

**ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ
ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

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

¹ Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук.

² Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М. С. Раппопорта.

³ Кемеровский государственный медицинский университет.

⁴ Клинический консультативно-диагностический центр им. И. А. Колпинского.

**IMMUNO-HORMONAL REGULATION OF TUMOR PROLIFERATION
IN BREAST CANCER PATIENTS**

Glushkov A.N. ^a,
Polenok E.G. ^a,
Gordeeva L.A. ^a,
Antonov A.V. ^b,
Bayramov P.V. ^b,
Verzhbitskaya N. E. ^b,
Kolpinckiy G.I. ^{c, d}

^a Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry
SB RAS.

^b Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.

^c Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University.

^d Kemerovo Clinical Diagnostic Center.

Резюме

Известно, что пролиферация опухолевых клеток у больных раком молочной железы (РМЖ) регулируется половыми гормонами – эстрадиолом и прогестероном (E2 и Pg). Кроме того, в сыворотке больных РМЖ были обнаружены ауто-антитела, специфичные к эстрогеновому рецептору (ER α), уровень которых прямо коррелировал с удельным весом клеток, экспрессирующих протеин Ki-67 – маркер пролиферации опухоли. Предположили, что роль ауто-антител против мембранных стероидных рецепторов могут выполнять антиидиотипические антитела к E2 и Pg (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg). Цель – исследовать ассоциации экспрессии Ki-67 в опухоли и содержания в сыворотке IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, а также стероидных гормонов E2 и Pg у больных РМЖ. IgG₂-E2 и IgG₂-Pg исследовали с помощью ELISA, используя в качестве адсорбированных антигенов моноклональные антитела против E2 и Pg в сыворотке крови 373 больных ER+ РМЖ I стадии и 379 – II–IV стадий. Концентрацию E2 и Pg в сыворотке определяли с помощью тест-систем «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («ИммуноТех», г. Москва). Содержание в опухоли Ki-67 анализировали стандартным иммуногистохимическим методом в Кемеровском онкологическом диспансере. Удельный вес опухолей с большим количеством клеток, экспрессирующих Ki-67 (Ki-67>30), у больных РМЖ II–IV стадией был выше, чем у больных I стадии (50,7% против 29,8%, p<0,001). Эта закономерность была характерна для больных с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg: 1) при низком содержании в сыворотке E2<200 pmol/L (50,9% против 21,3%, p<0,001); 2) при высоком E2> 200 pmol/L (74,2% против 34,1%, p = 0,003); 3) при низком Pg≤600 pmol/L (60,6% против 22,2%, p<0,001); 4) при высоком Pg>600 pmol/L (58,5% против 30,8%, p = 0,02). Такого возрастания удельного веса Ki-67>30 опухолей не обнаружили у больных с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg. Соответствующие показатели составили: 1) 36,9% против 22,0% (p = 0,14); 2) 48,4% против 34,5% (p = 0,08); 3) 34,0% против 27,7% (p = 0,75). Только у больных с Pg>600 pmol/L и одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg различия оказались статистически значимыми (48,1% против 26,6%, p = 0,01). Антиидиотипические антитела к стероидным гормонам принимают участие регуляции пролиферации опухоли у больных РМЖ. Иммуноанализ IgG₂-E2 и IgG₂-Pg может быть использован в оценке прогноза пролиферативной активности РМЖ при его росте.

Ключевые слова: рак молочной железы; эстрадиол; прогестерон; антитела; анти-антитела; стероидные рецепторы.

Abstract

It is well known that tumor cells proliferation is regulated by sex steroid hormones, estradiol and progesterone (E2 and Pg) in breast cancer patients (BCP). Apart from that auto-antibodies specific to estrogen receptor (ER α) were detected in the blood serum of BCP. Their levels positively correlated with the percentage of Ki-67 expressing breast cancer cells. We proposed that antiidiotypic auto-antibodies to E2 and Pg (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) could act as antibodies against membrane ER and progesterone receptor (PR). Our study aimed for research of IgG₂-E2 and IgG₂-Pg according to E2 and Pg serum levels in association with Ki-67 positive tumors in BCP. Antiidiotypic antibodies were studied in ER+BCP (374 – I stage and 379 – II–IV stages) using ELISA technique with monoclonal antibodies against E2 and Pg as adsorbed antigens. Blood serum concentrations of E2 and Pg measured using “ImmunoEA-Estradiol” and “ImmunoEA-Progesterone” test-systems (“Immunotech”, Moscow). Tumor Ki-67 was studied by standart immunohistochemical technique in Kemerovo oncological hospital. The high percentage of Ki-67 positive breast cancer cells (Ki-67>30) was higher in BCP II–IV stages than in I stage (50.7% vs 29.8%, p<0,001). Such raise were detected for the BCP with low levels of both IgG₂-E2 and IgG₂-Pg: 1) at the low serum concentration E2 \leq 200 pmol/L (50.9% vs 21.3%, p<0.001); 2) at the high E2>200 pmol/L (74.2% vs 34.1%, p = 0.003); 3) at the low Pg \leq 600 pmol/L (60.6% vs 22.2%, p<0.001); 4) at the high Pg>600 pmol/L (58.5% vs 30.8%, p = 0.02). There were not revealed the same differences between II–IV and I stages BCP with low levels of both IgG₂-E2 and IgG₂-Pg. Corresponding Ki-67>30 indicators were: 1) 36.9% vs 22.0% (p = 0.14); 2) 48.4% vs 34.5% (p = 0.08); 3) 34.0% vs 27.7% (p = 0.75). The statistically significant differences were detected in BCP with Pg>600 pmol/L and high IgG₂-E2 and IgG₂-Pg levels only: 48.1% vs 26.6%, (p = 0.01). So antiidiotypic auto-antibodies to steroid hormones take part in regulation of tumor proliferation in BCP. Immunoassay of IgG₂-E2 and IgG₂-Pg may be used for prognosis of tumor proliferation at the growing breast cancer.

Keywords: breast cancer; estradiol; progesterone; antibodies; antiantibodies; steroid receptors

1 Введение

Иммуногистохимический анализ маркера клеточной пролиферации-протеина Ki-67, рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER и PR) и рецептора эпидермального фактора роста (HER-2) широко применяется в диагностике молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы (PMЖ) для выбора наиболее оптимальных схем комбинированной терапии. Поэтому исследование внеклеточных факторов организма, регулирующих экспрессию указанных молекул в опухоли, представляет не только теоретический, но и сугубо практический интерес.

Общеизвестно участие половых стероидов в возникновении и росте PMЖ. В частности, показана стимуляция прогрессии PMЖ под действием эстрадиола (E2) и угнетение пролиферации ER-экспрессирующих опухолевых клеток под действием прогестерона (Pg) [8,11]. Наряду с хорошо изученными геномными эффектами известно и внегеномное действие стероидных гормонов, опосредованное мембранными ER и PR [5,7].

Антитела против стероидных рецепторов также способны к внегеномному действию на клетки-мишени, как это было показано в ранее проведённых многочисленных экспериментах *in vitro* [9,12]. Ауто-антитела против ER обнаружены в сыворотке крови больных PMЖ [10]: они связывались с поверхностными ER и стимулировали пролиферацию опухолевых клеток мыши MCF-7 *in vitro*; их уровень превышал таковой у здоровых женщин и прямо коррелировал с количеством Ki-67 экспрессирующих клеток в опухоли. Однако функции ауто-антител против PR, теоретически способных участвовать в регуляции пролиферативной активности опухоли, оставались неизвестными.

Роль антител против стероидных рецепторов могут выполнять анти-идиотипические антитела к стероидным гормонам, как это было продемонстрировано в модельных экспериментальных *in vitro* [13]: анти-идиотипические антитела к E2 действовали как агонисты E2 в культуре остеобластов. В нашей предыдущей статье были описаны особенности образования антиидиотипических антител, специфичных к моноклональным антителам против E2 и Pg (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg), у здоровых женщин и больных PMЖ с ER+/PR+ опухолями на I стадии. [3]. Настоящая работа является продолжением начатых исследований с учётом предполагаемого взаимного влияния стероидных гормонов и соответствующих антиидиотипических антител на пролиферативную активность опухоли у больных PMЖ в начале заболевания и при распространённых опухолях.

Цель – исследовать ассоциации экспрессии Ki-67 в опухоли и содержания в сыворотке крови антиидиотипических ауто-антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, а также стероидных гормонов E2 и Pg у больных PMЖ.

2 Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 898 женщин в постменопаузе. Все женщины впервые обратились в ГБУЗ «Кузбасский

44 клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» г. Кемерово. У
45 всех женщин был первично установлен диагноз «инвазивная карцинома
46 молочной железы неспецифического типа». Согласно TNM классификации у
47 большинства женщин была выявлена I и II стадии заболевания (45,9% и 38,8%
48 соответственно), III и IV стадии были выявлены у 14,2% и 1,1% женщин
49 соответственно. Наличие ER, PR и Ki-67 в опухолевых клетках определили с
50 помощью стандартных иммуногистохимических методов в
51 патологоанатомическом отделении онкодиспансера. Медиана возраста всех
52 женщин составила 65 года (интерквартильный размах 59–71).

53 Объектом для исследования послужила периферическая кровь, которую
54 забирали в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации
55 (2013 г.) и согласно «Правилами клинической практики в Российской
56 Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины,
57 принявшие участие в настоящем исследовании, дали письменное
58 информированное согласие на участие в нем.

59 Иммуноанализ антиидиотипических антител, специфичных к E2 и Pg
60 (IgG₂-E2, IgG₂-Pg), проводили с помощью неконкурентного
61 полуколичественного иммуноферментного анализа с использованием
62 коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ»
63 («Иммунотех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике
64 моноклональными антителами против E2 в Pg согласно методике [2]. IgG₂-E2
65 и IgG₂-Pg, связавшиеся с моноклональными антителами против E2 и Pg,
66 выявляли с помощью козьих антител против IgG человека, меченных
67 пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/30000. Оптическую
68 плотность ферментативной реакции измеряли на фотометре Multiscan FC
69 (Thermo Scientific, Финляндия) при длине волны 450 нм. Уровни IgG₂-E2 и
70 IgG₂-Pg выражали в условных единицах (у.е.) и рассчитывали по формуле:

$$71 \quad \text{IgG}_2\text{-X} = (\text{OD}_{\text{X-МАТ}} - \text{OD}_{\text{фон}}) / \text{OD}_{\text{фон}}$$

72 где X = E2 или Pg; OD_{X-МАТ} – оптическая плотность связывания сывороточных
73 антиидиотипических антител с моноклональными антителами (МАТ) против
74 E2 или Pg, OD_{фон} – оптическая плотность фонового связывания меченных
75 пероксидазой хрена козьих антител против IgG человека с моноклональными
76 антителами против E2 или Pg без добавления сыворотки крови.

77 Концентрацию стероидных гормонов (E2, Pg) определяли с помощью
78 коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ»
79 («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

80 Обработку полученных данных осуществляли с помощью программы
81 Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Тип распределения исследуемых показателей
82 оценивали с помощью W-критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение
83 показателей имело ненормальный характер, в дальнейшем использовали
84 непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность
85 вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Пороги

86 отсечения антител (cut-off value), по которым сравниваемые группы имели
87 оптимальные различия, были рассчитаны с помощью ROC-анализа [6].

88 3 Результаты

89 Сначала исследовали взаимосвязи уровней экспрессии маркера
90 клеточной пролиферации, протеина Ki-67, со статусом стероидных
91 рецепторов в опухоли у больных РМЖ. Полученные результаты представлены
92 в таблице 1. Искомые взаимосвязи выявлены как при I стадии заболевания, так
93 и при II–IV стадиях. У больных с ER+/PR+ и ER+/PR– опухолями на I стадии
94 низкие уровни Ki-67 (содержание Ki-67 положительных клеток $\leq 14\%$)
95 обнаружены в 41,6% и в 41,5% случаев, средние (15–30%) в 29,0% и 26,4%,
96 высокие ($>30\%$) – в 29,4% и в 32,1%. То есть больные с ER+/PR+ и ER+/PR–
97 опухолями практически не имели различий по экспрессии Ki-67 ($p = 0,89$).

98 В то же время каждая из этих подгрупп значимо различалась с больными
99 с ER-/PR- опухолями, соответствующие значения Ki-67 в которой составили
100 15,4%, 71,8% и 12,8% ($p = 0,001$).

101 Аналогичное отсутствие различий между больными ER+/PR+ и ER+/PR–
102 опухолями по уровням Ki-67 имело место при II–IV стадиях ($p = 0,17$), в то
103 время как каждая из этих подгрупп значимо отличалась от больных с ER-/PR–
104 опухолями ($p < 0,001$ и $p = 0,03$, соответственно).

105 У женщин на II–IV стадиях заболевания, по сравнению с I стадией,
106 удельный вес опухолей с низким уровнем Ki-67 ≤ 14 значительно снижался, а с
107 высоким Ki-67 > 30 повышался. Эти различия были характерными для больных
108 с ER+/PR+ опухолями ($p < 0,001$), с ER+/PR– опухолями ($p = 0,01$) и с ER-/PR–
109 опухолями ($p < 0,001$).

110 Отсутствие различий между больными с ER+/PR+ и ER+/PR– опухолями
111 по распределению уровней Ki-67 как при I стадии, так и II–IV стадиях
112 процесса послужило основанием объединить их в отдельную когорту (ER+), в
113 которой и были проведены запланированные исследования
114 антиидиотипических антител и гормонов.

115 С помощью ROC-анализа рассчитали пороговые значения (cut-of)
116 уровней исследуемых антител и концентраций гормонов в сыворотке крови,
117 по которым больные ER+ РМЖ с I стадией и низким уровнем Ki-67 ≤ 14 имели
118 наибольшие различия с таковыми при высоком уровне Ki-67 > 30 в опухоли.
119 Исследование взаимосвязей между ними показало следующее (табл.2). У
120 больных РМЖ I стадии искомые взаимосвязи обнаружены только между
121 уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg ($p < 0,001$). Взаимосвязи между высокими и
122 низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg с высоким и низким содержанием E2 и
123 Pg отсутствовали. Так же не выявляли статистически достоверных связей
124 между высоким и низким содержанием E2 и Pg.

125 У больных РМЖ на II–IV стадиях процесса так же обнаружили искомые
126 взаимосвязи между уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg ($p = 0,02$), и кроме того (в
127 отличие от больных I стадией РМЖ) – между E2 и Pg ($p = 0,009$).

128 Удельный вес больных с высокой концентрацией в сыворотке $E2 > 200$
129 pmol/L при II–IV стадиях составлял 53,2%, а при I стадии – 40,6%, если
130 уровень IgG_2-E2 был высоким ($p < 0,01$). Соответствующие показатели с
131 $E2 > 200 \text{ pmol/L}$ проявились и у больных с высоким уровнем IgG_2-Pg (49,5%
132 против 36,3%, $p < 0,01$). При низких уровнях антител различия по $E2$ между
133 стадиями отсутствовали.

134 В основном разделе настоящей работы исследовали взаимосвязи
135 экспрессии $Ki-67$ в опухоли, с одной стороны, и уровней $E2$, Pg , IgG_2-E2 и
136 IgG_2-Pg , с другой. При этом учитывали особенности экспрессии $Ki-67$ у
137 больных со II–IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией.

138 В таблице 3 показаны удельные веса больных с низкими, средними и
139 высокими уровнями экспрессии $Ki-67$ в опухоли при низких и высоких
140 концентрациях $E2$ и Pg , а также при их четырёх возможных индивидуальных
141 комбинациях. Искомых взаимосвязей между $Ki-67$ и $E2$ не обнаружили ни у
142 больных с I стадией РМЖ ($p = 0,14$), ни у больных со II–IV стадиями ($p = 0,09$).
143 Низкий удельный вес больных с низким уровнем $Ki-67 \leq 14$ и соответственно
144 высокий удельный вес больных с высоким уровнем $Ki-67 > 30$ при II–IV
145 стадиях по сравнению с I стадией имели место как при низком, так и при
146 высоком содержании $E2$ в сыворотке крови ($p < 0,001$ и $p = 0,003$
147 соответственно).

148 У больных с I стадией РМЖ и низким уровне $Ki-67 \leq 14$ высокие
149 концентрации Pg встречались реже, чем низкие (34,8% и 49,7%) и, наоборот,
150 при высоких уровнях $Ki-67 > 30$ эти показатели составили соответственно
151 35,3% и 23,1% ($p = 0,008$). Аналогичная ситуация, но менее статистически
152 значимая ($p = 0,046$) обнаружена и у больных со II–IV стадиями РМЖ.
153 Снижение удельного веса больных с низким уровнем $Ki-67 \leq 14$ и
154 соответствующее повышение удельного веса больных с высоким уровнем $Ki-$
155 67 у больных со II–IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией имели место
156 как при низких, так и при высоких концентрациях Pg в сыворотке крови
157 ($p < 0,001$).

158 Анализ распределения больных РМЖ I стадией по уровням $Ki-67$ в
159 опухоли и четырём возможным индивидуальным комбинациям низких и
160 высоких концентраций $E2$ и Pg в сыворотке крови показал следующее. У
161 больных с низким содержанием Pg и разными концентрациями $E2$ (позиции
162 3.1 и 3.2) опухоли с низким уровнем $Ki-67 \leq 14$ встречались в 51,4% и 46,6%
163 случаев, а опухоли с высоким уровнем $Ki-67 > 30$ – в 20,7% и в 27,6%,
164 соответственно. У больных с высоким содержанием Pg и разными
165 концентрациями $E2$ (позиции 3.3 и 3.4) соответствующие показатели
166 составили: 39,8% и 28,6% для $Ki-67 \leq 14$; 32,7% и 38,5% для $Ki-67 > 30$ ($p < 0,05$).
167 Наиболее выраженные различия были выявлены при сравнении позиций 3.1 и
168 3.4 ($p = 0,003$).

169 У больных РМЖ II–IV стадией с низким содержанием Pg (позиции 3.1 и
170 3.2) удельный вес опухолей с высоким уровнем $Ki-67 > 30$ так же был ниже

171 (42,2% и 46,7%), чем при высоком содержании Pg (позиции 3.3 и 3.4: 54,3% и
172 55,6%). Статистически значимые различия проявились при сопоставлении
173 позиций 3.1 и 3.4, как и при подобном анализе больных I стадией РМЖ.

174 Снижение удельного веса опухолей с низкими уровнями $Ki-67 \leq 14$ и
175 соответствующее повышение удельного веса опухолей с высокими уровнями
176 $Ki-67 > 30$ у больных со II–IV стадиями по сравнению с I стадией имело место
177 с разной степенью статистической значимости (от $p = 0,03$ до $p < 0,001$) при
178 любой из четырёх индивидуальной комбинации высоких и низких
179 концентраций E2 и Pg.

180 Анализ распределения низких и высоких уровней исследуемых
181 антиидиотипических антител и их комбинаций у больных ER+ РМЖ I и II–IV
182 стадий в соответствии с уровнями $Ki-67$ показал следующее (табл. 4). Искомые
183 взаимосвязи не были обнаружены у больных РМЖ в начале процесса (I
184 стадия).

185 На II–IV стадиях заболевания с низким содержанием $Ki-67 \leq 14$ в опухоли
186 низкие уровни IgG_2-E2 встречались реже (19,5%), а высокие – чаще (30,9%), и
187 наоборот, при высоком содержании $Ki-67 > 30$ низкие уровни IgG_2-E2
188 обнаруживали чаще, а высокие реже (57,2% против 45,9%, $p = 0,03$). Не
189 выявили взаимосвязей с $Ki-67$ при анализе отдельно IgG_2-Pg (позиции 2.1 и
190 2.2).

191 Вместе с тем, при низком содержании $Ki-67 \leq 14$ высокие уровни IgG_2-
192 E2 встречались чаще только в комбинации с высокими уровнями IgG_2-Pg
193 (34,1%) и реже при высоком содержании $Ki-67 > 30$ (42,6%). Статистически
194 значимые различия обнаружены при сравнении одновременно высоких и
195 одновременно низких уровней исследуемых антител (позиции 3.4 и 3.1, $p =$
196 0,03). Такие же различия ($p = 0,03$) проявились при сравнении больных с
197 одновременно высокими уровнями IgG_2-E2 и IgG_2-Pg с подгруппой,
198 объединяющей позиции 3.1+3.2+3.3, то есть при одновременно низких
199 уровнях исследуемых антител или одного из них при высоком уровне другого.

200 У больных со II–IV стадией процесса опухоли с низким содержанием $Ki-$
201 67 ≤ 14 обнаруживали реже, а с высоким $Ki-67 > 30$ чаще, чем у больных с I
202 стадией независимо от уровней IgG_2-E2 и IgG_2-Pg и от их комбинаций.
203 Исключение наблюдалось только при комбинации высоких уровней IgG_2-E2 с
204 низкими уровнями IgG_2-Pg (позиция 3.2, $p = 0,12$). Однако, при отсутствии
205 статистической значимости тенденция к снижению удельного веса $Ki-67 \leq 14$
206 опухолей и к повышению $Ki-67 > 30$ сохранялась.

207 Далее исследовали ассоциации $Ki-67$ в опухоли с антиидиотипическими
208 антителами у больных РМЖ с различными концентрациями стероидных
209 гормонов в сыворотке крови.

210 По данным, представленным в таблице 5, видно, что при низких
211 концентрациях $E2 \leq 200$ pmol/L таковые отсутствуют у больных I стадией РМЖ
212 как при анализе IgG_2-E2 и IgG_2-Pg по отдельности, так и в комбинациях. У
213 больных со II–IV стадиями так же не обнаружили взаимосвязей содержания

214 Ki-67 в опухоли с уровнями антител по-отдельности (позиции 1 и 2). В то же
215 время, у больных с низким содержанием в опухоли $Ki-67 \leq 14$ одновременно
216 высокие уровни IgG_2-E2 и IgG_2-Pg (позиция 3.4) встречались чаще (33,8%), а у
217 больных с высоким $Ki-67 > 30$ – реже (36,9%), чем в случаях с одновременно
218 низкими уровнями антител (позиция 3.1) или низким уровнем одного из них
219 при высоком другого (позиции 3.2 и 3.3): меньше 19,0% и больше 50,0%,
220 соответственно). Статистически значимые различия ($p = 0,03$) обнаружены
221 при сравнении позиции 3.4 с объединённой подгруппой 3.1+3.2+3.3.

222 Снижение удельного веса больных с низким содержанием $Ki-67 \leq 14$ и
223 соответствующее повышение удельного веса с $Ki-67 > 30$ при II–IV стадиях по
224 сравнению с I стадией имело место как при низких, так и при высоких уровнях
225 антител (позиции 1 и 2), в том числе при их комбинациях 3.1, 3.2, и 3.3. При
226 одновременно высоких уровнях IgG_2-E2 и IgG_2-Pg (позиция 3.4) сохранялась
227 такая же тенденция, хотя различия между больными с I и II–IV стадиями по
228 этим показателям были статистически недостоверными ($p = 0,14$).

229 У больных с высокими концентрациями $E2 > 200$ pmol/L (табл. 6) на I
230 стадии РМЖ искомые ассоциации не были обнаружены, как при анализе IgG_2-
231 $E2$ и IgG_2-Pg по-отдельности, так и в комбинациях их высоких и низких
232 уровней. У больных со II–IV РМЖ не было ассоциаций каждого из них с
233 содержанием в опухоли $Ki-67$ (позиции 1 и 2). В то же время, опухоли с низким
234 содержанием $Ki-67 \leq 14$ встречались реже (19,4%), а высоким $Ki-67 > 30$ чаще
235 (74,2%), при одновременно низких уровнях IgG_2-E2 и IgG_2-Pg (позиция 3.1),
236 чем при трёх других комбинациях (более 20,0% и менее 50% соответственно).
237 Различия между показателями по позиции 3.1 и объединённой подгруппой
238 (3.1+3.2+3.3) были статистически значимыми ($p = 0,03$).

239 Между больными со II–IV и с I стадиями имела место тенденция к
240 снижению удельного веса опухолей с $Ki-67 \leq 14$ и к соответствующему
241 повышению такового с $Ki-67 > 30$ при любом уровне исследуемых антител, в
242 том числе и при их комбинациях. Наибольшей значимости эти различия
243 достигали при низких уровнях IgG_2-E2 , в том числе в комбинации с низкими
244 уровнями IgG_2-Pg ($p = 0,003$, позиции 1.1 и 3.1 соответственно).

245 Анализ распределения больных по содержанию в опухоли $Ki-67$ с
246 учётом разных уровней каждого из указанных антиидеотипических антител
247 по-отдельности в зависимости от концентрации $E2$ в сыворотке крови
248 (позиции 1 и 2 в табл. 5 и 6) показал незначительное увеличение $Ki-67$
249 положительных клеток при высоких концентрациях $E2$ по сравнению с низким
250 ($p > 0,05$). Это было характерно как для I, так и для II–IV стадий РМЖ. В то же
251 время, у больных со II–IV стадиями РМЖ и одновременно низкими уровнями
252 IgG_2-E2 и IgG_2-Pg с высоким содержанием в сыворотке $E2$ удельный вес
253 опухолей с большим количеством $Ki-67$ положительных клеток был больше,
254 чем у таковых с низким содержанием $E2$ (позиция 3.1 в табл. 6 и 5: 74,2%
255 против 50,9%; $p = 0,03$).

256 У больных с низкой концентрацией в сыворотке $Pg \leq 600$ pmol/L на I
257 стадии РМЖ, как и в предыдущих случаях не обнаружили ассоциаций
258 содержания в опухоли Ki-67 и исследуемых антител, в том числе и при их
259 комбинациях (табл. 7). На II–IV стадиях высокие уровни IgG_2-E2 встречались
260 чаще, чем низкие, при низком содержании в опухоли $Ki-67 \leq 14$ (35,7% против
261 15,2%) и, наоборот, реже при высоком $Ki-67 > 30$ (34,5% против 56,0%, $p =$
262 0,008). Такая закономерность проявлялась в комбинации низкими уровнями
263 IgG_2-Pg (позиции 3.1 - 3.2, $p = 0,04$) и сохранялась как тенденция в комбинации
264 с высокими уровнями IgG_2-Pg (позиции 3.3-3,4, $p > 0,05$). Наиболее значимые
265 различия обнаружены между больными с одновременно низкими и
266 одновременно высокими уровнями IgG_2-E2 и IgG_2-Pg (позиции 3.1–3.4, $p =$
267 0,009).

268 Снижение удельного веса опухолей с низким содержанием Ki-67 ≤ 14 и
269 соответствующее повышение с Ki-67 > 30 у больных со II–IV стадиями РМЖ
270 по сравнению с I стадией было выраженным при низких уровнях IgG_2-E2 и
271 IgG_2-Pg , в том числе в их комбинации (позиции 1.1, 2.1, 3.1; $p < 0,001$), а также
272 в комбинации низких уровней IgG_2-E2 с высоким IgG_2-Pg (позиции 3.3, $p =$
273 0,002). Во всех остальных случаях наблюдалась такая же тенденция, но
274 статистически недостоверная.

275 В таблице 8 представлены результаты исследования искомым
276 ассоциаций у больных РМЖ с высокими концентрациями Pg в сыворотке. В
277 отличие от предыдущих случаев таковых не обнаружили у больных со II–IV
278 стадиями РМЖ. В то же время у больных с I стадией и низким содержанием в
279 опухоли $Ki-67 \leq 14$ комбинации одновременно низких и одновременно высоких
280 уровней IgG_2-E2 и IgG_2-Pg (позиции 3.1 и 3.4) встречались чаще, (40,4% и
281 36,1%), чем комбинации высокого уровня одного из них с низким другого
282 (позиции 3.2 и 3.3: 27,1% и 34,4%). Соответственно при высоком содержании
283 в опухоли $Ki-67 > 30$ эти показатели составили 30,8% и 26,4% против 47,9% и
284 43,8%. Различия между объединёнными подгруппами (3.2 + 3.3) и (3.1 + 3.4)
285 оказались статистически значимыми ($p = 0,03$).

286 Сравнение больных на II–IV стадиях с I стадией РМЖ по удельным
287 весам опухолей с низким и высоким содержанием Ki-67 показало, что
288 снижение первых и соответствующее повышение вторых имело место как при
289 низких, так и при высоких уровнях IgG_2-E2 и IgG_2-Pg (позиции 1 и 2), в том
290 числе при их одновременно низких и одновременно высоких уровнях
291 (позиции 3.1 и 3.4). Такая же тенденция наблюдалась и в комбинациях
292 высокого уровня одного из них при низком уровне другого (позиции 3.2 и 3.3),
293 хотя была статистически недостоверной.

294 Анализ распределения больных с I стадией РМЖ по содержанию в
295 опухоли Ki-67 с учётом разных уровней каждого из указанных
296 антиидеотипических антител по-отдельности в зависимости от концентрации
297 Pg в сыворотке крови (позиции 1.1 и 2.1 в табл. 7 и 8) показал значимое
298 увеличение количества случаев с высоким уровнем Ki-67 положительных

299 клеток при высоких концентрациях Pg по сравнению с низкими: при низких
300 уровнях IgG₂-E2 с 16,7% до 35,7% (p = 0,02) и при низких уровнях IgG₂-Pg с
301 23,8% до 39,0% (p = 0,01). Такая же закономерность проявлялась при высоких
302 уровнях IgG₂-E2 в комбинации с низкими уровнями IgG₂-Pg (позиции 3,2: с
303 25,0% до 47,9%, p = 0,03) и при низких уровнях IgG₂-E2 в комбинации с
304 высокими уровнями IgG₂-Pg (позиции 3.3: с 8,3% до 43,8%, p = 0,02).

305 У больных со II–IV стадиями РМЖ значимое возрастание доли опухолей
306 с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток при высоких
307 концентрациях Pg обнаружили только при высоких уровнях IgG₂-E2 (позиции
308 1.2 в табл. 7 и 8: 34,5% до 52,9%, p = 0,03).

309 4 Обсуждение

310 Иммуногистохимический анализ ER, PR, Ki-67 и HER-2 является
311 общепринятой диагностической процедурой в определении молекулярно-
312 биологического подтипа РМЖ для последующего выбора оптимальной схемы
313 комбинированного лечения. Утрата опухоли стероидных рецепторов и
314 возрастание количества клеток, экспрессирующих Ki-67 – очевидные
315 признаки прогрессии РМЖ и других гормоно-зависимых злокачественных
316 новообразований. Исследование внеклеточных факторов организма,
317 модулирующих пролиферативную активность опухоли, представляется
318 перспективным в поиске дополнительных маркеров прогрессии и, возможно,
319 новых средств таргетной терапии рака.

320 Роль половых гормонов и гормон-связывающего глобулина в
321 канцерогенезе молочной железы не вызывает сомнений. Гораздо менее
322 изученным остаётся участие ауто-антител, специфичных к стероидным
323 гормонам и их рецепторам. А. Maselli и соавтор [10] в сыворотке крови 22 из
324 46 больных РМЖ обнаружили антитела, специфичные к ER α , уровень которых
325 прямо коррелировал с количеством Ki-67 экспрессирующих клеток опухоли.
326 В наших предыдущих статьях показано снижение удельного веса ER+ и PR+
327 опухолей при II–IV стадиях по сравнению с I у больных РМЖ с высокими
328 уровнями идиотипических ауто-антител IgA₁-E2 и низкими уровнями IgA₁-Pg
329 [1]. Одновременное повышение уровней антиидиотипических ауто-антител
330 IgG₂-E2 и IgG₂-Pg было ассоциировано с трансформацией ER+/PR+ в ER–/PR–
331 опухоли при росте РМЖ [2].

332 Эти предварительные данные послужили основанием для исследования
333 взаимосвязей между содержанием в опухоли Ki-67, с одной стороны, и с
334 уровнями E2 и Pg, а также соответствующих антиидиотипических ауто-
335 антител в сыворотке крови больных РМЖ, с другой стороны. При этом
336 учитывали следующие обстоятельства: 1) очевидную взаимосвязь экспрессии
337 Ki-67 с ER/PR статусом опухоли; 2) способность антиидиотипических анти-
338 антител к связыванию с мембранными ER и PR и предполагаемое их действие
339 на пролиферативную активность опухоли; 3) вероятное совместное участие E2
340 и Pg, IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в регуляции пролиферации опухоли; 4) вероятные

341 различия иммуно-гормональной модуляции пролиферации опухоли в начале
342 заболевания и при последующей прогрессии.

343 В исследованной нами когорте больных РМЖ (N=896) действительно
344 имело место возрастание удельного веса опухолей, интенсивно
345 экспрессирующих Ki-67 на II–IV стадиях по сравнению с I: при ER+/PR+
346 опухолях – на 20%; при ER+/PR- опухолях – на 27%; при ER-/PR- опухолях
347 – на 61%. Относительное количество опухолей с низким содержанием Ki-67
348 положительных клеток у больных с ER-/PR- РМЖ было значительно
349 меньше, чем у больных с ER+/PR+ и ER+/PR- РМЖ как на I, так и на II–IV
350 стадиях. При этом распределение больных по уровням Ki-67 с ER+/PR+ и
351 ER+/PR- опухолями было практически одинаковым. Это свидетельствовало о
352 том, что только утрата опухолью обоих ER и PR (но не одного PR при
353 сохранении ER) взаимосвязано с повышенной пролиферативной активностью,
354 и послужило основанием для объединения больных с ER+/PR+ и ER+/PR- в
355 отдельную подгруппу (N = 752), в которой и были выполнены дальнейшие
356 исследования.

357 Между уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg были выявлены прямые
358 взаимосвязи, более значимые у больных с I стадией РМЖ ($p < 0,001$) и менее –
359 со II–IV стадиями ($p = 0,02$). Не обнаружили никаких ассоциаций между
360 содержанием в сыворотке E2 и Pg, с одной стороны, и уровнями IgG₂-E2 и
361 IgG₂-Pg, с другой, на любой стадии РМЖ. То есть, образование IgG₂-E2 и IgG₂-
362 Pg оказалось взаимозависимым, а уровни E2 и Pg – независимыми от
363 антиидиотипических антител, на каждой отдельной стадии. Вместе с тем,
364 удельный вес больных с высокой концентрацией E2 (но не Pg) при II–IV
365 стадиях превышал таковой при I стадии, если уровни IgG₂-E2 или IgG₂-Pg
366 были высокими ($p < 0,01$). Это частично подтверждало стимулирующую роль
367 E2 в прогрессии РМЖ.

368 Удельный вес больных с высокой концентрацией в сыворотке E2 (без
369 учета Ki-67) при II–IV стадиях РМЖ был выше, чем при I стадии (48,5%
370 против 39,9%, $p = 0,02$). Таких различий не обнаружили при анализе Pg ($p =$
371 $0,11$). Это также подтверждало проканцерогенное действие E2.

372 Исследование взаимосвязей экспрессии Ki-67 с содержанием
373 стероидных гормонов показало, что у больных с высокими концентрациями
374 Pg в сыворотке крови удельный вес опухолей с высокими уровнями Ki-67
375 больше, а с низким – меньше, чем у больных с низкими концентрациями Pg,
376 как при I ($p = 0,008$), так и при II–IV стадиях ($p = 0,046$) РМЖ. Подобных
377 ассоциаций не выявлено при анализе E2. Минимальное количество опухолей
378 с интенсивной экспрессией Ki-67 обнаружено при одновременно низких
379 уровнях E2 и Pg, а максимальное – при одновременно высоких (20,7% и 38,5%
380 при I стадии, $p = 0,003$; 42,2% и 55,6% при II–IV, $p = 0,01$, соответственно).
381 Определяющую роль при этом играл Pg. Возрастание удельного веса больных
382 с большим количеством Ki-67 положительных клеток у больных со II–IV
383 стадиями РМЖ по сравнению с I стадией было статистически значимым как

384 при низких, так и при высоких концентрациях E2 и Pg, и при любой их
385 комбинации.

386 Полученные результаты отчасти противоречат данным Q. Li с
387 соавторами [8] о E2-стимуляции прогрессии ER+ РМЖ и Н. Mohammed с
388 соавторами [11] о Pg-ингибиции E2-индуцированной пролиферации ER+
389 клеток РМЖ. Одним из возможных объяснений этих противоречий может
390 быть влияние на пролиферацию опухоли других внеклеточных факторов
391 наряду со стероидными гормонами, в частности, антиидиотипических
392 антител, способных связываться с мембранными ER и PR.

393 Исследование взаимосвязей Ki-67 с IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (без учёта
394 содержания в сыворотке E2 и Pg) показало отсутствие таковых у больных с I
395 стадией РМЖ как при их анализе по-отдельности, так и при индивидуальных
396 комбинациях высоких и низких уровней. У больных со II–IV стадией и
397 высоким уровне IgG₂-E2 удельный вес опухолей с низким содержанием Ki-67
398 положительных клеток был выше, а с высоким – ниже, чем у больных с низким
399 уровнем IgG₂-E2 ($p = 0,03$). Подобных ассоциаций не обнаружили при
400 исследовании IgG₂-Pg. Одновременно высоким уровням IgG₂-E2 и IgG₂-Pg
401 соответствовали низкие значения удельного веса опухолей с высоким
402 содержанием Ki-67 положительных клеток по сравнению с больными, у
403 которых уровни этих антител были одновременно низкими или низким был
404 уровень одного из них при высоком другого ($p = 0,03$). То есть, у больных
405 РМЖ на II–IV стадиях с одновременным образованием IgG₂-E2 и IgG₂-Pg
406 зафиксировано торможение пролиферации опухоли по сравнению с
407 больными, у которых имело место их недостаточное образование.

408 Возрастание количества опухолей с высоким содержанием Ki-67 от I до
409 II–IV стадий РМЖ наблюдалось одинаково значимо у больных как с низкими,
410 так и с высокими уровнями антител, исследованных по отдельности ($p = 0,005$
411 и менее). Однако, это было характерно только при низких уровнях IgG₂-E2 в
412 комбинации с низкими уровнями IgG₂-Pg ($p < 0,001$) или с высокими ($p = 0,006$).
413 При высоких уровнях IgG₂-E2 это возрастание было статистически
414 недостоверным или менее значимым ($p = 0,12$ и $p = 0,02$, соответственно).
415 Таким образом, указанные анти-идиотипические антитела оказались
416 действительно способными модулировать пролиферативную активность РМЖ
417 и ведущую роль в этом играли IgG₂-E2.

418 Особый интерес в настоящей работе представляет исследование
419 комплексного влияния стероидных гормонов и соответствующих
420 антиидиотипических антител на пролиферацию опухоли у больных РМЖ.
421 Наиболее демонстративно это влияние проявлялось при сопоставлении
422 больных с высокими и низкими концентрациями гормонов в сыворотке.

423 У больных с I стадией РМЖ и высокой концентрацией Pg по сравнению
424 с таковыми с низкой концентрацией Pg возрастание количества активно
425 пролиферирующих опухолей было только при низких уровнях IgG₂-E2 (35,7%
426 против 16,7%, $p = 0,021$), или при низких уровнях IgG₂-Pg (39,0% против

427 23,8%, $p = 0,01$), или при низких уровнях IgG₂-E2 в комбинации с высокими
428 IgG₂-Pg (43,8 % против 8,3%, $p = 0,02$), или при низких IgG₂-Pg в комбинации
429 с высокими IgG₂-E2 (47,9% против 25,0%, $p = 0,03$). Такого возрастания не
430 обнаружили при одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (26,4%
431 против 27,7%, $p > 0,05$).

432 Распределение больных с I стадией РМЖ с низкими и высокими
433 концентрациями E2 не зависело от уровней исследуемых антител ни по
434 отдельности, ни в комбинациях.

435 У больных со II–IV стадиями РМЖ и высокой концентрацией Pg по
436 сравнению с таковыми с низкой концентрацией Pg возрастание количества
437 активно пролиферирующих опухолей выявлено только при высоких уровнях
438 IgG₂-E2 (52,9% против 34,5%, $p = 0,03$). При аналогичном сопоставлении
439 больных со II–IV стадиями и разными концентрациями E2 соответствующие
440 показатели составили 74,2% против 50,9% ($p = 0,03$) в случае одновременно
441 низких уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg.

442 Таким образом, стимулирующее пролиферацию опухоли действие
443 избытка E2 проявлялось у больных со II–IV стадиями РМЖ при одновременно
444 низких уровнях исследуемых антиидиотипических антител, а Pg – у больных
445 с I стадией РМЖ при низком уровне любого из них в комбинации с высоким
446 другим. Наиболее значимое возрастание удельного веса опухолей с высоким
447 содержанием Ki-67 экспрессирующих клеток у больных со II–IV стадиями
448 РМЖ по сравнению с I стадией имело место при одновременно низких
449 уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в комбинации с низкими и высокими
450 концентрациями E2 ($p < 0,001$), с низкими ($p < 0,001$) и высокими ($p = 0,02$)
451 концентрациями Pg.

452 При II–IV стадиях РМЖ у больных с одновременно высокими уровнями
453 IgG₂-E2 и IgG₂-Pg удельный вес опухолей с высоким содержанием Ki-67
454 положительных клеток был ниже, чем у больных с одновременно низкими их
455 уровнями или (в некоторых случаях) с низкими уровнями одного из них.
456 Кроме того, количество опухолей с высоким содержанием Ki-67 у больных со
457 II–IV стадией РМЖ по сравнению с I возросло незначительно при
458 одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg ($p > 0,06$). Такое тормозящее
459 пролиферацию опухоли действие антител проявлялось независимо от
460 концентрации в сыворотке E2 и у больных с низкой концентрацией Pg. У
461 больных с высокой концентрацией Pg это действие было менее выражено.

462 Полученные результаты противоречат данным А. Maselli и соавторов
463 [10] о прямой корреляции уровней анти-ER_α антител в сыворотке крови с
464 удельным весом Ki-67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ.
465 Возможным объяснением этого представляются различия в исследуемых
466 когортах больных и деталях иммуноанализа антител. В работе [10] среди 46
467 больных были женщины в пре- и постменопаузе; не учитывались содержание
468 в сыворотке стероидных гормонов и стадия РМЖ; медиана возраста
469 составляла 53 года; в качестве адсорбированного антитела в ELISA

использовали очищенный ER_α; ауто-антитела против PR вообще не изучались. В нашей работе выборка состояла из 752 женщин только постменопаузе с медианой возраста 65 лет; учитывалось участие E2 и Pg в сыворотке крови в анализе искомых ассоциаций антиидиотипических антител с Ki-67; в качестве адсорбированных антигенов использовали моноклональные антитела против E2 и Pg, что позволило исследовать совместное участие IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в модуляции пролиферативной активности опухоли. Не исключено и различие в связывании различных эпитопов мембранных ER с анти-ER антителами и с анти-идиотипическими антителами к E2 и Pg. Очевидно, что объяснение проявившихся противоречий требует дальнейших, более детальных исследований, тем более, что в некоторых экспериментах *in vitro* антитела против ER блокировали эффект E2 на опухолевые клетки молочной железы линии MCF-7 [4]

Если одновременное отсутствие в сыворотке обоих антиидиотипических антител действительно ассоциировано со стимуляцией пролиферативной активности опухоли, возникает вопрос, возможно ли их использование (или использование антител против ER и PR) в качестве анти-пролиферативных средств для лечения РМЖ? Выделение больных с высокой пролиферативной активностью опухоли и с низкими уровнями аутологичных IgG₂-E2 и/или IgG₂-Pg могло бы послужить основанием для применения соответствующих экзогенных антиидиотипических антител или антител, блокирующих ER и/или PR, в качестве дополнительных средств таргетной терапии РМЖ по аналогии с антителами против HER-2, которые с успехом используются в лечении РМЖ.

Например, у больных РМЖ II–IV стадий с высоким содержанием в сыворотке E2 и одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (табл.6, позиция 3.1) удельный вес опухолей с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток составлял 74,2%. Теоретически этот показатель может снизиться до 47,1% при назначении им IgG₂-E2 (позиция 3.2), до 50,0% – при назначении IgG₂-Pg (позиция 3.3) и до 48,4% при назначении IgG₂-E2 совместно с IgG₂-Pg (позиция 3.4).

5 Заключение

Впервые описаны ассоциации пролиферативной активности опухоли, с одной стороны, и содержания в сыворотке крови антиидиотипических антител к E2 и Pg в совокупности с этими гормонами, с другой стороны, у больных РМЖ. Выявлены особенности указанных ассоциаций в начале заболевания (при I стадии РМЖ) и при его развитии (при II–IV стадиях). Определены комбинации уровней исследуемых антител в совокупности с концентрацией гормонов, стимулирующие и тормозящие пролиферацию опухоли. Предложено рассмотреть возможность использования антиидиотипических антител или антител против мембранных рецепторов стероидных гормонов в качестве дополнительных средств таргетной терапии РМЖ у больных со стимулирующим пролиферацию иммуно-гормональным статусом.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Число (n) и частота (%) обнаружения опухолей с различными уровнями Ki-67 положительных клеток у больных раком молочной железы (РМЖ) I и II–IV стадий в зависимости от ER/PR статуса опухоли

Table 1. Cases numbers (n) and frequencies (%) of tumors with different levels of Ki-67 expressing cells in the breast cancer patients (BCP) I and II–IV stages depending on tumor ER/PR status

ER/PR	РМЖ I стадия BCP I stage (N = 412)			РМЖ II–IV стадии BCP II–IV stages (N = 486)			χ^2 (p), df = 2
	Ki-67 ≤14	Ki-67 15–30	Ki-67 >30	Ki-67 ≤14	Ki-67 15–30	Ki-67 >30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
1 ER+/PR+	133 / 41,6	93 / 29,0	94 / 29,4	83 / 26,2	79 / 24,9	155 / 48,9	27,6 (<0,001)
2 ER+/PR-	22 / 41,5	14 / 26,4	17 / 32,1	16 / 25,8	9 / 14,5	37 / 59,7	8,8 (0,01)
3 ER-/PR-	6 / 15,4	28 / 71,8	5 / 12,8	11 / 10,3	17 / 15,9	79 / 73,82	48,1 (<0,001)
χ^2 (p), df=4 1–2–3	30,0 (<0,001)			23,0 (<0,001)			–
χ^2 (p), df=2 1–2	0,2 (0,89)			3,6 (0,17)			–
χ^2 (p), df=2 1–3	28,4 (<0,001)			21,0 (<0,001)			–
χ^2 (p), df=2 2–3	18,7 (<0,001)			7,1 (0,03)			–

Таблица 2. Число (n) и частота (%) обнаружения индивидуальных комбинаций низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.) и гормонов (E2 и Pg, pmol/L) в сыворотке крови больных ER+ раком молочной железы (PMЖ) I и II–IV стадий.

Table 2. Cases numbers (n) and frequencies (%) of personal combinations of low (\leq) and high ($>$) levels of studied antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg, CU) and hormones (E2 and Pg, pmol/L) in the blood serum of ER+ breast cancer patients (BCP) I and II–IV stages.

Антитела, гормоны Antibodies, hormones	PMЖ ER+ I стадия BCP ER+ I stage (N = 373)					
	IgG ₂ -Pg		E2		Pg	
	$\leq 2,5$	$> 2,5$	≤ 200	> 200	≤ 600	> 600
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
1.1 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$	88 / 61,1	56 / 38,9	88 / 61,1	56 / 38,9	60 / 41,7	84 / 58,3
1.2 IgG ₂ -E2 $> 3,5$	92 / 40,2	137 / 59,8	136 / 58,4	93 / 40,6	109 / 47,6	120 / 52,4
χ^2 (p), df = 1	14,7 (<0,001)		0,1 (0,82)		1,0 (0,31)	
2.1 IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	–	–	101 / 56,1	79 / 43,9	80 / 44,4	100 / 55,6
2.2 IgG ₂ -Pg $> 2,5$	–	–	123 / 63,7	70 / 36,3	89 / 46,1	104 / 53,9
χ^2 (p), df = 1			1,9 (0,16)		0,1 (0,83)	
3.1 E2 ≤ 200	–	–	–	–	111 / 49,6	113 / 50,4
3.2 E2 > 200	–	–	–	–	58 / 38,9	91 / 61,1
χ^2 (p), df = 1					3,7 (0,06)	
	PMЖ ER+ II–IV стадии BCP ER+ II–IV stages (N = 379)					
1.1 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$	86 / 54,1	73 / 45,9	92 / 57,9	67 / 42,1	66 / 41,5	93 / 58,5

1.2 IgG ₂ -E ₂ >3,5	91 / 41,4	129 / 58,6	103 / 46,8	117 / 53,2	84 / 38,2	136 / 61,8
χ^2 (p), df = 1	5,5 (0,02)		4,1 (0,04)		0,3 (0,58)	
2.1 IgG ₂ -Pg \leq 2,5	–	–	93 / 52,5	84 / 47,5	67 / 37,9	110 / 62,1
2.2 IgG ₂ -Pg >2,5	–	–	102 / 50,5	100 / 49,5	83 / 41,1	119 / 58,9
χ^2 (p), df = 1			0,1 (0,77)		0,3 (0,59)	
3.1 E ₂ \leq 200	–	–	–	–	90 / 46,2	105 / 53,8
3.2 E ₂ >200	–	–	–	–	60 / 32,6	124 / 67,4
χ^2 (p), df = 1					6,7 (0,009)	

Таблица 3. Число (n) и частота (%) обнаружения низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых гормонов (E2 и Pg, pmol/L) и их комбинаций в сыворотке крови больных ER+ раком молочной железы (PMЖ) I и II–IV стадий в соответствии с уровнями Ki-67 в опухоли.

Table 3. Cases numbers (n) and frequencies (%) of low (\leq) and high ($>$) studied hormones serum levels (E2 and Pg, pmol/L) and their combinations in I and II–IV stages ER+ breast cancer patients (BCP) according to tumor Ki-67 levels.

Гормоны и их комбинации Hormones and their combinations	PMЖ ER+ I стадия BCP ER+ I stage (N = 373)			PMЖ ER+ II–IV стадии BCP ER+ II–IV stages (N = 379)			χ^2 (p), df = 2
	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 > 30	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 > 30	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
	1.1 E2 \leq 200	102 / 45,5	62 / 27,7	60 / 26,8	46 / 23,6	54 / 27,7	
1.2 E2 $>$ 200	53 / 35,6	45 / 30,2	51 / 34,2	53 / 28,8	34 / 18,5	97 / 52,7	12,3 (0,003)
χ^2 (p), df = 2	4,0 (0,14)			4,7 (0,09)			
2.1 Pg \leq 600	84 / 49,7	46 / 27,2	39 / 23,1	40 / 26,7	44 / 29,3	66 / 44,0	21,5 (<0,001)
2.2 Pg $>$ 600	71 / 34,8	61 / 29,9	72 / 35,3	59 / 25,8	44 / 19,2	126 / 55,0	17,2 (<0,001)
χ^2 (p), df = 2	9,8 (0,008)			6,2 (0,046)			
3.1 E2 \leq 200 +Pg \leq 600	57 / 51,4	31 / 27,9	23 / 20,7	25 / 27,8	27 / 30,0	38 / 42,2	14,4 (<0,001)
3.2 E2 $>$ 200 +Pg \leq 600	27 / 46,6	15 / 25,9	16 / 27,6	15 / 25,0	17 / 28,3	28 / 46,7	6,8 (0,03)
3.3 E2 \leq 200 +Pg $>$ 600	45 / 39,8	31 / 27,4	37 / 32,7	21 / 20,0	27 / 25,7	57 / 54,3	12,9 (0,002)
3.4 E2 $>$ 200 +Pg $>$ 600	26 / 28,6	30 / 33,0	35 / 38,5	38 / 30,6	17 / 13,7	69 / 55,6	12,2 (0,003)

χ^2 (p), df = 6 3.1–3.2–3.3–3.4	13,3 (<0,05)	12,5 (>0,05)	
χ^2 (p), df = 2 3.1–3.4	12,2 (0,003)	8,8 (0,01)	

Таблица 4. Число (n) и частота (%) обнаружения низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.) и их комбинаций в сыворотке крови больных ER+ раком молочной железы (PMЖ) I и II–IV стадий в соответствии с уровнями Ki-67 в опухоли.

Table 4. Cases numbers (n) and frequencies (%) of low (\leq) and high ($>$) levels of studied serum antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg, CU) and their combinations in I and II–IV stages ER+ breast cancer patients (BCP) according to tumor Ki-67 levels.

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	PMЖ ER+ I стадия BCP ER+ I stage (N = 373)			PMЖ ER+ II–IV стадии BCP ER+ II–IV stages (N = 379)			χ^2 (p), df = 2
	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	
	≤ 14	15–30	> 30	≤ 14	15–30	> 30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
1.1 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$	67 / 46,5	37 / 25,7	40 / 27,8	31 / 19,5	37 / 23,3	91 / 57,2	32,4 (<0,001)
1.2 IgG ₂ -E2 $> 3,5$	88 / 38,4	70 / 30,6	71 / 31,0	68 / 30,9	51 / 23,2	101 / 45,9	10,6 (0,005)
χ^2 (p), df = 2	2,4 (0,29)			6,9 (0,03)			
2.1 IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	79 / 43,9	43 / 23,9	58 / 32,2	40 / 22,6	40 / 22,6	97 / 54,8	22,7 (<0,001)
2.2 IgG ₂ -Pg $> 2,5$	76 / 39,4	64 / 33,1	53 / 27,5	59 / 29,2	48 / 23,8	95 / 47,0	16,1 (<0,001)
χ^2 (p), df = 2	3,9 (0,14)			2,8 (0,25)			
3.1 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$ +IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	43 / 48,9	21 / 23,8	24 / 27,3	16 / 18,6	19 / 22,1	51 / 59,3	22,2 (<0,001)
3.2 IgG ₂ -E2 $> 3,5$ +IgG ₂ -Pg $\leq 3,5$	36 / 39,1	22 / 23,9	34 / 37,0	24 / 26,4	21 / 23,1	46 / 50,5	4,2 (0,12)
3.3 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$ +IgG ₂ -Pg $> 2,5$	24 / 42,8	16 / 28,6	16 / 28,6	15 / 20,5	18 / 24,7	40 / 54,8	10,4 (0,006)
3.4 IgG ₂ -E2 $> 3,5$	52 / 38,0	48 / 35,0	37 / 27,0	44 / 34,1	30 / 23,3	55 / 42,6	8,1 (0,02)

+IgG ₂ -Pg>2,5							
χ^2 (p), df = 2 3.1–3.4	3,7 (0,16)			7,4 (0,03)			
χ^2 (p), df = 2 (3.1+3.2–3.3)–3.4	4,1 (0,13)			7,3 (0,03)			

Таблица 5. Число (n) и частота (%) обнаружения низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.) и их комбинаций в сыворотке крови больных ER+ раком молочной железы (PMЖ) I и II–IV стадий с низким содержанием в сыворотке E2 (pmol/L) в соответствии с уровнями Ki-67 в опухоли.

Table 5. Cases numbers (n) and frequencies (%) of low (\leq) and high ($>$) levels of studied antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg, CU) and their combinations in I and II–IV stages ER+ breast cancer patients (BCP) with low E2 serum concentrations (pmol/L) according to tumor Ki-67 levels.

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	PMЖ ER+ I стадия BCP ER+ I stage (N = 373)			PMЖ ER+ II–IV стадии BCP ER+ II–IV stages (N = 379)			χ^2 (p), df = 2
	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	
	≤ 14	15-30	> 30	≤ 14	15-30	> 30	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
E2 \leq 200							
1.1 IgG ₂ -E2 \leq 3,5	45 / 51,1	20 / 22,7	23 / 26,1	17 / 18,5	25 / 27,2	50 / 54,3	23,1 (<0,001)
1.2 IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	57 / 41,9	42 / 30,9	37 / 27,2	29 / 28,2	29 / 28,2	45 / 43,7	7,9 (0,02)
χ^2 (p), df = 2	2,3 (0,32)			3,1 (0,22)			
2.1 IgG ₂ -Pg \leq 2,5	49 / 48,5	23 / 22,8	29 / 28,7	17 / 18,3	27 / 29,0	49 / 52,7	20,7 (<0,001)
2.2 IgG ₂ -Pg $>$ 2,5	53 / 43,1	39 / 31,7	31 / 25,2	29 / 28,4	27 / 26,5	46 / 45,1	10,3 (0,006)
χ^2 (p), df = 2	2,2 (0,33)			2,8 (0,25)			
3.1 IgG ₂ -E2 \leq 3,5 +IgG ₂ -Pg \leq 2,5	27 / 57,4	10 / 21,3	10 / 21,3	10 / 18,2	17 / 30,9	28 / 50,9	17,6 (<0,001)
3.2 IgG ₂ -E2 $>$ 3,5 +IgG ₂ -Pg \leq 3,5	22 / 40,7	13 / 24,1	19 / 35,2	7 / 18,4	10 / 26,3	21 / 55,3	5,6 (0,06)
3.3 IgG ₂ -E2 \leq 3,5 +IgG ₂ -Pg $>$ 2,5	18 / 43,9	10 / 24,4	13 / 31,7	7 / 18,9	8 / 21,6	22 / 59,5	7,2 (0,03)

3.4 IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	35 / 42,7	29 / 35,4	18 / 22,0	22 / 33,8	19 / 29,2	24 / 36,9	3,9 (0,14)
χ^2 (p), df = 2 (3.2+3.3)–3.4	4,0 (0,14)			6,5 (0,04)			
χ^2 (p), df = 2 (3.1+3.2+3.3)–3.4	4,1 (0,13)			7,2 (0,03)			

Таблица 6. Число (n) и частота (%) обнаружения низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.) и их комбинаций в сыворотке крови больных ER+ раком молочной железы (PMЖ) I и II–IV стадий с высоким содержанием в сыворотке E2 (pmol/L) в соответствии с уровнями Ki-67 в опухоли.

Table 6. Cases numbers (n) and frequencies (%) of low (\leq) and high ($>$) levels of studied antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg, CU) and their combinations in I and I II–IV stages ER+ breast cancer patients (BCP) with high E2 serum concentrations (pmol/L) according to tumor Ki-67 levels.

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	PMЖ ER+ I стадия BCP ER+ I stage (N = 373)			PMЖ ER+ II–IV стадии BCP ER+ II–IV stages (N = 379)			χ^2 (p), df = 2
	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 >30	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 >30	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
E2>200							
1.1 IgG ₂ -E2 \leq 3,5	22 / 39,2	17 / 30,4	17 / 30,4	14 / 20,9	12 / 17,9	41 / 61,2	11,7 (0,003)
1.2 IgG ₂ -E2>3,5	31 / 33,3	28 / 30,1	34 / 36,6	39 / 33,3	22 / 18,8	56 / 47,9	4,3 (0,12)
χ^2 (p), df = 2	0,7 (0,69)			3,7 (0,15)			
2.1 IgG ₂ -Pg \leq 2,5	30 / 38,0	20 / 25,3	29 / 36,7	23 / 27,4	13 / 15,5	48 / 57,1	6,9 (0,03)
2.2 IgG ₂ -Pg >2,5	23 / 32,9	25 / 35,7	22 / 31,4	30 / 30,0	21 / 21,0	49 / 49,0	6,4 (0,04)
χ^2 (p), df = 2	1,9 (0,39)			1,4 (0,49)			
3.1 IgG ₂ -E2 \leq 3,5 +IgG ₂ -Pg \leq 2,5	16 / 39,0	11 / 26,8	14 / 34,1	6 / 19,4	2 / 6,5	23 / 74,2	11,8 (0,003)
3.2 IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg \leq 3,5	14 / 36,8	9 / 23,7	15 / 39,5	17 / 32,1	11 / 20,8	25 / 47,1	0,5 (0,77)
3.3 IgG ₂ -E2 \leq 3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	6 / 40,0	6 / 40,0	3 / 20,0	8 / 22,2	10 / 27,8	18 / 50,0	4,0 (0,13)
3.4 IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	17 / 31,0	19 / 34,5	19 / 34,5	22 / 34,4	11 / 17,2	31 / 48,4	5,0 (0,08)
χ^2 (p), df = 2 3.1–3.2	0,3 (0,88)			6,2 (0,045)			

$\chi^2(p)$, df = 2 (3.2+3.3+3.4)-3.1	0,4 (0,88)	7,3 (0,03)	
---	------------	------------	--

Таблица 7. Число (n) и частота (%) обнаружения низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.) и их комбинаций в сыворотке крови больных ER+ раком молочной железы (PMЖ) I и II-IV стадий с низким содержанием в сыворотке Pg (pmol/L) в соответствии с уровнями Ki-67 в опухоли.

Table 7. Cases numbers (n) and frequencies (%) of low (\leq) and high ($>$) levels of studied antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) and their combinations in I and II-IV stages ER+ breast cancer patients (BCP) with low Pg serum concentrations (pmol/L) according to tumor Ki-67 levels.

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	PMЖ ER+ I стадия BCP ER+ I stage (N=373)			PMЖ ER+ II-IV стадии BCP ER+ II-IV stages (N=379)			$\chi^2(p)$, df = 2
	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	
	≤ 14	15-30	> 30	≤ 14	15-30	> 30	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
Pg\leq600							
1.1 IgG ₂ -E2 \leq 3,5	35 / 58,2	15 / 25,0	10 / 16,8	10 / 15,2	19 / 28,8	37 / 56,0	29,7 (<0,001)
1.2 IgG ₂ -E2 $>$ 3,5	49 / 45,0	31 / 28,4	29 / 26,6	30 / 35,7	25 / 29,8	29 / 34,5	2,0 (0,37)
$\chi^2(p)$, df = 2	3,2 (0,20)			9,8 (0,008)			
2.1 IgG ₂ -Pg \leq 2,5	45 / 56,2	16 / 20,0	19 / 23,8	14 / 20,9	21 / 31,3	32 / 47,8	19,3 (<0,001)
2.2 IgG ₂ -Pg $>$ 2,5	39 / 43,8	30 / 33,7	20 / 22,5	26 / 31,3	23 / 27,7	34 / 41,0	6,9 (0,03)
$\chi^2(p)$, df = 2	4,2 (0,12)			2,1 (0,36)			
3.1 IgG ₂ -E2 \leq 3,5 +IgG ₂ -Pg \leq 2,5	22 / 61,1	6 / 16,7	8 / 22,2	3 / 9,1	10 / 30,3	20 / 60,6	20,5 (<0,001)
3.2 IgG ₂ -E2 $>$ 3,5 +IgG ₂ -Pg \leq 3,5	23 / 52,3	10 / 22,7	11 / 25,0	11 / 32,4	11 / 32,4	12 / 35,3	3,1 (0,24)

3.3 IgG ₂ -E2≤3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	13 / 54,2	9 / 37,5	2 / 8,3	7 / 21,2	9 / 27,3	17 / 51,5	12,5 (0,002)
3.4 IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	26 / 40,0	21 / 32,3	18 / 27,7	19 / 38,0	14 / 28,0	17 / 34,0	0,6 (0,75)
χ^2 (p), df = 2 3.1–3.2	0,7 (0,70)			6,6 (0,04)			
χ^2 (p), df = 2 3.1–3.4	4,6 (0,10)			9,5 (0,009)			

Таблица 8. Число (n) и частота (%) обнаружения низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.) и их комбинаций в сыворотке крови больных ER+ раком молочной железы (PMЖ) I и II–IV стадий с высоким содержанием в сыворотке Pg (pmol/L) в соответствии с уровнями Ki-67 в опухоли

Table 8. Cases numbers (n) and frequencies (%) of low (\leq) and high ($>$) levels of studied antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg, CU) and their combinations in I and II–IV stages ER+ breast cancer patients (BCP) with high Pg serum concentrations (pmol/L) according to tumor Ki-67 levels

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	PMЖ ER+ I стадия BCP ER+ I stage (N = 373)			PMЖ ER+ II–IV стадия BCP ER+ II–IV stages (N = 379)			χ^2 (p), df = 2
	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 >30	Ki-67 ≤ 14	Ki-67 15–30	Ki-67 >30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
Pg > 600							
1.1 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$	32 / 38,1	22 / 26,2	30 / 35,7	21 / 22,6	18 / 19,4	54 / 58,1	9,1 (0,01)
1.2 IgG ₂ -E2 $> 3,5$	39 / 32,5	39 / 32,5	42 / 35,0	38 / 27,9	26 / 19,1	72 / 52,9	9,5 (0,009)
χ^2 (p), df = 2	1,1 (0,58)			0,9 (0,64)			
2.1 IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	34 / 34,0	27 / 27,0	39 / 39,0	26 / 23,6	19 / 17,3	65 / 59,1	8,5 (0,02)
2.2 IgG ₂ -Pg $> 2,5$	37 / 35,6	34 / 32,7	33 / 31,7	33 / 27,7	25 / 21,0	61 / 51,3	8,9 (0,01)
χ^2 (p), df = 2	1,4 (0,51)			1,4 (0,49)			
3.1 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$ +IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	21 / 40,4	15 / 28,8	16 / 30,8	13 / 24,5	9 / 17,0	31 / 58,5	8,2 (0,02)
3.2 IgG ₂ -E2 $> 3,5$ +IgG ₂ -Pg $\leq 3,5$	13 / 27,1	12 / 25,0	23 / 47,9	13 / 22,8	10 / 17,5	34 / 59,6	1,5 (0,46)
3.3 IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$ +IgG ₂ -Pg $> 2,5$	11 / 34,4	7 / 21,9	14 / 43,8	8 / 20,0	9 / 22,5	23 / 57,5	2,0 (0,36)

3.4 IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	26 / 36,1	27 / 37,5	19 / 26,4	25 / 31,6	16 / 20,3	38 / 48,1	8,9 (0,01)
χ^2 (p), df = 2 (3.2+3.3)-3.4	6,9 (0,03)			2,6 (0,27)			
χ^2 (p), df = 2 (3.2+3.3)-(3.1+3.4)	7,0 (0,03)			4,2 (0,12)			

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Мун Стелла Андреевна – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН.

адрес для переписки: Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650065, г. Кемерово, проспект Ленинградский, 10;

телефон: 8(3842) 57-50-79; 8-983-214-7154;

e-mail: stellamun@yandex.ru

Stella A. Mun – Senior Researcher of Laboratory Immunogenetic, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, PhD (Medicine).

address: Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, Russia, 650065;

telephone: 8(3842) 57-50-79; 8-983-214-7154;

e-mail: stellamun@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Глушков А. Н. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», Кемерово, Россия;

телефон: 8(3842) 57-50-79; 8(983)214-7154;

ORCID iD: 0000-0002-8560-6719;

SPIN-код: 9536-8530;

Scopus: 7006323832;

ResearcherId: Q-5985-2016;

e-mail: glushkovan@ihe.sbras.ru

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

telephone: 8(3842) 57-50-79; 8(983)214-7154;

ORCID iD: 0000-0002-8560-6719;

Russian Journal of Immunology (Russia)

ISSN 1028-7221 (Print)

ISSN 2782-7291 (Online)

SPIN-код: 9536-8530;

Scopus: 7006323832;

ResearcherId: Q-5985-2016;

e-mail: glushkovan@ihe.sbras.ru

Поленок Е. Г. – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», Кемерово, Россия;
телефон: +7 9609153807;

e-mail: egpolenok@mail.ru

Polenok E. G. – PhD (Candidate of Pharmacy), Leading Researcher of Immunochemistry Laboratory of Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia;
telephone: +7 9609153807;

e-mail: egpolenok@mail.ru

Гордеева Л. А. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», Кемерово, Россия;
телефон: 8(913)322-78-99;

e-mail: gorsib@rambler.ru

Gordeeva L. A. – PhD (Candidate of Biology), Leading Researcher of Immunogenetics Laboratory of Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia;
telephone: 8(913)322-78-99;

e-mail: gorsib@rambler.ru

Антонов А. В. – заведующий отделением опухолей молочной железы, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;

телефон: 8(3842)54-18-88;

e-mail: al0412@mail.ru

Antonov A.V. – Chief of Breast Cancer Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia;
telephone: 8(3842)54-18-88;

e-mail: al0412@mail.ru

Байрамов П. В. – заведующий патологоанатомическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;

телефон: 8(3842)54-65-08;

e-mail: bayramov_pavel82@mail.ru

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

telephone: 8(3842)54-65-08;

e-mail: bayramov_pavel82@mail.ru

Вержицкая Н. Е. – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;

телефон: 8(3842)54-65-08;

e-mail: verzhbitskaia@mail.ru

Verzhbitskaya N. E. – PhD (Candidate of Medicine), pathologist of Patholoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia;

telephone: 8(3842)54-65-08;

e-mail: verzhbitskaia@mail.ru

Колпинский Г. И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», Кемерово, Россия;

телефон: 8(3842)35-33-67;

e-mail: Glebss@mail.ru

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

telephone: 8(3842)35-33-67;

e-mail: Glebss@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ ОПУХОЛИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

IMMUNO-HORMONAL REGULATION OF TUMOR PROLIFERATION IN
BREAST CANCER PATIENTS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
IMMUNO-HORMONAL REGULATION OF TUMOR PROLIFERATION IN
BREAST CANCER PATIENTS

Ключевые слова: рак молочной железы; эстрадиол; прогестерон; антитела;
анти-антитела; стероидные рецепторы.

Keywords: breast cancer; estradiol; progesterone; antibodies; anti-antibodies;
steroid receptors.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 12, количество таблиц – 8, количество рисунков
– 0.

10.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ п/п	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее DOI
1	Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Иммунные реакции на химические канцерогены и стероидные гормоны у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 101-108.	Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Kolpinckiy G.I., Vafin I.A., Antonov A.V., Verzhbitskaja N.E. Immune reactions to clinical carcinogens and steroid hormones in breast pre-cancer and cancer patients. <i>Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy immunologicheskij Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 101-108. (In Russ.)</i>	[DOI: 10.46235/1028-7221-977-IRT]
2	Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител в прогрессии рака молочной железы. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 19-32.	Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.N., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Kolpinskiy G.I. Cooperation of steroid hormones and hormone-specific autoantibodies in breast cancer progression. <i>Fundamental and Clinical Medicine, 2023, Vol. 8, no. 2, pp. 19-32. (In Russ.)</i>	[DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32]
3	Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В.,	Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V.,	[DOI: 10.46235/1028-7221-1177-CO]

	Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 35-48.	Verzhbitskaya N.E., Bairamov P.V., Kolpinskiy G.I., Vafin I.A., Glushkov A.N. Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic antibodies at the steroid-dependent chemical carcinogenesis. <i>Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy immunologicheskii Zhurnal</i>, 2023, Vol. 25, no.1, pp. 35-48. (In Russ.)	
4	Chaudhri R.A., Schwartz N., Elbaradie K., Schwartz Z., Boyan B.D. Role of ER α 36 in membrane-associated signaling by estrogen. <i>Steroids</i> , 2014, Vol. 81, pp. 74-80.		[DOI: 10.1016/j.steroids.2013.10.020]
5	Dressing G.E., Goldberg J.E., Charles N.J., Schwertfeger K.L., Lange C.A. Membrane progesterone receptor expression in mammalian tissues: a review of regulation and physiological implications. <i>Steroids</i> , 2011, Vol. 76, no. 1-2, pp. 11-17.		[DOI: 10.1016/j.steroids.2010.09.006]
6	Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. <i>Prev. Vet. Med.</i> , 2000, Vol. 45, pp. 23–41.		[DOI: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X]
7	Kampa M., Notas G., Pelekanou V., Troullinaki M., Andrianaki M., Azariadis K., Kampouri E., Lavrentaki K., Castanas E.		[DOI: 10.1016/j.steroids.2012.02.011]

	Early membrane initiated transcriptional effects of estrogens in breast cancer cells: First pharmacological evidence for a novel membrane estrogen receptor element (ERx). <i>Steroids</i> , 2012, Vol. 77, no. 10, pp. 959-967.		
8	Li Q., Gao H., Yang H., Wei W., Jiang Y. Estradiol promotes the progression of ER+ breast cancer through methylation-mediated RSK4 inactivation. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 2019, Vol. 12, pp. 5907-5916.		[DOI: 10.2147/OTT.S208988]
9	Luconi M., Francavilla F., Porazzi I., Macerola B., Forti G., Baldi E. Human spermatozoa as a model for studying membrane receptors mediating rapid nongenomic effects of progesterone and estrogens. <i>Steroids</i> , 2004, Vol. 69, no. 8-9, pp. 553-559.		[DOI: 10.1016/j.steroids.2004.05.013]
10	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, pp. e1074375.		[DOI: 10.1080/2162402X.2015.1074375]

11	Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. <i>Nature</i> , 2015, Vol. 523, no. 7560, pp. 313-317.		[DOI: 10.1038/nature14583]
12	Norfleet A.M., Clarke C.H., Gametchu B., Watson C.S. Antibodies to the estrogen receptor- alpha 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.		[DOI: 10.1096/fasebj.14.1.157]
13	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.		[DOI: 10.1002/(SICI)1097-4644(199704)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y]