазов, Met+/-) исследовали у
89 больных со II стадией РМЖ, поскольку при I стадии метастазы отсутствовали
90 по определению, а при III+IV стадиях опухоли, как правило, отличались
91 высокой пролиферативной активностью и частотой метастазирования.
92 Результаты CART-анализа представлены на **рисунке 1**.

93 Среди 475 больных РМЖ II стадии у 107 опухоли содержали небольшое
94 количество Ki67 положительных клеток и метастазы у них не были
95 обнаружены (Met-). У 84 опухоли с низкой пролиферативной активностью
96 метастазировали (Ki67 \leq 20%, Met+). Опухоли с высокой пролиферативной
97 активностью и отсутствием метастазов (Ki67 $>$ 20%, Met-) были
98 диагностированы у 147 женщин РМЖ, а с наличием метастазов (Ki67 $>$ 20%,
99 Met+) – у 137. Наличие метастазов не зависело от уровня Ki67
100 экспрессирующих клеток в опухоли ($\chi^2 = 0,833$, $p = 0,362$).

101 Первое разделение всех больных со II стадией РМЖ в «дереве решений»
102 имело место по содержанию в сыворотке IgG₂-Pg: из них у 143 больных уровни
103 IgG₂-Pg были $\leq 1,95$ у.е., а у 332 – $> 1,95$ у.е. Различия между этими группами
104 по представительству четырех индивидуальных комбинаций Ki67 и Met ($df =$
105 3) были статистически достоверными ($p < 0,002$).

106 Больные с высокими уровнями IgG₂-Pg $> 1,95$ у.е. в свою очередь
107 разделились по уровням IgG₁-Vp: у 94 они оказались выше 14,3 у.е., а у 238 –
108 ниже 14,3 у.е. со значимыми статистическими различиями по
109 индивидуальным характеристикам пролиферативной активности и
110 метастазированию опухоли ($p = 0,007$).

111 Из вышеупомянутой группы (238 больных) выделилась небольшая часть
112 (всего 18 человек) с уровнями IgG₂-Pg $\leq 2,1$ у.е. и значительно большая (220
113 человек) с IgG₂-Pg $> 2,1$ у.е., различия между которыми были значимыми ($p =$
114 0,009).

115 В свою очередь эти 220 больных с уровнями IgG₂-Pg $> 2,1$ у.е. в
116 комбинации с IgG₁-Vp $\leq 14,3$ у.е. разделились по содержанию в сыворотке Pg
117 на 144 человека с Pg ≤ 869 pmol/L и 76 человек с Pg > 869 pmol/L ($p = 0,006$).

118 Дальнейшее разделение 144 больных с IgG₂-Pg $> 2,1$ у.е. + IgG₁-Vp $\leq 14,3$
119 у.е. + Pg ≤ 869 pmol/L проявилось по уровням IgG₂-E2: 42 из них с IgG₂-E2 $\leq 3,3$
120 у.е. и 102 с IgG₂-E2 $> 3,3$ у.е. ($p = 0,009$). А разделение 76 больных с такими же
121 уровнями IgG₂-Pg и IgG₁-Vp, но с высоким содержанием Pg > 869 pmol/L
122 проявилось по E2: 33 человека с E2 ≤ 166 pmol/L и 43 – с E2 > 166 pmol/L ($p =$
123 0,002).

124 Таким образом, конечные паттерны полученного «дерева решений» по
125 CART-анализу представляли собой семь уникальных комбинаций
126 индивидуальных уровней IgG₂-Pg, IgG₁-Vp, Pg, IgG₂-E2 и E2, для каждой из
127 которых представительство больных с каждой из четырех индивидуальных
128 комбинаций уровней Ki67 положительных клеток в опухоли и наличия
129 метастазов имело свои характерные особенности. По уровням остальных
130 исследованных факторов сыворотки больные сравниваемых семи групп не
131 имели статистически значимых различий. Выделенные комбинации

исследованных антител и гормонов были обозначены как иммуно-гормональные фенотипы (ИГФ).

Для удобства дальнейшего изложения результатов индивидуальные особенности опухолевого роста (наличие/отсутствие метастазов в комбинации с меньшим/большим количеством Ki67 положительных клеток) обозначили как «опухолевый фенотип».

В таблице 1 представлено распределение больных РМЖ II стадии по четырем опухолевым фенотипам и семи выявленным ИГФ. Совокупный анализ всей полученной матрицы с помощью критерия χ^2 Пирсона ($df = 18$) подтвердил статистическую значимость различий между выделенными паттернами на рисунке 1 ($p < 0,01$).

При этом различия между больными с ИГФ 1 ($IgG_2-Pg \leq 1,95$ у.е.) и 2 ($IgG_2-Pg > 1,95 + IgG_1-Vp > 14,3$ у.е.) по частоте обнаружения опухолевых фенотипов оказалось статистически не значимыми ($df = 3, p > 0,2$).

Значимые различия обнаружены между больными с ИГФ 4 и 5. При одинаковых уровнях $IgG_2-Pg > 2,1$ у.е. + $IgG_1-Vp \leq 14,3$ у.е. + $Pg \leq 869$ pmol/L они различались по уровням IgG_2-E2 : больше и меньше 3,3 у.е. соответственно. У больных с ИГФ 4 опухоли с $Ki67 \leq 20\%$ в комбинации с Met- встречались в 7,1%, а опухоли с $Ki67 > 20\%$ в комбинации с Met+ – в 31,0% случаев. Соответствующие показатели у больных с фенотипом 5 оказались равными 33,3% и 16,7% ($df = 3, p = 0,009$).

Больные с ИГФ 6 и 7 имели одинаковые комбинации $IgG_2-Pg > 2,1$ у.е. + $IgG_1-Vp \leq 14,3$ у.е. + $Pg > 869$ pmol/L, но различались по содержанию в сыворотке E2: в первом случае ≤ 166 , а во втором – > 166 pmol/L. При этом в первом случае опухолевые фенотипы ($Ki67 > 20\% + Met-$) и ($Ki67 \leq 20\% + Met+$) встречались чаще, а опухолевый фенотип ($Ki67 > 20\% + Met+$) – реже, чем у больных с ИГФ 7: 21,2%, 39,4% и 21,2% против 7,0%, 11,6% и 55,8% соответственно ($df = 3, p = 0,002$).

Кроме того, обнаружены различия по представительству опухолевых фенотипов у больных с отдельными ИГФ. У больных с ИГФ 4 опухоли с $Ki67 \leq 20\%$ и отсутствием метастазов встречались реже, чем с наличием метастазов (7,1% и 26,2%), а у больных с $Ki67 > 20\%$, наоборот, чаще (35,7% и 31,0%, соответственно, $p = 0,048$). У больных с ИГФ 5 такие различия отсутствовали ($p = 0,780$). В то же время у них опухоли с $Ki67 \leq 20\%$ без метастазов обнаруживали чаще, чем с метастазами (33,3% и 23,5%). Различия между больными с ИГФ 4 и 5 с $Ki67 \leq 20\%$ по наличию/отсутствию метастазов оказались статистически значимыми ($p = 0,013$).

У больных с ИГФ 7 и $Ki67 \leq 20\%$ число случаев с метастазами было меньше, чем без метастазов (11,6% и 25,6%), а у больных с $Ki67 > 20\%$, наоборот, больше (55,8% и 7,0%, соответственно, $p < 0,001$). У больных с ИГФ 6 таких различий не было ($p = 0,285$). Вместе с тем, у них метастазы обнаруживались чаще (39,4% против 18,2%) при $Ki67 \leq 20\%$ или с одинаковой частотой (21,2% и 21,2%) при $Ki67 > 20\%$. В сравнении с соответствующими

175 показателями при фенотипе 7 различия были также значимыми ($p = 0,029$ и p
176 $= 0,018$).

177 Выделенный в CART-анализе фенотип 3 (IgG₂-Pg 1,95–2,1 у.е. + IgG₁-Bp
178 $\leq 14,3$ у.е.) встречался у больных со II стадией РМЖ редко, в 18 случаях из 475
179 (3,8%). Узкий интервал уровней IgG₂-Pg, по-видимому, был обусловлен
180 методической погрешностью полуколичественного анализа этих антител.
181 Поэтому дальнейшее исследование искомых взаимосвязей у этих больных
182 целесообразно продолжить при использовании более точных
183 (количественных) методов иммуноанализа антител и на больших выборках.

184 Отражает ли обнаружение описанных взаимосвязей влиянием опухоли
185 на образование указанных антител и содержание в сыворотке стероидных
186 гормонов или, наоборот, пролиферация и метастазирование опухоли зависит
187 от того или иного ИГФ? Для ответа на этот вопрос можно было бы исследовать
188 уровни антител и гормонов у одной и той же больной по мере роста РМЖ от I
189 до IV стадии. Ввиду очевидной невозможности этого (необходимость
190 лечения) мы рассчитали количество и удельный вес больных с каждым из
191 обозначенных ИГФ при I и III–IV стадиях и сравнили полученные данные с
192 соответствующими показателями при II стадии. По результатам,
193 представленным в **таблице 2**, видно, что представительство каждого из
194 выделенных в CART-анализе ИГФ у больных I, II и III–IV стадий почти не
195 отличалось. Разница между ними по частоте обнаружения не превышала 5%.
196 Полученный результат косвенно свидетельствовал о том, что индивидуальные
197 уровни исследуемых антител и гормонов не изменяются по мере прогрессии
198 РМЖ.

199 Далее рассчитали представительство каждого из четырех опухолевых
200 фенотипов при каждом из семи выделенных ИГФ у больных со II стадией
201 РМЖ и сопоставили полученные значения с показателями у больных с I
202 стадией (**Табл. 3**). Выяснилось, что удельный вес больных с ИГФ 1 и
203 опухолями Ki67 $\leq 20\%$ с Met⁺ меньше, а с опухолями Ki67 $> 20\%$ с Met⁻ больше
204 при II стадии, чем при I (16,7% и 40,8% против 29,4%, $p = 0,015$ и $p = 0,008$,
205 соответственно). Больные с ИГФ 4 при II стадии и комбинацией Ki67 $\leq 20\%$ с
206 Met⁺ встречались чаще, чем больные с I стадией (13,1% против 6,5%, $p =$
207 $0,028$). Больные ИГФ 5 и опухолями с Ki67 $> 20\%$ и Met⁺ обнаруживались реже
208 при II стадии (12,4% против 23,9%, $p = 0,004$). Удельный вес больных с ИГФ
209 7 при I стадии составлял 11,1%, а при II – 2,0% с опухолями Ki67 $> 20\%$ и Met⁻,
210 и 17,5% с опухолями Ki67 $> 20\%$ и Met⁺ ($p < 0,001$ и $p = 0,04$, соответственно).

211 Поскольку распределение больных с I стадией по содержанию в опухоли
212 Ki67 положительных клеток не зависело от выделенных семи ИГФ ($df = 6$,
213 $p > 0,05$), выше описанные различия были значимыми для больных I стадии и с
214 Ki67 $\leq 20\%$ опухолями, и с Ki67 $> 20\%$.

215 **4 Обсуждение**

216 Изучение иммуно-гормональных механизмов канцерогенеза
217 необходимо для поиска потенциальных предикторов и ингибиторов
218 возникновения, роста и метастазирования химически индуцированных

219 гормонозависимых опухолей, в том числе, РМЖ. Сложность данного
220 направления обусловлена множеством участвующих фенотипических
221 факторов, каждый из которых влияет на эффекты других, сам, будучи
222 подвержен их воздействию. Например, антитела против E2 способны
223 тормозить возникновение и рост E2-зависимой карциномы молочной железы
224 у крыс [11]. При этом антитела против E2 могут индуцировать образование
225 соответствующих антиидиотипических антител по теории Йерне [18], которые
226 в свою очередь стимулируют пролиферацию клеток *in vitro* [30, 31] связываясь
227 с мембранным ER. В свою очередь, антитела против ER блокировали действие
228 E2 на клетки мишени в экспериментах *in vitro* [13, 24]. Такие же
229 взаимодействия возможны в кластере Pg, PR, антител против Pg и
230 соответствующих антиидиотипических антител и аутоантител против PR.

231 В этих взаимосвязях, очевидно, участвуют и антитела против Vp,
232 которые модулируют не только перераспределение Vp по органам и тканям
233 организма в экспериментах на животных [12, 16], но и взаимосвязи
234 содержания в сыворотке E2 и Pg с уровнями соответствующих специфических
235 антител у женщин в естественных условиях [15]. Не исключено, что уровни
236 антител против Vp и стероидных гормонов могут отражать содержание ДНК-
237 аддуктов с генотоксическими метаболитами этих низкомолекулярных
238 соединений, количество которых повышено у больных РМЖ [10, 20, 23, 25,
239 26, 27]. Поскольку E2 способен повышать количество Vp-ДНК аддуктов [28],
240 а некоторые метаболиты Vp, связываясь с ER проявляют эстрогеновое или
241 антиэстрогеновое действие [17], то антитела против Vp и E2 могут участвовать
242 в регуляции пролиферации и метастазирования РМЖ.

243 В настоящей работе впервые исследовали ассоциации индивидуальных
244 комбинаций десяти факторов сыворотки крови (двух гормонов и восьми
245 антител) с четырьмя индивидуальными комбинациями двух основных
246 параметров злокачественности опухоли (высокой/низкой пролиферативной
247 активности и наличием/отсутствием метастазов) у больных II стадией РМЖ.
248 Все обследуемые женщины были в постменопаузе, не курили и не получали
249 до забора крови противоопухолевого лечения (в том числе, гормонотерапии).
250 С помощью CART-анализа установили, что искомые статистически значимые
251 взаимосвязи проявились с пятью факторами: IgG₂-Pg, IgG₁-Vp, Pg, IgG₂-E2, E2.
252 Ассоциации с пятью остальными факторами были не существенными в
253 построенной статистической модели.

254 Рассчитанное дерево решений представляло собой семь отдельных
255 групп больных РМЖ с характерными индивидуальными комбинациями
256 уровней исследуемых антител и гормонов – ИГФ. По распределению больных
257 в каждой группе в соответствии с количеством в опухоли Ki67
258 экспрессирующих клеток и наличием метастазов можно было судить о
259 взаимосвязях исследуемых факторов сыворотки с особенностями течения
260 РМЖ.

261 У больных с низкими уровнями IgG₂-Pg $\leq 1,95$ у.е. (ИГФ 1 по табл.1)
262 опухоли с менее агрессивным течением (Ki67 $\leq 20\%$ и отсутствием метастазов)

и с более агрессивным течением (Ki67 >20% и наличием метастазов) встречались примерно с такой же частотой (20,2% и 28,0%) как и в целом по всей выборке со II стадией РМЖ (22,5% и 28,8%). В то же время больных с опухолевым фенотипом Ki67 ≤20% и Met+ было меньше, а с опухолевым фенотипом Ki67 >20% и Met- было больше (9,8% и 42,0%), чем в целом по всей выборке (17,7% и 31,0%, соответственно, p<0,001). Вероятно, IgG₂-Pg у больных с этим ИГФ по-разному влиял на пролиферацию и метастазирование опухоли. Его «дефицит» был ассоциирован со стимуляцией пролиферации в комбинации с торможением метастазирования. При этом, у таких больных действие всех остальных исследованных факторов не проявлялось, видимо, за счет взаимного нивелирования биологических эффектов.

Больные с повышенными уровнями IgG₂-Pg >1,95 у.е. в комбинации с повышенными уровнями IgG₁-Vp >14,3 у.е. (ИГФ 2) распределялись по четырем опухолевым фенотипам так же, как все больные со II стадией РМЖ (p = 0,165). Вероятно, повышение уровней IgG₁-Vp было компенсировано одновременным повышением уровней IgG₂-Pg.

ИГФ 4 характеризовался повышенными уровнями IgG₂-Pg >2,1 у.е. в комбинации с пониженными уровнями IgG₁-Vp ≤14,3 у.е. + Pg ≤869 pmol/L + IgG₂-E2 ≤3,3 у.е. Среди больных с таким ИГФ было минимальное количество случаев (7,1%) с наиболее благоприятным статусом опухоли (Ki67 ≤20% и Met-) и повышенное количество с менее благоприятным опухолевым статусом. ИГФ 5 отличался от предыдущего повышенным содержанием IgG₂-E2 >3,3 у.е. При этом значительно возрастал удельный вес больных с наиболее благоприятным статусом опухоли (с 7,1% до 33,3%) и снижался с наиболее агрессивным течением РМЖ (с Ki67 >20% в комбинации с Met+) с 31,0% до 16,7% (df = 3, p = 0,009). В сравнении этих двух ИГФ отчетливо видно, что одновременное повышение уровней IgG₂-Pg и IgG₂-E2 наиболее значимо ассоциировано с низкой пролиферативной активностью опухоли в сочетании отсутствием метастазов. Очевидно, что этот эффект проявлялся при неучастии антител против Pg и E2, способных блокировать антиканцерогенное действие соответствующих антиидиотипических антител. Полученный результат подтверждает ранее опубликованные данные о тормозящем пролиферацию опухолевых клеток комбинированном действии IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, при которых не учитывалось участие стероидных гормонов и антител против Vp [3, 9].

У больных с ИГФ 6 и 7 обнаружили схожие уровни IgG₂-Pg >2,1 у.е. + IgG₁-Vp ≤14,3 у.е. + Pg >869 pmol/L. Различия состояли в уровнях E2: в первом случае они были низкими, ≤166 pmol/L, во втором – высокими, >166 pmol/L. При этом у больных с ИГФ 7 реже обнаруживали умеренно злокачественные опухоли (с Ki67 ≤20% + Met+ и с Ki67 >20% + Met-) и чаще – наиболее агрессивные опухоли (Ki67 >20% + Met+), чем у больных с фенотипом 6 (11,6%, 7,0% и 55,8 против 39,4%, 21,2% и 21,2%, p = 0,002). Очевидно, что известное проканцерогенное действие E2 проявлялось только при

306 определенных условиях: при неучастии в этом E2 специфических антител и
307 анти-антител.

308 Обращают на себя внимание особенности метастазирования при слабо
309 и сильно пролиферирующих опухолях у больных с отдельными ИГФ (табл.
310 1). Так у больных II стадией РМЖ с ИГФ 4 и низким содержанием в опухоли
311 Ki67 положительных клеток число случаев без метастазов составляло 7,1%, а
312 с метастазами – 26,2% против соответствующих показателей у больных с
313 высоким содержанием в опухоли Ki67 экспрессирующих клеток: 35,7% и
314 31,0% ($p = 0,048$). У больных с ИГФ 5 и Ki67 $\leq 20\%$ случаев без метастазов
315 было значительно больше, чем с метастазами (33,3% и 23,5%). Различия по
316 этим показателям между больными с фенотипами 4 и 5 были статистически
317 значимыми ($p = 0,013$). Очевидно, что одновременное повышение уровней
318 IgG₂-Pg и IgG₂-E2 у больных с низким содержанием в опухоли Ki67
319 положительных клеток тормозило метастазирование по сравнению с
320 больными, у которых были повышены уровни только IgG₂-Pg.

321 У больных с ИГФ 7 опухоли с Ki67 $>20\%$ и метастазами обнаруживали
322 чаще, чем без метастазов (55,8% и 7,0%, соответственно). Наоборот, опухоли
323 с Ki67 $\leq 20\%$ метастазировали реже (11,6% и 25,6%, соответственно, $p < 0,001$).
324 Это означало, что сочетанное повышение уровней IgG₂-Pg, Pg и E2 было
325 ассоциировано со стимуляцией метастазирования активно пролиферирующих
326 клеток и торможением у больных с меньшим количеством Ki67
327 положительных клеток.

328 Если повышенными были уровни только IgG₂-Pg и Pg, а E2 пониженным
329 (у больных ИГФ 6), то активно пролиферирующие опухоли с метастазами
330 обнаруживали так же часто, как и без метастазов (21,2% и 21,2%, $p = 0,014$ в
331 сравнении с ИГФ 7). Напротив, опухоли с Ki67 $\leq 20\%$ и метастазами
332 встречались чаще, чем без метастазов (39,4% и 18,2%, соответственно, $p =$
333 $0,029$ в сравнении с ИГФ 7). Это подтверждало способность E2 стимулировать
334 метастазирование активно пролиферирующих опухолей и тормозить
335 метастазирование опухолей с низким содержанием Ki67 положительных
336 клеток.

337 Таким образом, на примере РМЖ обнаружены неизвестные ранее
338 иммунологические механизмы регуляции пролиферации и метастазирования
339 гормонозависимых опухолей. При исследовании в сыворотке крови больных
340 РМЖ II стадии E2 и Pg в комбинации с восемью разновидностью антител
341 установлено следующее:

342 – у 30,1% больных пролиферация и метастазирование опухоли зависели
343 только от уровней IgG₂-Pg: низкие уровни этих антител были ассоциированы
344 со стимуляцией пролиферации и торможением метастазирования опухоли;

345 – у 30,3% больных особенности клинического течения заболевания были
346 ассоциированы только с содержанием в сыворотке IgG₂-Pg, IgG₁-Bp, Pg и IgG₂-
347 E2. При этом сочетанное торможение пролиферации и метастазирования
348 имело место при сочетанном повышении IgG₂-Pg и IgG₂-E2, при низком
349 уровне Pg и не зависело от содержания в сыворотке E2;

350 – и только у 16% больных E2 проявлял известные проканцерогенные
351 действия, при его высоком содержании в комбинации с высокими уровнями
352 P_g и IgG₂-P_g чаще всего встречались наиболее агрессивные опухоли.

353 Если антиидиотипические IgG₂-P_g и IgG₂-E2 действительно
354 связываются с мембранными PR и ER, то именно их совместное внегеномное
355 воздействие на клетки-мишени обеспечивало максимальное торможение
356 опухолевой прогрессии в отсутствии конкурентов, P_g и E2 (ИГФ 5). Напротив,
357 стимуляция пролиферации и/или метастазирования происходила в случаях:
358 дефицита IgG₂-P_g при «неучастии» IgG₂-E2 (ИГФ 1); в присутствии IgG₂-P_g
359 без конкурента P_g, но при низких уровнях IgG₂-E2 (ИГФ 4); в присутствии
360 IgG₂-P_g одновременно с конкурентом P_g, но в сочетании с IgG₂-E2 даже при
361 низких уровнях E2 (ИГФ 6); и в еще более агрессивном варианте по сравнению
362 с предыдущим – при высоком содержании E2 (ИГФ 7).

363 На основании полученных результатов можно предположить, что
364 внегеномное действие антител, специфичных к мембранным ER и PR, не менее
365 значимо в регуляции прогрессии РМЖ, чем геномное действие E2 и P_g на
366 внутриклеточные стероидные рецепторы. Для подтверждения этого
367 предположения целесообразно исследовать возможность торможения
368 пролиферации и метастазирования гормонозависимых опухолей совместным
369 воздействием антител против ER и PR в модельных экспериментах *in vitro* и *in*
370 *vivo*.

371 Поскольку ИГФ, ассоциированные с пролиферацией и
372 метастазированием опухоли, очевидно, не зависели от стадии РМЖ, впервые
373 показана возможность их исследования у больных с I стадией для определения
374 прогноза степени злокачественности опухоли при ее дальнейшем росте. В
375 частности, у больных с дефицитом IgG₂-P_g (ИГФ 1) на I стадии высока
376 вероятность повышенной пролиферативной активности на II стадии РМЖ. У
377 больных с одновременным повышением уровней IgG₂-P_g и IgG₂-E2 (ИГФ 5) в
378 таком же сравнении снижается вероятность ускоренного роста и
379 метастазирования. Продолжение исследований предикторной роли ИГФ,
380 ассоциированных с маркерами прогрессии опухоли, может оказаться
381 полезным в выборе наиболее оптимальных схем адьювантной терапии РМЖ.

382 В настоящей работе не учитывали молекулярно-биологических
383 подтипов опухоли ввиду неизбежного разделения выделенных CART-
384 анализом семи групп больных на значительно большее количество паттернов
385 с недостаточным для корректной статистической обработки числом
386 наблюдений. Эта проблема может быть решена в дальнейших исследованиях
387 на более представительных выборках.

388 **5 Заключение**

389 В представленной статье показана необходимость многофакторного
390 анализа комбинированного воздействия потенциальных участников
391 регуляции процессов возникновения и прогрессии канцероген-
392 индуцированных гормонозависимых опухолей. Выделение наиболее
393 значимых из них в ИГФ позволяет определить их предикторную роль и

394 наметить перспективные мишени для новых методов профилактики и лечения
395 злокачественных новообразований. Продолжение иммунологических
396 исследований в данном направлении предполагает расширить спектр
397 анализируемых антител: специфичных к мембранным рецепторам стероидных
398 гормонов и факторов роста (в частности, к рецепторам эпидермального
399 фактора роста), а также антиидиотипических антител к Вр, которые остались
400 за рамками настоящей статьи.

401 **Финансирование**

402 Работа выполнена в рамках государственного задания (№ гос.
403 регистрации 1023032300035-4-3.1.3).

404 **Благодарность**

405 Авторы благодарят академика Л.Н. Иванову за поддержку выбранного
406 направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии
407 Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т.П., Аносова
408 М.П., Аверьянова А.В. за техническую поддержку настоящей работы.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Число и удельный вес (n / %) больных рмж ii стадии с отсутствием/наличием метастазов опухоли (met -/+) в комбинации с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием в опухоли ki67 положительных клеток в зависимости от иммуно-гормонального фенотипа (индивидуальных комбинаций уровней антител, у.е., и гормонов, pmol/l)

Table 1. Number and frequency (n / %) of bcp ii stage with and without tumor metastases (met-/+) in combination with low ($\leq 20\%$) and high ($> 20\%$) tumor ki67 positive cells levels depending on immuno-hormonal phenotypes (personal combinations of antibodies levels, c.u., and hormones, pmol/l)

Фенотип Phenotype	Ki67 ≤ 20		Ki67 > 20		p* (df = 1)
	Met-	Met+	Met-	Met+	
	n / %	n / %	n / %	n / %	
1. IgG ₂ -Pg $\leq 1,95$	29 / 20,2	14 / 9,8	60 / 42,0	40 / 28,0	0,400
2. IgG ₂ -Pg $> 1,95$ + IgG ₁ -Bp $> 14,3$	14 / 14,8	15 / 16,0	35 / 37,2	30 / 32,0	0,618
3. IgG ₂ -Pg 1,95–2,1 + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$	10 / 55,6	2 / 11,1	0 / 0	6 / 33,3	$< 0,001$
4. IgG ₂ -Pg $> 2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg ≤ 869 + IgG ₂ -E2 $\leq 3,3$	3 / 7,1	11 / 26,2	15 / 35,7	13 / 31,0	0,048
5. IgG ₂ -Pg $> 2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg ≤ 869 + IgG ₂ -E2 $> 3,3$	34 / 33,3	24 / 23,5	27 / 26,5	17 / 16,7	0,780
6. IgG ₂ -Pg $> 2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg > 869 + E2 ≤ 166	6 / 18,2	13 / 39,4	7 / 21,2	7 / 21,2	0,285
7. IgG ₂ -Pg $> 2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg > 869 + E2 > 166	11 / 25,6	5 / 11,6	3 / 7,0	24 / 55,8	$< 0,001$
χ^2 (p), df = 18	82,386 ($< 0,01$)				
χ^2 (p), df = 3	1–2	3,849 (0,279)			
	4–5	11,815 (0,009)			
	6–7	14,891 (0,002)			

Примечания: p* – статистическая значимость между Ki67 ≤ 20 и Ki67 > 20

Notes: p* – statistical significance between Ki67 \leq 20 and Ki67 $>$ 20

Таблица 2. Число и частота обнаружения (n / %) иммуно-гормональных фенотипов у больных рмж i, ii и iii+iv стадий

Table 2. Number and frequency (n / %) of bcrp i, ii and iii+iv stages with revealed immuno-hormonal phenotypes

Фенотип Phenotype	I стадия I stage	II стадия II stage	III+IV стадии III+IV stages
	n / %	n / %	n / %
1. IgG ₂ -Pg \leq 1,95	182 / 29,4	143 / 30,1	42 / 28,0
2. IgG ₂ -Pg $>$ 1,95 + IgG ₁ -Bp $>$ 14,3	97 / 15,6	94 / 19,8	25 / 16,7
3. IgG ₂ -Pg 1,95–2,1 + IgG ₁ -Bp \leq 14,3	23 / 3,7	18 / 3,8	10 / 6,6
4. IgG ₂ -Pg $>$ 2,1 + IgG ₁ -Bp \leq 14,3 + Pg \leq 869 + IgG ₂ -E2 \leq 3,3	40 / 6,5	42 / 8,8	9 / 6,0
5. IgG ₂ -Pg $>$ 2,1 + IgG ₁ -Bp \leq 14,3 + Pg \leq 869 + IgG ₂ -E2 $>$ 3,3	148 / 23,9	102 / 21,5	36 / 24,0
6. IgG ₂ -Pg $>$ 2,1 + IgG ₁ -Bp \leq 14,3 + Pg $>$ 869 + E2 \leq 166	61 / 9,8	33 / 6,9	13 / 8,7
7. IgG ₂ -Pg $>$ 2,1 + IgG ₁ -Bp \leq 14,3 + Pg $>$ 869 + E2 $>$ 166	69 / 11,1	43 / 9,1	15 / 10,0

Таблица 3. Число и частота обнаружения (n / %) иммуно-гормональных фенотипов у больных рмж ii стадии в зависимости от индивидуальных комбинаций содержания в опухоли ki67 положительных клеток ($\leq 20\%$ / $>20\%$) с наличием/отсутствием метастазов (met-/+), в сравнении с i стадией

Table 3. Number and frequency (n / %) of ii stage bcp with revealed immuno-hormonal phenotypes depending on individual combination of low and high ki67 positive tumor cells ($\leq 20\%$ / $>20\%$) and metastasis (met-/+), comparison with i stage

Фенотип Phenotype	I стадия I stage	II стадия II stage			
		Ki67 ≤ 20		Ki67 >20	
		Met-	Met+	Met-	Met+
		n / %	n / %	n / %	n / %
1. IgG ₂ -Pg $\leq 1,95$	182 / 29,4	29 / 27,1	14 / 16,7*	60 / 40,8**	40 / 29,2
2. IgG ₂ -Pg $>1,95$ + IgG ₁ -Bp $>14,3$	97 / 15,6	14 / 13,1	15 / 17,9	35 / 23,8	30 / 21,9
3. IgG ₂ -Pg 1,95–2,1 + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$	23 / 3,7	10 / 9,3*	2 / 2,4	0 / 0	6 / 4,4
4. IgG ₂ -Pg $>2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg ≤ 869 + IgG ₂ -E2 $\leq 3,3$	40 / 6,5	3 / 2,8	11 / 13,1*	15 / 10,2	13 / 9,5
5. IgG ₂ -Pg $>2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg ≤ 869 + IgG ₂ -E2 $>3,3$	148 / 23,9	34 / 31,8	24 / 28,5	27 / 18,4	17 / 12,4**
6. IgG ₂ -Pg $>2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg >869 + E2 ≤ 166	61 / 9,8	6 / 5,6	13 / 15,5	7 / 4,8	7 / 5,1
7. IgG ₂ -Pg $>2,1$ + IgG ₁ -Bp $\leq 14,3$ + Pg >869 + E2 >166	69 / 11,1	4 / 10,3	5 / 5,9	3 / 2,0***	24 / 17,5*

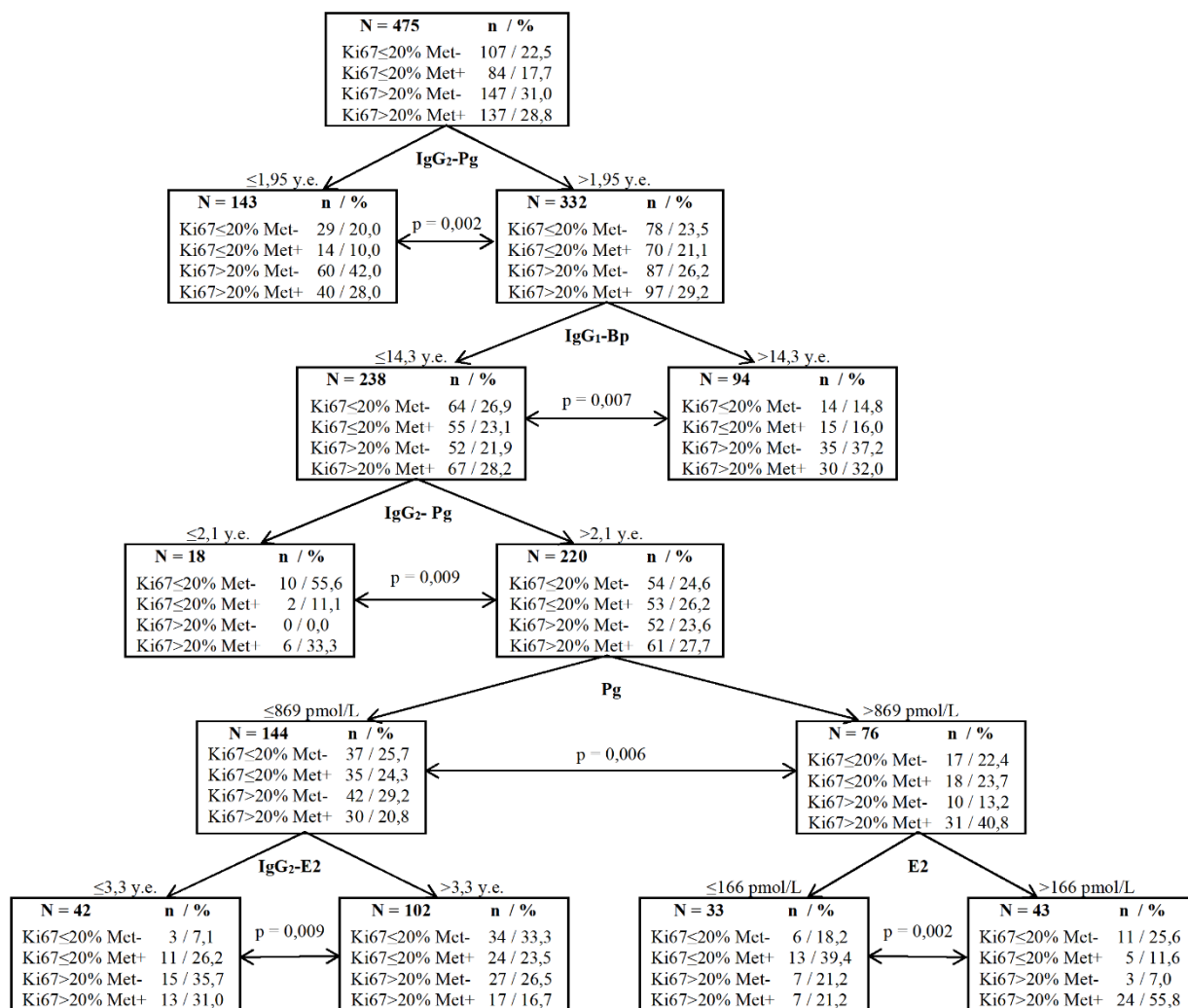
Примечания: p – статистическая значимость между I и II стадией РМЖ: * p $<0,05$; ** p $<0,01$; *** p $<0,001$.

Notes: p – statistical significance between BCP stage I and stage II: p $<0,05$; ** p $<0,01$; *** p $<0,001$.

РИСУНКИ

Рисунок 1. CART-анализ исследуемых антител и гормонов у больных РМЖ II стадии в соответствии с индивидуальными комбинациями в опухоли Ki67 положительных клеток ($\leq 20\%/>20\%$) и отсутствием/наличием метастазов опухоли (Met-/+).

Figure 1. CART-analysis of studied antibodies and hormones in II stage BCP depending on individual combinations of tumor Ki67 positive cells levels ($\leq 20\%/>20\%$) and metastasis (Met-/+).



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Поленок Е.Г. – к.фарм.н., ведущий научный сотрудник Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН».

Адрес: Институт экологии человек ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», 650065, г. Кемерово, проспект Ленинградский, 10;

Телефоны: 8(3842) 57-50-79; 8-960-915-3807;

E-mail: egpolenok@mail.ru

Polenok E.G. – PhD (Pharmacy), Leading Research Associate, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences.

Address: Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, 10, Leningradsky Prospect, Kemerovo, 650065, Russian Federation;

Telephones: 8(3842) 57-50-79; 8-960-915-3807;

E-mail: egpolenok@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

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», Кемерово, Россия

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.

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», Кемерово, Россия

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

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», Кемерово, Россия

Gordeeva L.A., PhD (Biology), Leading 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

Мун С.А. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Mun S.A., PhD (Medicine), Senior 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

Студенников А.Е. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», г. Кемерово, Россия

Studennikov A.E., PhD (Biology), Leading Research Associate, Biotechnology Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences Kemerovo, Russian Federation

Гуров Е.А. - ведущий инженер-биолог лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», Кемерово, Россия

Gurov E.A., Leading Biological Engineer, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

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

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

Захаров В.Н. – главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия

Zakharov V.N., Main Physician, M. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

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

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

Bayramov P.V., Head, Pathologoanatomical Department, M. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Вержбицкая Н.Е. – к.м.н., врач-патологоанатом ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия

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

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 им. И.А. Колпинского», Кемерово, Россия

Kolpincky G.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology Kemerovo State Medical University; Main Physician, I. Kolpincky Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФЕНОТИПЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С
ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

IMMUNO-HORMONAL PHENOTYPES ASSOCIATED WITH TUMOR
PROLIFERATION AND METASTASIS IN BREAST CANCER PATIENTS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФЕНОТИПЫ

IMMUNO-HORMONAL PHENOTYPES

Ключевые слова: рак молочной железы; антитела; эстрадиол; прогестерон;
бензо[а]пирен; Ki67; метастазы.

Keywords: breast cancer; antibodies; estradiol; progesterone; benzo[a]pyrene;
Ki67; metastasis.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 10,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 1.

05.12.2025

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	Аутеншлюс А.И., Архипов С.А., Михайлова Е.С., Архипова В.В., Вараксин Н.А. Сопряженность цитокинового профиля супернатанта инвазивной карциномы молочной железы с ее молекулярными и гистопатологическими характеристиками // Сибирский онкологический журнал, 2023. Т. 22, № 6. С. 92-102.	Autenshlyus A.I., Arkhipov S.A., Mikhaylova E.S., Arkhipova V.V., Varaksin N.A. Relationship between the cytokine profile of supernatants of invasive breast carcinoma and its molecular and histopathological characteristics. <i>Sibirskij onkologičeskij žurnal = Siberian Journal of Oncology (Russia)</i> , 2023, Vol. 22, no. 6, pp. 92–102. (In Russ.)	https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-92-102
2	Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе // Сибирский онкологический журнал, 2016. Т. 15, № 6. С. 28-34.	Glushkov A.N., Polenok E.G., Magarill Y.A., Anosova T.P., Antonov A.V., Verzhbickaja N.E. Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone. <i>Sibirskij onkologičeskij žurnal = Siberian journal of oncology</i> , 2016, Vol. 15, no. 6, pp. 28-34 (In Russ.)	https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34
3	Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Антиидиотипические аутоантитела, специфичные к стероидным гормонам, и	Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Antonov A.V., Bairamov P.V., Verzhbitskaya N.E., Kolpinsky G.I. Anti-idiotypic antibodies specific to steroid hormones and proliferative activity of tumor in	https://doi.org/10.15789/1563-0625-AIA-2874

	пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 6. С. 1269-1278.	breast cancer patients. <i>Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology</i> , 2024, Vol. 26, no. 6, pp. 1269-1278. (In Russ.)	
4	Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. // Практическая онкология, 2019. Т. 20, № 4. С. 261-273.	Imyanitov E.N. The role of molecular genetic diagnosis in clinical oncology. <i>Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology</i> , 2019, Vol. 20, no. 4, pp. 261-273. (in Russ)	https://doi.org/10.31917/2004261
5	Макарова М.В., Немцова М.В., Чекини Д.А., Черневский Д.К., Косова Е.В., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Криницына А.А., Беленикин М.С. Возможности молекулярно-генетического тестирования опухолевой ткани для персонализированного подхода в лечении рака молочной железы // Вопросы онкологии, 2023, Т. 69, № 6. С. 1002–1013.	Makarova M.V., Nemtsova M.V., Chekini D.A., Chernevskiy D.K., Kosova E.V., Baranova E.E., Sagaydak O.V., Krinitsyna A.A., Belenikin M.S. Possibilities of molecular genetic testing of tumor tissue for personalized breast cancer treatment. <i>Voprosy Onkologii = Problems in Oncology</i> , 2023, Vol. 69, no. 6, pp. 1002-1013. (In Russ.)	https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-6-1002-1013
6	Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 275 с.	The state of oncological assistance to the population of Russia in 2024. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. - Moscow: P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2025. 275 p. (In Russ.)	https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf
7	Стрункин Д.Н., Конончук В.В., Гуляева Л.Ф., Богачев С.С., Проскурина А.С. Современные аспекты систематики,	Strunkin D.N., Kononchuk V.V., Gulyaeva L.F., Bogachev S.S., Proskurina A.S. Current aspects of systematics, diagnosis and treatment	https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39

	диагностики и лечения рака молочной железы. // Опухоли женской репродуктивной системы, 2022. Т. 18, № 1. С. 25-39.	of breast cancer. <i>Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system</i> , 2022, Vol. 18, no 1, pp. 25-39. (In Russ.)	
8	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. <i>Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology</i> , 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 357-366. (In Russ.)	https://doi.org/10.15789/1563-0625-BBA-2570
9	Студенников А.Е., Поленок Е.Г., Костянюк М.В., Гордеева Л.А., Мун С.А., Захаров В.Н., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. Ассоциации стероид специфических иммунологических фенотипов с пролиферацией опухолевых клеток у больных раком молочной железы: CART-анализ // Фундаментальная и клиническая медицина, 2025. Т. 10, № 3. С. 100-109.	Studennikov A.E., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Gordeeva L.A., Mun S.A., Zakharov V.N., Antonov A.V., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Kolpinskiy G.I., Glushkov A.N. Associations of steroid-specific immunological phenotypes with tumor cell proliferation in breast cancer patients: CART analysis. <i>Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine</i> , 2025, Vol. 10, no.3, pp. 100-109 (In Russ.)	https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-100-109
10	Agudo A., Peluso M., Munnia A., Luján-Barroso L., Sánchez M.J., Molina-Montes E., Sánchez-Cantalejo E., Navarro C., Tormo M.J., Chirlaque M.D., Barricarte A., Ardanaz E., Amiano P., Dorronsoro M., Quirós J.R.,		https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1205

	Piro S., Bonet C., Sala N., González C.A. Aromatic DNA adducts and risk of gastrointestinal cancers: a case-cohort study within the EPIC-Spain. <i>Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.</i> , 2012, Vol. 21, no. 4, pp. 685-692.		
11	Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. <i>Nature</i> , 1971, Vol. 231, no. 5298, pp. 118-119.		https://doi.org/10.1038/231118a0
12	Černohorská H., Klimešová S., Lepša L., Jinoch P., Milcová A., Schmuczerová J., Topinka J., Lábaj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. <i>Mut. Res.</i> , 2012, Vol. 742, no. 1-2, pp. 2-10.		http://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.10.016
13	Chaudhri R.A., Olivares-Navarrete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor- α 36 (ER α 36). <i>J. Biol. Chem.</i> , 2012, Vol. 287, no.10, pp. 7169-7181.		https://doi.org/10.1074/jbc.M111.292946
14	Girdhar A., Raju K., Prasad K. Association between interleukin 6 immunohistochemical and plasma levels in invasive ductal		https://doi.org/10.15419/bmrat.v10i8.826

	carcinoma breast: a cross-sectional study. <i>Biomed. Res. Ther.</i> , 2023, Vol. 10, no. 8, pp. 5843-5854.		
15	Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A. Inversion of natural immunohormonal interactions under influence of antibodies against environmental chemical carcinogens. <i>Med. Hypotheses</i> , 2020, Vol. 144, pp. 109981.		https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109981
16	Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. <i>Vaccine</i> , 2009, Vol. 27, no. 31, pp. 4142-4151.		https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.052
17	Hirose T., Morito K., Kizu R., Toriba A., Hayakawa K., Ogawa S., Inoue S., Muramatsu M., Masamune Y. Estrogenic/antiestrogenic activities of benzo[a]pyrene monohydroxy derivatives. <i>J. Health Sci.</i> , 2001, Vol. 47, no. 6, pp. 552-558.		https://doi.org/10.1248/jhs.47.552
18	Jerne N.K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. <i>Immunol. Rev.</i> , 1984, Vol. 79, pp. 5-24.		https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1984.tb00484.x
19	Leclercq G. Natural Anti-Estrogen Receptor Alpha Antibodies Able to Induce Estrogenic		http://doi.org/10.3390/ijms19020411

	Responses in Breast Cancer Cells: Hypotheses Concerning Their Mechanisms of Action and Emergence. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2018, Vol. 19, no. 2, pp. 411.		
20	Lin C.H., Zahid M., Kuo W.H., Hu F.C., Wang M.Y., Chen I.C., Beseler C.L., Mondal B., Lu Y.S., Rogan E.G., Cheng A.L. Estrogen-DNA Adducts and Breast Cancer Risk in Premenopausal Asian Women. <i>Cancer Prev. Res. (Phila)</i> , 2023, Vol. 16, no. 3, pp. 153-161.		https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0415
21	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. <i>Oncoimmunology</i> , 2016, Vol.5, no. 2, e1074375.		http://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375
22	Maselli A., Parlato S., Puglisi R., Raggi C., Spada M., Macchia D., Pontecorvi G., Iessi E., Pagano M.T., Cirulli F., Gabriele L., Carè A., Vici P., Pizzuti L., Barba M., Matarrese P., Pierdominici M., Ortona E.. Autoantibodies Specific to ER α are Involved in Tamoxifen Resistance in Hormone		https://doi.org/10.3390/cells8070750

	Receptor Positive Breast Cancer. <i>Cells.</i> , 2019, Vol. 8, no. 7, pp. 750.		
23	Niehoff N, White AJ, McCullough LE, Steck SE, Beyea J, Mordukhovich I, Shen J, Neugut AI, Conway K, Santella RM, Gammon MD. Polycyclic aromatic hydrocarbons and postmenopausal breast cancer: An evaluation of effect measure modification by body mass index and weight change. <i>Environ Res.</i> , 2017, Vol. 152, pp. 17-25.		https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.022
24	Norfleet A.M., Clarke C.H., Gametchu B., Watson C.S. Antibodies to the estrogen receptor- α modulate rapid prolactin release from rat pituitary tumor cells through plasma membrane estrogen receptors. <i>FASEB J.</i> , 2000, Vol. 14, no. 1, pp. 157-165.		http://doi.org/10.1096/fasebj.14.1.157
25	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. <i>J. Steroid Biochem. Mol. Biol.</i> , 2012, Vol. 132, no. 1-2, pp. 73-79.		http://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.02.002
26	Reding K.W., Han C.J., Whittington D., Zahid M., Rogan E.G., Langford D., Rohan T.E., Chlebowski R.T., Cheng T.D., Barrington W.E., Tinker L.F. Risk of Breast		https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0133

	Cancer Associated with Estrogen DNA Adduct Biomarker. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> , 2020, Vol. 20, no. 10, pp. 2096-2099.		
27	Rundle A., Tang D., Hibshoosh H., Estabrook A., Schnabel F., Cao W., Grumet S., Perera F.P. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. <i>Carcinogenesis</i> , 2000, Vol. 21, no. 7, pp. 1281-1289.		https://doi.org/10.1093/carcin/21.7.1281
28	Se Chan Kang, Byung Mu Lee. Effect of estrogen receptor (ER) on benzo[a]pyrene-DNA adduct formation in human breast cancer cells. <i>J. Toxicol. Environ. Health A</i> , 2005, Vol. 68, no. 21, pp. 1833-1840.		http://dx.doi.org/10.1080/15287390500182883
29	Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer Statistics, 2023. <i>CA Cancer J. Clin.</i> , 2023, Vol. 73, no. 1, pp. 17-48.		https://doi.org/10.3322/caac.21763
30	Sömjen D., Amir-Zaltsman Y., Mor G., Gayer B., Lichter S., Barnard G., Kohen F. Anti-idiotypic antibody as an oestrogen mimetic in vivo: stimulation of creatin kinase specific activity in rat animal models. <i>J. Endocrinol.</i> , 1996, Vol. 149, no. 2, pp. 305-312.		https://doi.org/10.1677/joe.0.1490305

31	Sömjen D., Kohen F., Lieberherr M. Nongenomic effects of an anti- idiotypic antibody as an estrogen mimetic in female human and rat osteoblasts. <i>J. Cell. Biochem.</i> , 1997, Vol. 65, no. 1, pp. 53-66.		<a href="https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(199704)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y">https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(199704)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y
----	---	--	---