

**КООПЕРАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ
ГОРМОНОВ И ГОРМОН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ
АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ
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 ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии
Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия.

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

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

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

**COOPERATIVE EFFECTS OF SEX-STEROID HORMONES AND
HORMONE-SPECIFIC ANTIDIOTIPIC ANTIBODIES ON THE 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 Federal Research Center of Coal and Coal chemistry, Russian Federation SB RAS, Kemerovo, Russian Federation.

^b Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Russian Federation.

^c Kemerovo State Medical University, Russian Federation.

^d Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Russian Federation.

Резюме

Известно, что антитела против рецепторов стероидных гормонов действует как агонисты или антагонисты соответствующих гормонов и модулируют их биологические эффекты на клетки-мишени. Предположили, что антиидиотипические ауто-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg), влияют на пролиферативную активность опухоли у больных раком молочной железы (РМЖ). Цель исследования – выявить предполагаемые взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови антиидиотипических ауто-антител, IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, и стероидных гормонов, E2 и Pg, с одной стороны, и содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток, с другой стороны, у больных РМЖ. Было обследовано 430 больных РМЖ I стадии и 477 II–IV стадий. Содержание в сыворотке антиидиотипических антител и стероидных гормонов исследовали с помощью неконкурентного и конкурентного методов иммуноферментного анализа, соответственно. Содержание в опухоли маркера клеточной пролиферации протеина Ki-67 исследовали с помощью иммуногистохимического метода. Высокое содержание в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток (>30%) обнаружено 46,4% у больных РМЖ I стадии с высокими концентрациями E2 (>200 pmol/L) и у 28,1% больных с низкими концентрациями E2 (≤200 pmol/L), $p = 0,08$. У 38,4% больных РМЖ I стадии с высокими концентрациями Pg (>600 pmol/L) и у 23,2% с низкими концентрациями Pg опухоли содержали >30% Ki-67 положительных клеток ($p = 0,003$). У больных РМЖ I стадии с одновременно низкими уровнями E2 и Pg опухоли с высоким содержанием Ki-67 обнаруживались реже, чем у больных с одновременно высокими уровнями гормонов (20,7% против 42,5%, $p < 0,001$). У больных РМЖ со II–IV стадиями опухоли с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток выявляли реже при высоких уровнях IgG₂-E2 (50,3%) или IgG₂-Pg (49,2%), чем при низких уровнях этих антител (61,8% и 61,2%, соответственно $p = 0,02$). При одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg опухоли с высоким содержанием Ki-67 обнаруживали реже, чем у больных с одновременно низкими уровнями антител (44,5% против 64,8%, $p = 0,003$). Таким образом, исследованные антиидиотипические ауто-антитела обладали синергическим анти-пролиферативным действием на опухоли у больных РМЖ независимо от содержания в сыворотке половых стероидных гормонов.

Ключевые слова: антиидиотипические антитела, ауто-антитела, эстрадиол, прогестерон, Ki-67, рак молочной железы.

Abstract

It is known that antibodies against steroid receptors acted as agonists or antagonists of steroid hormones and modulated their biological effects on target cells. Hypothetically antiidiotypic auto-antibodies specific to estradiol and progesterone (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg), influence on tumor proliferation in breast cancer patients (BCP). Our study aimed to reveal the proposed associations between IgG₂-E2, IgG₂-Pg, E2 and Pg serum levels, on the one hand, and Ki-67 positive cells in tumor, on the other hand, in BCP. There were studied 430 BCP I stage and 477 BCP II–IV stages. The serum levels of antiidiotypic antibodies and steroid hormones were studied by the non-competitive and competitive ELISA technique. The marker of cell proliferation protein Ki-67 was studied by immunohistochemical method. The high existence of Ki-67 expressing cells in tumor (>30%) was revealed in 46.4% BCP I stage with high E2 serum concentrations (>200 pmol/L) and in 28.2% BCP with low E2 concentrations (\leq 200 pmol/L), $p = 0.08$. High Ki-67 tumor existence was found in 38.4% BCP I stage with high Pg concentrations (>600 pmol/L) and in 23.2% BCP with low Pg concentrations ($p = 0,003$). Tumors with high Ki-67 existence were revealed in BCP I stage with together low E2 and Pg levels less often than in BCP with together high hormones levels (20.7% vs 42.5%, $p < 0.001$). High existence of Ki-67 positive cells in tumors were found in BCP II–IV stages with high IgG₂-E2 levels (50.3%) or IgG₂-Pg (49.2%) less often than in BCP with low levels of these antibodies (61.8% and 61.2%, accordingly, $p = 0.02$). These differences were more significantly between BCP II–IV stages with together high and together low IgG₂-E2 and IgG₂-Pg serum levels (44.5% vs 64.8%, $p = 0.003$). So, studied antiidiotypic auto-antibodies demonstrated the synergistic anti-proliferative effect on the breast cancer independent from serum sex steroid hormones.

Keywords: antiidiotypic antibodies, auto-antibodies, estradiol, progesterone, Ki-67, breast cancer.

1 Введение

Основной причиной онкологической смертности женского населения России и других экономически развитых стран остаётся рак молочной железы (РМЖ) [5]. Несмотря на повышенный рост заболеваемости, смертность от РМЖ снижается за счёт повышения эффективности ранней диагностики и лечения. Это достигается путём широкого использования биологических маркеров наследственного РМЖ и молекулярных подтипов РМЖ [4,7]. В частности, содержание в опухоли рецепторов стероидных гормонов и эпидермального фактора роста, а также протеина Ki-67, маркера клеточной пролиферации, являются наиболее значимыми прогностическими маркерами, влияющими на вероятность рецидивирования у больных с I стадией РМЖ [3]. Поэтому исследование внеклеточных факторов, влияющих на экспрессию соответствующих генов, представляет собой не только теоретический, но и сугубо практический интерес.

Хорошо известны геномные и внегеномные эффекты стероидных гормонов, эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg), опосредованные, соответственно, цитозольными и мембранными рецепторами (ER и PR) [11,17,18,19,20,24].

Гораздо меньше внимания уделялось натуральным ауто-антителам, специфичным к рецепторам стероидных гормонов, несмотря на то, что, начиная с 1990-х годов в различных модельных экспериментах было убедительно продемонстрировано их внегеномное действие на опухолевые клетки молочной железы [10,15,16,22]. В единичных клинических исследованиях показана прямая корреляция уровней ауто-антител, специфичных к ERα с количеством Ki-67 позитивных клеток РМЖ [14]. Одновременно высокие уровни антиидиотипических антител, связывающихся с моноклональными антителами, специфичными к E2 и Pg (и по определению способных к связыванию с мембранными ER и PR) обнаруживали у больных с I стадией РМЖ чаще, чем у здоровых женщин [6] и у больных с ER-PR-опухольями при II–IV стадиях, чем при I стадии [1].

Однако, совместное влияние ауто-антител против ER и PR (в том числе, указанных антиидиотипических, IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) в кооперации с самими гормонами (E2 и Pg) на пролиферативную активность опухоли у больных РМЖ оставалось неизвестным.

Цель настоящего исследования – выявить предполагаемые взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови антиидиотипических ауто-антител, IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, и стероидных гормонов, E2 и Pg, с одной стороны, и содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток, с другой стороны, у больных РМЖ.

2 Материалы и методы

Объектом исследования в данной работе послужила сыворотка крови 907 женщин с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа» в постменопаузе. Все женщины первично обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г.

45 Кемерово. По TNM классификации у большинства женщин была
46 диагностирована I и II стадии заболевания (47,4% и 38,1% соответственно), III
47 и IV стадии были выявлены у 13,2% и 1,2% женщин соответственно. Данные
48 о величине маркера пролиферативной активности опухолевой клетки Ki-67
49 были взяты из протоколов патологоанатомического отделения. Медиана
50 возраста всех женщин составила 65 лет (интерквартильный размах 60–71).

51 Периферическая кровь забиралась у всех женщин в соответствии с
52 этическими принципами Хельсинской декларации (2013 г.) и согласно
53 «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ
54 Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины предоставили
55 письменное информированное согласие на участие в обследовании.

56 Анализ антиидиотипических антител, специфичных к E2 и Pg (IgG₂-E2,
57 IgG₂-Pg), осуществляли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-
58 Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) с
59 иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 в
60 Pg в качестве антигенов согласно методике [2]. Антиидиотипические антитела
61 против стероидных гормонов, связавшиеся с моноклональными антителами
62 против E2 и Pg, выявляли с помощью козьих антител против IgG человека,
63 меченных пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/30000.
64 Уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg выражали в условных единицах (у.е.) и
65 рассчитывали по формуле:

$$66 \text{ IgG}_2 - X = \text{OD}_{X\text{-МАТ}} - \text{OD}_{\text{фон}} / \text{OD}_{\text{фон}}$$

67 где X = E2 или Pg; OD_{X-МАТ} – оптическая плотность связывания сывороточных
68 антиидиотипических антител с моноклональными антителами против E2 или
69 Pg, OD_{фон} – оптическая плотность фонового связывания меченных
70 пероксидазой хрена козьих антител против IgG человека с моноклональными
71 антителами против E2 или Pg без добавления сыворотки крови.

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

75 Для статистической обработки полученных результатов использовали
76 программу Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Оценку характера распределения
77 признаков осуществляли с помощью W-критерий Шапиро-Уилка. Так как
78 распределение признаков имело ненормальный характер, далее использовали
79 непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность
80 вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Пороги
81 отсечения антител и гормонов (cut-off value), по которым сравниваемые
82 группы имели оптимальные различия, были рассчитаны с помощью ROC-
83 анализа [12].

84

85 3 Результаты

86 Исследование экспрессии в опухоли маркера клеточной пролиферации
87 – протеина Ki-67 у больных РМЖ показало следующее (табл. 1). Удельный вес
88 больных с низким содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток

89 ($\leq 14\%$) при II–IV стадиях был ниже, чем при I стадии (23,1% против 38,8%), а
90 с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток соответственно выше
91 (54,9% против 31,9%). По среднему уровню Ki-67 (15–30%) различия
92 оказались несущественными (29,3% и 22,0%). Таким образом, на исследуемой
93 выборке больных подтверждены общеизвестные данные об усилении
94 пролиферативной активности опухоли при прогрессии РМЖ.

95 Для изучения совместного участия половых стероидных гормонов и
96 гормон-специфических антиидиотипических антител в регуляции
97 пролиферативной активности опухоли рассчитали с помощью ROC-анализа
98 пограничные значения (cut-off) концентраций E2 и Pg и уровней IgG₂-E2 и
99 IgG₂-Pg в сыворотке крови, по которым больные РМЖ I стадии с содержанием
100 в опухоли минимального ($\leq 14\%$) и максимального ($> 30\%$) количества Ki-67
101 положительных клеток. Таковыми значениями оказались: для E2 – 200 pmol/L;
102 для Pg – 600 pmol/L; для IgG₂-E2 – 3,5 у.е.; для IgG₂-Pg – 2,5 у.е.

103 В таблице 2 приведены результаты анализа распределения больных
104 РМЖ по содержанию в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток с учётом
105 низких (\leq) и высоких ($>$) концентраций в сыворотке E2 и Pg, а также их
106 четырёх возможных комбинаций. Выяснилось, что у больных с I стадией РМЖ
107 опухоли с низким содержанием Ki-67 положительных клеток ($\leq 14\%$)
108 встречались реже, а с высоким ($> 30\%$) чаще при концентрации E2 > 200 , чем
109 при E2 ≤ 200 (позиции 1.1 и 1.2). Однако, эти различия не достигали
110 статистической достоверности ($p = 0,08$). Искомые различия были
111 статистически значимы при сравнении низких (≤ 600) и высоких (> 600)
112 концентраций Pg (позиции 2.1 и 2.2: 46,0% против 33,5% и 23,2% против
113 38,4%, соответственно; $p = 0,003$).

114 У больных с I стадией РМЖ при одновременно низких концентрациях
115 E2 и Pg (позиция 3.1) или одного из них при высокой концентрации другого
116 (позиции 3.2 и 3.3) удельный вес опухолей с низким содержанием Ki-67
117 положительных клеток составлял 38,6–47,1%, а с высоким – 20,7–34,9%. У
118 больных с одновременно высокими концентрациями E2 и Pg (позиция 3.4)
119 соответствующие показатели равнялись 27,4% и 42,5%. Различия между этими
120 четырьмя подгруппами больных с I стадией РМЖ по удельному весу опухолей
121 с разным содержанием в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток оказались
122 статистически значимыми ($df = 6$, $p < 0,05$). Наибольшая разница была между с
123 одновременно низкими и с одновременно высокими концентрациями E2 и Pg
124 ($p < 0,001$).

125 В объединенной подгруппе больных с одновременно низкими
126 концентрациями E2 и Pg или одного из них (позиция 3.5) удельный вес
127 больных РМЖ с низким содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток
128 также был выше (42,9%), а с высокими – ниже (28,1%), чем в подгруппе с
129 одновременно высокими концентрациями этих гормонов ($p = 0,006$).

130 У больных РМЖ на II–IV стадиях искомые взаимосвязи Ki-67 с E2
131 отсутствовали (позиции 1.1 и 1.2, $p = 0,5$), а с Pg были такими же, как выше
132 описанные у больных с I стадией, но статистически слабо значимыми ($p =$

133 0,04). Только при сопоставлении больных с одновременно высокими
134 концентрациями E2 и P_g (позиция 3.4) с объединённой подгруппой больных с
135 их одновременно и по-отдельности низкими концентрациями (позиция 5)
136 выявлены такие же различия, как и у больных с I стадией РМЖ, но
137 значительно статистически слабее ($p = 0,03$).

138 Выраженное снижение удельного веса больных с малым удельным
139 весом Ki-67 положительных клеток (≤ 14) и соответствующее повышение с
140 большим (>30) при II–IV стадиях по сравнению с I стадией имело место как
141 при низких, так и при высоких концентрациях E2 и P_g по-отдельности и в
142 каждой из 4 комбинаций ($p < 0,01$).

143 Таким образом, высокая пролиферативная активность опухоли была
144 ассоциирована с одновременно высокими концентрациями E2 и P_g в
145 сыворотке крови больных РМЖ. Эти взаимосвязи оказались характерными
146 для больных с I стадией РМЖ и в меньшей степени для II–IV стадий.
147 Возрастание удельного веса активно пролиферирующих опухолей у больных
148 со II–IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией наблюдалось независимо от
149 содержания в сыворотке E2 и P_g.

150 Результаты аналогичного исследования взаимосвязей экспрессии Ki-67
151 в опухоли и уровней антиидиотипических антител к E2 и P_g в сыворотке крови
152 представлены в таблице 3. У больных с I стадией РМЖ искомые взаимосвязи
153 не обнаружены.

154 У больных со II–IV стадиями РМЖ опухоли с низким содержанием Ki-
155 $67 \leq 14$ позитивных клеток встречались чаще при высоких уровнях IgG₂-E2 и
156 IgG₂-P_g (позиции 1.2 и 2.2), чем при низких (позиции 1.1 и 2.1).
157 Соответственно, опухоли с высоким содержанием Ki-67 >30 обнаруживались
158 реже ($p = 0,02$).

159 Анализ искомым взаимосвязей с комбинациями высоких и низких
160 уровней исследуемых антител показал следующее. При одновременно низких
161 уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-P_g (позиция 3.1) или одного из них (позиции 3.1 и 3.2)
162 опухоли с низким содержанием Ki-67 положительных клеток (≤ 14)
163 встречались в 16,2-19,7%, а с высоким (>30) – в 58,1-64,8%. В отличие от этого,
164 при одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-P_g (позиция 3.4) опухоли
165 с Ki-67 ≤ 14 обнаруживались чаще (32,3%), а опухоли с Ki-67 >30 реже (44,5%,
166 $p < 0,05$). Наиболее значимые различия выявлены между подгруппами с
167 одновременно низкими и одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-
168 P_g ($p = 0,003$). Небольшая разница в показателях по позициям 3.1; 3.2 и 3.3
169 позволило объединить их в отдельную подгруппу 3.5. Различия между
170 подгруппами 3.5 и 3.4 тоже были статистически значимыми ($p < 0,001$).

171 Возрастание удельного веса активно пролиферирующих опухолей (Ki-
172 $67 >30$) у больных со II–IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией имело
173 место как при низких, так и при высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-P_g (позиции
174 1 и 2), а также при одновременно низких уровнях или низком уровне одного
175 из них (позиции 3.1, 3.2 и 3.3, $p < 0,001$). Такое возрастание у больных с

176 одновременно высокими уровнями исследуемых антител (позиция 3.4) было
177 незначительным ($p = 0,06$).

178 Таким образом, одновременное повышение уровней
179 антиидиотипических антител, специфичных к E2 и Pg, подавляло
180 пролиферативную активность опухолей у больных со II–IV стадиями РМЖ и
181 её возрастание по сравнению с I стадией заболевания.

182 Исследование кооперативного участия половых стероидных гормонов и
183 гормон-специфических антиидиотипических антител в регуляции
184 пролиферативной активности опухоли у больных РМЖ показало следующее
185 (табл. 4).

186 У больных с низкими концентрациями гормонов в сыворотке крови
187 $E2 \leq 200$ pmol/L или $Pg \leq 600$ pmol/L значительно возрастало число случаев с
188 активно пролиферирующими опухолями ($Ki-67 > 30$) при II–IV стадиях по
189 сравнению с I стадией (более, чем на 25%), если уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg
190 были низкими, одновременно или каждого из них по-отдельности (позиции
191 1.1, 1.2 и 1.3; $p < 0,001$). Такое же возрастание имело место в объединённой
192 подгруппе 1,5 ($p < 0,001$). Если уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg были одновременно
193 высокими (позиция 1.4), возрастание на 17,2% оказалось статистически
194 значимым ($p = 0,013$) при $E2 \leq 200$ и совсем незначительным (на 4,7%) при
195 $Pg \leq 600$ ($p = 0,57$).

196 У больных с одновременно высокими концентрациями $E2 > 200$ pmol/L
197 или $Pg > 600$ pmol/L превышение удельного веса опухолей с высоким
198 содержанием Ki-67 положительных клеток при II–IV стадиях по сравнению с
199 I стадией наблюдалось только в случаях с одновременно низкими уровнями
200 исследуемых антиидиотипических антител (позиция 2.1; $p < 0,001$). Если
201 низким был уровень только одного из них (позиции 2.2 и 2.3) различия были
202 статистически недостоверными ($p > 0,05$). Однако в объединённой подгруппе
203 2.5 они достигали статистической значимости ($p < 0,01$).

204 У больных с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg
205 (позиция 2.4) и высокой концентрацией $E2 > 200$ pmol/L разница по удельному
206 весу опухолей с $Ki-67 > 30$ составляла всего 5,2% ($p = 0,53$), а при высокой
207 концентрации $Pg > 600$ pmol/L – 16,9% ($p = 0,03$).

208 У больных II–IV стадией РМЖ с одновременно высокими уровнями
209 идиотипических антител (позиции 1.4 и 2.4) удельный вес опухолей с $Ki-67 > 30$
210 был ниже по сравнению с объединёнными подгруппами 1.5 и 2.5 в комбинации
211 с: $E2 \leq 200$ ($p = 0,07$); с $Pg \leq 600$ ($p = 0,03$); с $E2 > 200$ ($p = 0,009$); с $Pg > 600$ ($p =$
212 $0,02$).

213 Таким образом, общей закономерностью полученного результата по
214 таблице 4 являлось значительное превышение удельного веса активно
215 пролиферирующих опухолей с высоким содержанием Ki-67 положительных
216 клеток (> 30) при одновременно низких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg,
217 независимое от концентрации E2 и Pg в сыворотке крови. Напротив,
218 одновременное повышение уровней указанных антиидиотипических антител
219 было ассоциировано со значительно меньшим удельным весом активно

220 пролиферирующих опухолей, также проявляемым как при низких, так и при
221 высоких концентрациях стероидных гормонов.

222 Исследовали взаимосвязи пролиферативной активности опухоли у
223 больных РМЖ с одновременно низкими и высокими концентрациями
224 гормонов в комбинации с одновременно низкими и высокими уровнями
225 соответствующих антиидиотипических антител (табл. 5). Возрастание
226 удельного веса опухолей с большим количеством Ki-67 положительных
227 клеток (>30) на 36,0% у больных II–IV стадий по сравнению с I стадией имело
228 место при одновременно низком содержании в сыворотке E2 и Pg в
229 комбинации с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (позиция 1;
230 $p = 0,03$). Таковое возрастание было значительно меньше (на 9,9%, $p = 0,48$) в
231 комбинации низких концентраций E2 и Pg с высокими уровнями IgG₂-E2 и
232 IgG₂-Pg (позиция 2).

233 У больных с одновременно высоким содержанием E2 и Pg в комбинации
234 с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (позиция 3) разница по
235 удельному весу опухолей с Ki-67>30 составляла 31,0% ($p = 0,02$), а в
236 комбинации с одновременно высокими уровнями антител – 10,4% ($p = 0,44$).

237 У больных II–IV стадиями РМЖ удельный вес опухолей с Ki-67>30 был
238 меньше на 18,1% при сравнении позиций 2 и 1 ($p = 0,26$), и на 25,0% ($p = 0,03$)
239 при сравнении позиций 4 и 3.

240 Таким образом, одновременное повышение уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg
241 подавляло возрастание пролиферативной активности опухоли при её
242 прогрессии как при низком, так и при высоком содержании в сыворотке E2 и
243 Pg. Подавляющий эффект IgG₂-E2 и IgG₂-Pg был более выражен у больных с
244 одновременно высокими концентрациями E2 и Pg.

245 Исследование взаимосвязей содержания в сыворотке стероидных
246 гормонов и соответствующих антиидиотипических антител показало
247 следующее (табл. 6). Положительные взаимосвязи обнаружены только между
248 уровнями исследуемых антител у больных с I стадией РМЖ ($p = <0,001$) и у
249 больных со II–IV стадиями ($p = 0,01$), а также между концентрациями
250 исследуемых гормонов ($p = 0,02$ и $p <0,001$, соответственно). Между уровнями
251 IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, с одной стороны, и содержанием E2 и Pg, с другой, искомые
252 взаимосвязи отсутствовали.

253 Таким образом, исследуемые стероидные гормоны и
254 антиидиотипические антитела проявляли себя как независимые сывороточные
255 маркеры пролиферативной активности опухоли у больных РМЖ.

256 4 Обсуждение

257 Основываясь на известных данных о внегеномных биологических
258 эффектах антител против стероидных рецепторов и стероидных гормонов,
259 начали исследования влияния натуральных антиидиотипических антител,
260 специфичных к E2 и Pg, в кооперации с E2 и Pg на возникновение и
261 прогрессию РМЖ. Алгоритм настоящей работы включал в себя определение
262 пограничных значений уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, E2 и Pg в сыворотке крови,
263 по которым больные РМЖ I стадии имели наибольшие различия по

264 содержанию в опухоли минимального (<14%) и максимального (>30%)
265 количества клеток, экспрессирующих маркер клеточной пролиферации
266 протеин Ki-67. Затем анализировали ассоциации низких и высоких уровней
267 исследуемых антител и гормонов с низким и высоким содержанием в опухоли
268 Ki-67 положительных клеток в двух группах больных РМЖ с I и со II–IV
269 стадиями, в том числе, сравнивая изменения клеточного состава опухоли по
270 содержанию Ki-67 экспрессирующих клеток в зависимости от исходных
271 уровней антител и гормонов в начале заболевания. Поскольку все пациентки в
272 настоящем исследовании были с впервые установленным диагнозом РМЖ и
273 не получали никакого предварительного специального противоопухолевого
274 лечения, условно допускали, что выявленные различия между больными с I и
275 со II–IV стадиями отражали искомые взаимосвязи индивидуальных
276 иммунологических и эндокринных показателей с изменением
277 пролиферативной активности опухоли в процессе её роста.

278 Активное участие E2 и Pg в канцерогенезе молочной железы, достаточно
279 подробно изученное на молекулярном и клеточном уровнях [8,23], проявилось
280 в результате настоящей работы следующим образом. У больных РМЖ с I
281 стадией опухоли с высоким содержанием Ki-67 экспрессирующих клеток
282 обнаруживали чаще при высоких концентрациях в сыворотке E2 и Pg. Эти
283 различия были особенно значительными при сравнении больных с
284 одновременно низкими и одновременно высокими концентрациями гормонов.
285 У больных II и IV стадией таковые различия были менее выражены. Таким
286 образом, E2 и Pg проявляли синергическое стимулирующее воздействие на
287 пролиферацию опухоли в основном в начале заболевания.

288 Противоположным эффектом обладали антиидиотипические антитела к
289 E2 и Pg. У больных РМЖ II и IV стадией опухоли с высоким удельным весом
290 Ki-67 положительных клеток выявлялись реже при высоких уровнях IgG₂-E2
291 и IgG₂-Pg, чем при низких. Одновременно высокие уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg
292 были ассоциированы с низким содержанием в опухоли Ki-67
293 экспрессирующих клеток, в то время как при одновременно низких уровнях
294 этих антител или одного из них это содержание было высоким. У больных
295 РМЖ I стадии подобные различия не обнаружены. Таким образом, IgG₂-E2 и
296 IgG₂-Pg проявляли синергическое анти-пролиферативное воздействие при
297 продолжающемся росте РМЖ.

298 Кроме того, противоположные эффекты стероидных гормонов и
299 соответствующих антиидиотипических антител проявлялись в том, что
300 значительное возрастание удельного веса опухолей с высоким содержанием
301 Ki-67 положительных клеток у больных со II и IV стадиями РМЖ по
302 сравнению с I стадией имело место как при низких, так и при высоких
303 концентрациях E2 и Pg в сыворотке крови. Таковое возрастание было
304 незначительным у больных с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и
305 IgG₂-Pg.

306 Особенно наглядно эти различия проявлялись при анализе влияния на
307 пролиферацию опухоли гормонов в комбинации с исследуемыми антителами.

308 Значительное возрастание содержания Ki-67 экспрессирующих клеток в
309 опухоли со II–IV стадиями РМЖ наблюдалось при одновременно низких или
310 одновременно высоких концентрациях E2 и Pg в комбинации с одновременно
311 низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg. Подобного возрастания не было у
312 больных с одновременно высокими концентрациями E2 и Pg в комбинации с
313 одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg. То есть, одновременное
314 повышение уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg препятствовало возрастанию
315 пролиферативной активности опухоли при её росте как при высоком
316 содержании гормонов в сыворотке крови, так и при низком. Таким образом,
317 широко распространённое представление о стимулирующем пролиферацию
318 опухоли действия стероидных гормонов справедливо только для больных
319 РМЖ с низкими уровнями соответствующих антиидиотипических антител.

320 Полученные результаты о торможении пролиферативной активности
321 опухоли антиидиотипическими антителами у больных РМЖ с высоким
322 содержанием в сыворотке E2 соответствуют ранее полученным
323 экспериментальным данным о блокировании E2- индуцированных реакций на
324 клетки молочной железы *in vitro* антителами против ER [9,10,15].

325 В то же время, антиидиотипические моноклональные антитела к E2,
326 способные распознавать ER, проявляли E2-специфическую активность на
327 культивируемых остеобластах [21]. Более того, уровни анти-ER α натуральных
328 антител в сыворотке больных РМЖ прямо коррелировали с количеством Ki-
329 67 положительных клеток в опухоли, а выделенные из сыворотки анти-
330 ER α антитела стимулировали пролиферацию культивируемых клеток РМЖ
331 [14]. G. Leclercq [13] рассмотрел возможные молекулярные механизмы
332 индукции E2-специфических реакций у опухолевых клеток молочной железы
333 анти-ER антителами, в том числе анти-анти-E2 антителами. Последние, по его
334 мнению, действуют как прямые агонисты E2, за счёт связывания с
335 активирующими доменами мембранного ER.

336 Однако, полученные нами результаты свидетельствуют о возможном
337 прямом антагонистическом действии антител против стероидных рецепторов.
338 В самом деле, IgG₂-E2 в комбинации с IgG₂-Pg угнетали пролиферацию
339 опухоли у больных РМЖ даже при низких концентрациях E2 и Pg. Анализ
340 молекулярных механизмов прямого анти-пролиферативного действия
341 антиидиотипических антител, способных связываться с мембранными ER и
342 PR, представляется нам весьма спекулятивным в настоящее время и
343 требующим дополнительных исследований.

344 Тем не менее, вполне уместно рассмотреть перспективы практического
345 применения иммуноанализа антиидиотипических антител к стероидным
346 гормонам клинике РМЖ. Уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg у больных с I стадией
347 РМЖ, очевидно, являются более информативными предикторами повышения
348 пролиферативной активности опухоли при её дальнейшем росте, чем
349 концентрации E2 и Pg. Таковое повышение имело место как при низком, так и
350 при высоком содержании в сыворотке стероидных гормонов, каждого по-
351 отдельности и в сочетаниях. Однако, пролиферативная активность возростала

352 только у больных с низкими уровнями IgG₂-E2 и/или IgG₂-Pg. У больных с
353 одновременно высокими уровнями этих антител повышение пролиферации
354 опухоли было незначительным.

355 В связи с этим, возникает вопрос, возможно ли использование аналогов
356 натуральных IgG₂-E2 и/или IgG₂-Pg в качестве анти-пролиферативных средств
357 у больных с их низким содержанием в сыворотке. Предполагается, что
358 недостаточное количество аутологичных IgG₂-E2 и IgG₂-Pg будет
359 компенсироваться их искусственными аналогами (соответствующими
360 антиидиотипическими антителами или антителами против стероидных
361 рецепторов). Известным прототипом такого подхода является успешный опыт
362 применения антител против рецептора эпидермального фактора роста в
363 комбинированном лечении РМЖ.

364

365 **Благодарность**

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

370

371 **Источник финансирования/Funding**

372 Министерство науки и образования Российской Федерации по
373 государственному заданию проект АААА-А21-121011590009-9.

374 Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task
375 project АААА-А21-121011590009-9.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Число (n) и удельный вес (%) больных раком молочной железы (PMЖ) в зависимости от содержания в опухоли клеток, экспрессирующих белок Ki-67.

Table 1. Numbers (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) according to levels of tumor Ki-67 expressing cells.

Группы Groups	Ki-67			χ^2 (p) df=2
	≤ 14	15–30	>30	
	n/%	n/%	n/%	
I стадия PMЖ I stage BCP	167/38,8	126/29,3	137/31,9	50,5 (<0,001)
II–IV стадии PMЖ II–IV stages BCP	110/23,1	105/22,0	262/54,9	

Таблица 2. Число (n) и удельный вес (%) больных раком молочной железы (PMЖ) с различным содержанием в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток в зависимости от концентрации (pmol/L) в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg).

Table 2. Numbers (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different levels of tumor Ki-67 expressing cells according to estradiol and progesterone (E2 and Pg) serum concentration (pmol/L).

Гормоны и их комбинации Hormones and their combinations	PMЖ I стадия I stage BCP (N=430)			PMЖ II–IV стадии II–IV stages BCP (N=477)			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≤200	108/42,7	74/24,2	71/28,1	55/22,5	59/24,2	130/53,3	36,1 (<0,001)
1.2. E2>200	59/28,5	52/25,1	66/46,4	55/23,6	46/19,7	132/56,7	15,1 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	5,1 (0,08)			1,4 (0,50)			
2.1. Pg≤600	85/46,0	57/30,8	43/23,2	40/22,6	50/28,3	87/49,1	31,4 (<0,001)
2.2. Pg>600	82/33,5	69/28,1	94/38,4	70/23,3	55/18,3	175/58,4	21,6 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	12,0 (0,003)			6,7 (0,04)			
3.1 E2≤200 +Pg≤600	57/47,1	39/32,2	25/20,7	28/25,7	29/26,6	52/47,7	20,3 (<0,001)
3.2. E2>200 +Pg≤600	28/43,8	18/28,1	18/28,1	12/17,6	21/30,9	35/51,5	11,9 (0,003)
3.3. E2≤200	51/38,6	35/26,5	46/34,9	27/20,0	30/22,2	78/57,8	15,9 (<0,001)

+Pg>600							
3.4. E2>200 +Pg>600	31/27,4	34/30,1	48/42,5	43/26,1	25/15,1	97/58,8	10,5 (0,006)
3.5. (3.1+3.2+3.3)	136/42,9	92/29,0	89/28,1	67/21,5	80/25,6	165/52,9	46,9 (<0,001)
χ^2 (p), df=6	16,5 (<0,05)			11,2 (>0,05)			
χ^2 (p3.1-3.4), df=2	15,0 (<0,001)			5,9 (0,05)			
χ^2 (p3.5-3.4), df=2	10,6 (0,006)			7,1 (0,03)			

Таблица 3. Число (n) и удельный вес (%) больных раком молочной железы (PMЖ) с различным содержанием в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток в зависимости от уровней антиидиотипических антител к эстрадиолу и прогестерону (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.)

Table 3. Numbers (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different levels of tumor Ki-67 expressing cells according to serum levels of antiidiotypic antibodies to estradiol and progesterone (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, CU)

Антитела и их комбинации Antibodies and their combinations	PMЖ I стадия I stage BCP (N=430)			PMЖ II-IV стадии II-IV stages BCP (N=477)			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. IgG ₂ -E2≤3,5	66/43,4	42/27,6	44/28,9	33/17,3	40/20,9	118/61,8	40,9 (<0,001)
1.2. IgG ₂ -E2>3,5	101/36,3	84/30,2	93/33,5	77/26,9	65/22,7	144/50,3	16,5 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	2,1 (0,35)			7,5 (0,02)			
2.1. IgG ₂ -Pg ≤2,5	86/39,3	62/28,3	71/32,4	41/18,1	47/20,7	139/61,2	39,9 (<0,001)
2.2. IgG ₂ -Pg>2,5	81/38,4	64/30,3	66/31,3	69/27,6	58/23,2	123/49,2	15,3 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	0,2 (0,90)			8,2 (0,02)			
3.1. IgG ₂ -E2≤3,5 +IgG ₂ -Pg≤2,5	41/42,7	27/28,1	28/29,2	17/16,2	20/19,0	68/64,8	27,3 (<0,001)
3.2. IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg≤2,5	45/36,6	35/28,5	43/35,0	24/19,7	27/22,1	71/58,2	14,3 (<0,001)
3.3. IgG ₂ -E2≤3,5	25/44,6	15/26,8	16/28,6	16/18,6	20/23,3	50/58,1	14,5 (<0,001)

+IgG ₂ -Pg>2,5							
3.4. IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	56/36,1	49/31,6	50/32,3	53/32,3	38/23,2	73/44,5	5,5 (0,06)
3.5. (3.1+3.2+3.3)	111/40,4	77/28,0	87/31,6	57/18,2	67/21,4	189/60,4	53,5 (<0,001)
χ^2 (p), df=6	2,6 (>0,05)			15,7 (<0,05)			
χ^2 (p3.1-3.4), df=2	1,1 (0,58)			11,9 (0,003)			
χ^2 (p3.5-3.4), df=2	0,9 (0,64)			14,4 (<0,001)			

Таблица 4. Число (n) и удельный вес (%) больных раком молочной железы (PMЖ) с низким (≤ 30) и высоким (> 30) содержанием в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток в зависимости от концентрации (pmol/L) в сыворотке эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg) в кооперации с комбинациями уровней антиидиотипических антител к эстрадиолу и прогестерону (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, у.е.).

Table 4. Numbers (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with low (≤ 30) and high (> 30) levels of tumor Ki-67 expressing cells according to estradiol and progesterone (E2 and Pg) serum concentration (pmol/L) in cooperation with combinations of antiidiotypic antibodies to estradiol and progesterone (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, CU).

Комбинации антител Antibodies combinations	PMЖ I стадия I stage BCP		PMЖ II–IV стадии II–IV stages BCP		PMЖ I стадия I stage BCP		PMЖ II–IV стадии II–IV stages BCP	
	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67	Ki-67
	≤ 30	> 30	≤ 30	> 30	≤ 30	> 30	≤ 30	> 30
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
	E2 ≤ 200				Pg ≤ 600			
1.1. IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$ +IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$				**				**
	39/76,5	12/23,5	26/45,6	31/54,4	27/81,6	6/18,2	13/36,1	23/63,4
1.2. IgG ₂ -E2 $> 3,5$ +IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$				**				**
	49/70,0	21/30,0	24/42,9	32/57,1	46/77,9	13/22,1	20/51,3	19/48,7
1.3. IgG ₂ -E2 $\leq 3,5$ +IgG ₂ -Pg $> 2,5$				**				**
	28/68,3	13/31,7	17/36,9	29/63,1	23/92,0	2/8,0	18/45,0	22/55,0

1.4. IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	66/72,5	25/27,5	47/55,3	38/44,7	46/67,6	22/32,4	39/62,9	23/37,1	*
1.5. (1.1+1.2+1.3)	116/71,6	46/28,4	67/42,1	92/57,9	96/82,1	21/17,9	51/44,3	64/55,7	**
χ^2 (p1.5-1.4), df=1	0,0 (0,99)		3,3 (0,07)		4,2 (0,04)		4,8 (0,03)		
	E2>200				Pg>600				
2.1. IgG ₂ -E2≤3,5 +IgG ₂ -Pg≤2,5	29/65,9	16/34,1	11/22,9	37/77,1	41/65,1	22/34,9	24/34,8	45/65,2	*
2.2. IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg≤2,5	31/58,5	22/41,5	27/40,9	39/59,1	34/53,1	30/46,9	31/37,3	52/62,7	
2.3. IgG ₂ -E2≤3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	12/80,0	3/20,0	19/47,5	21/52,5	17/54,8	14/45,2	18/39,1	28/60,9	
2.4. IgG ₂ -E2>3,5 +IgG ₂ -Pg>2,5	39/60,9	25/39,1	44/55,7	35/44,3	59/67,8	28/32,2	52/50,9	50/49,1	
2.5. (2.1+2.2+2.3)	72/63,7	41/36,3	57/37,0	97/63,0	92/58,2	66/41,8	72/36,5	125/63,5	*
χ^2 (p2.5-2.4), df=1	0,04 (0,84)		6,7 (0,009)		1,8 (0,18)		5,2 (0,02)		

Примечание: *– p<0,01; **– p<0,001.

Таблица 5. Число (n) и удельный вес (%) больных раком молочной железы (РМЖ) с низким (≤ 30) и высоким (>30) содержанием в опухоли Ki-67 экспрессирующих клеток в зависимости от комбинаций низких (\leq) и высоких ($>$) концентраций эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg) в кооперации с комбинациями низких (\leq) и высоких ($>$) уровней антиидиотипических антител к эстрадиолу и прогестерону (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) в сыворотке крови.

Table 5. Numbers (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with low (≤ 30) and high (>30) levels of tumor Ki-67 expressing cells according to combinations of low (\leq) and high ($>$) estradiol and progesterone (E2 and Pg) concentrations and low (\leq) and high ($>$) IgG₂-E2 и IgG₂-Pg serum levels.

Комбинации гормонов и антител Hormones and antibodies combinations	РМЖ I стадия I stage BCP		РМЖ II–IV стадии II–IV stages BCP		χ^2 , (p) df = 1
	Ki-67 ≤ 30	Ki-67 > 30	Ki-67 ≤ 30	Ki-67 > 30	
	n/%	n/%	n/%	n/%	
1. [E2 \leq 200+Pg \leq 600] + [IgG ₂ -E2 \leq 3,5+IgG ₂ -Pg \leq 2,5]	18/81,8	4/18,2	11/45,8	13/54,2	4,9 (0,03)
2. [E2 \leq 200+Pg \leq 600] + [IgG ₂ -E2 $>$ 3,5+IgG ₂ -Pg $>$ 2,5]	31/73,8	11/26,2	23/63,9	13/36,1	0,5 (0,48)
χ^2 , (p) df = 1	0,2 (0,68)		1,25 (0,26)		
3. [E2 $>$ 200+Pg $>$ 600] + [IgG ₂ -E2 \leq 3,5+IgG ₂ -Pg \leq 2,5]	20/58,8	14/41,2	10/27,8	26/72,2	5,7 (0,02)

4. [E2>200+Pg>600] + [IgG ₂ -E2>3,5+IgG ₂ -Pg>2,5]	24/63,2	14/36,8	28/52,8	25/47,2	0,6 (0,44)
χ^2 , (p) df = 1	0,02 (0,89)		4,5 (0,03)		

Таблица 6. Взаимосвязи низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антител и гормонов в сыворотке крови больных раком молочной железы (PMЖ).

Table 6. Correlations of low (\leq) and high ($>$) studied antibodies and hormones serum levels in breast cancer patients (BCP).

Антитела, гормоны Antibodies, hormones	IgG ₂ -Pg		E2		Pg	
	$\leq 2,5$	$> 2,5$	≤ 200	> 200	≤ 600	> 600
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
PMЖ I стадия I stage BCP						
1.1. IgG ₂ - E2 $\leq 3,5$	96/63,2	56/36,8	92/60,5	60/39,5	58/38,2	94/61,8
1.2. IgG ₂ - E2 $> 3,5$	123/44,2	155/55,8	161/57,9	117/42,1	127/45,7	151/54,3
χ^2 , (p)	13,3 (<0,001)		0,2 (0,67)		1,9 (0,16)	
2.1. IgG ₂ - Pg $\leq 2,5$	----	----	121/55,3	98/44,7	92/42,0	127/58,0
			132/62,6	79/37,4	93/42,5	118/57,5

2.2. IgG ₂ - Pg>2,5						
χ^2 , (p)	----		2,1 (0,15)		0,1 (0,74)	
3.1. E2≤200	----	----	----	----	121/47,8	132/52,2
3.2. E2>200					64/36,2	113/63,8
χ^2 , (p)	----		----		5,3 (0,02)	
РМЖ II–IV стадии II–IV stages BCP						
4.1. IgG ₂ - E2≤3,5	105/54,9 122/42,7	86/45,1 164/57,3	103/53,9 141/49,3	88/46,1 145/50,7	76/39,8 101/35,3	115/60,2 185/64,7
4.2. IgG ₂ - E2>3,5						
χ^2 , (p)	6,5 (0,01)		0,8 (0,37)		0,8 (0,37)	
5.1. IgG ₂ - Pg≤2,5	----	----	113/49,8 131/52,4	114/50,2 119/47,6	75/33,0 102/40,8	152/67,0 148/59,2
5.2. IgG ₂ - Pg>2,5						
χ^2 , (p)	----		0,2 (0,63)		2,7 (0,09)	
6.1. E2≤200	----	----	----	----	109/44,7	135/55,3
6.2. E2>200					68/29,2	165/70,8
χ^2 , (p)	----		----		11,6 (<0,001)	

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Поленок Елена Геннадьевна – 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», 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10, Россия;
Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650065, г. Кемерово, проспект Ленинградский, 10;
телефон: 8(3842)57-50-79; 8(960)915-38-07;
e-mail: egpolenok@mail.ru

Polenok Elena 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, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, 650065, Russia;
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(960)915-38-07;
e-mail: egpolenok@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Глушков Андрей Николаевич – 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», 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10, Россия;

Glushkov Andrey N. – MD, Professor, Chief Researcher of Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, 650065, Russia;

Гордеева Людмила Александровна – 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», 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10, Россия;

Gordeeva Ludmila 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, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, 650065, Russia;

Антонов Александр Витальевич – заведующий отделением опухолей молочной железы, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»,
650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35, Россия;

Antonov Alexander V. – Chief of Breast Cancer Department, Kuzbass Clinical
Oncology Dispensary, 35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russia;

Байрамов Павел Валерьевич – заведующий патологоанатомическим
отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»,
650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35, Россия;

Bayramov Pavel V. – Main Physician of Pathoanatomical Department, Kuzbass
Clinical Oncology Dispensary, 35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036,
Russia;

Вержицкая Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, врач-
патологоанатом, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»,
650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35, Россия;

Verzhbitskaya Natalia E. – PhD (Candidate of Medicine), pathologist of
Pathoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, 35,
Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russia;

Колпинский Глеб Иванович – доктор медицинских наук, профессор
кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Кемеровский государственный медицинский университет»,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; главный врач, Государственное
автономное учреждение здравоохранения «Клинический консультативно-
диагностический центр им. И.А. Колпинского», 650066, г. Кемерово, пр.
Октябрьский, 53/1, Россия.

Kolpincki Gleb I. – MD, Professor of Department of Radiology, Radiotherapy and
Oncology, Kemerovo State Medical University, 22A, Voroshilov Street, Kemerovo,
650056, Russia; Main Physician of Kemerovo Clinical Diagnostic Center, 53/1,
Oktyabrsky Avenue, Kemerovo, 650066, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

КООПЕРАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И
ГОРМОН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ НА
ПРОЛИФЕРАЦИЮ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

COOPERATIVE EFFECTS OF SEX-STEROID HORMONES AND HORMONE-
SPECIFIC ANTIDIOTYPIC ANTIBODIES ON THE TUMOR PROLIFERATION
IN BREAST CANCER PATIENTS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ГОРМОНЫ, АНТИТЕЛА И РАК

Ключевые слова: антиидиотипические антитела, ауто-антитела, эстрадиол, прогестерон, Ki-67, рак молочной железы.

Keywords: antiidiotypic antibodies, auto-antibodies, estradiol, progesterone, Ki-67, breast cancer.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 9,

Количество таблиц – 6,

Количество рисунков – 0.

06.02.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ п/п	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее DOI
1	Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., 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'naya i klinicheskaya medicina = Fundamental and Clinical Medicine</i>, 2023, Vol. 8, no. 2, pp. 19-32. (In Russ.).	[DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32]

2	Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. // Российский иммунологический журнал, 2019. Т.13, № 1. С. 44-52.	Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. <i>Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology</i>, 2019, Vol. 13, no. 1, pp. 44-52. (In Russ.)	[DOI: 10.31857/S102872210005019-5]
3	Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хузина Д.Р. Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии. // Опухоли женской репродуктивной системы, 2021. Т.17, №2. С. 14-22.	Ismagilov A.Kh., Vanesyan A.S., Khuzina D.R. Development of the predictive model for I stage breast cancer. <i>Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of female reproductive system</i>, 2021, Vol. 17 no. 2, pp. 14-22. (In Russ.)	[DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22]
4	Исмагилов А.Х., Хузина Д.Р., Ванесян А.С., Зайцева В.В. Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы. // Опухоли женской	Ismagilov A.Kh., Khuzina D.R., Vanesyan A.S., Zaysteva V.V. The role of biomarkers in the early diagnostics of breast cancer. <i>Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy =</i>	[DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-35-40]

	репродуктивной системы, 2020. Т.16, №4. С. 35-40.	<i>Tumors of female reproductive system, 2020, Vol. 16, no. 4, pp.35-40. (In Russ.)</i>	
5	<i>Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Беляев А.М.</i> Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). // Опухоли женской репродуктивной системы, 2023. Т.19, №3. С. 16-24.	Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Komiakhov A.V., Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). <i>Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of female reproductive system, 2023, Vol. 19, no. 3, pp. 16-24. (In Russ.)</i>	[DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24]
6	Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие	Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Bairamov P.V., Kolpinskiy G.I., Vafin I.A., Glushkov A.N. Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic	[DOI: 10.46235/1028-7221-1177-COI]

	идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе. // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 27-40.	antibodies at the steroid-depended chemical carcinogenesis. <i>Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Immunology</i> , 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 27-40. (In Russ.)	
7	Стрункин Д.Н., Конончук В.В., Гуляева Л.Ф., Богачев С.С., Проскурина А.С. Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы. // Опухоли женской репродуктивной системы, 2022. Т.18, №1. С. 25-39.	Strunkin D.N., Kononchuk V.V., Gulyaeva L.F., Bogachev S.S., Proskurina A.S. Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer. <i>Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of female reproductive system</i> , 2022, Vol. 18, no. 1, pp. 25-39. (In Russ.)	[DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39]
8	Altwegg K.A., Vadlamudi R.K. Role of estrogen receptor coregulators in endocrine resistant breast cancer. <i>Explor. Target. Anti-tumor Ther.</i> , 2021, Vol. 2, no. 4, pp. 385-400.		[DOI: 10.37349/etat.2021.00052]
9	Chaudhri R.A., Olivares-Navarrete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwartz		[DOI: 10.1074/jbc.M111.292946]

	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.		
10	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]
11	Clusan L., Ferrière F., Flouriot G., Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2023, Vol. 24, no. 7, pp. 6834.		[DOI: 10.3390/ijms24076834]
12	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.		[DOI: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X]

	45, pp. 23-41. [DOI: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X]		
13	Leclercq G. Natural Anti-Estrogen Receptor Alpha Antibodies Able to Induce Estrogenic 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.		[DOI: 10.3390/ijms19020411]
14	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]

15	Nemere I., Pietras R.J., Blackmore P.F. Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance. <i>J. Cell. Biochem.</i> , 2003, Vol. 88, no. 3, pp. 438-445.		[DOI: 10.1002/jcb.10409]
16	Ortona E., Pierdominici M., Berstein L. Autoantibodies to estrogen receptors and their involvement in autoimmune diseases and cancer. <i>J. Steroid Biochem. Mol. Biol.</i> , 2014, Vol. 144, pp. 260-267.		[DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.07.004]
17	Pedroza D.A., Subramani R., Lakshmanaswamy R. Classical and Non-Classical Progesterone Signaling in Breast Cancers. <i>Cancers (Basel)</i> , 2020, Vol. 12, no. 9, pp. 2440.		[DOI: 10.3390/cancers12092440]
18	Pedroza D.A., Subramani R., Tiula K., Do A., Rashiraj N., Galvez A., Chatterjee A., Bencomo A., Rivera S., Lakshmanaswamy		[DOI: 10.1038/s41374-021-00594-6]

	R. Crosstalk between progesterone receptor membrane component 1 and estrogen receptor α promotes breast cancer cell proliferation. <i>Lab. Invest.</i> , 2021, Vol. 101, no. 6, pp. 733-744.		
19	Scabia V., Ayyanan A., De Martino F., Agnoletto A., Battista L., Laszlo C., Treboux A., Zaman K., Stravodimou A., Jallut D., Fiche M., Bucher P., Ambrosini G., Sflomos G., Brisken C. Estrogen receptor positive breast cancers have patient specific hormone sensitivities and rely on progesterone receptor. <i>Nat. Commun.</i> , 2022, Vol. 13, no. 1, pp. 3127.		[DOI: 10.1038/s41467-022-30898-0]
20	Schwartz N., Verma A., Bivens C.B., Schwartz Z., Boyan B.D. Rapid steroid hormone actions via membrane receptors.		[DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.004]

	<i>Biochim. Biophys. Acta, 2016, Vol. 1863, no. 9, pp. 2289-2298.</i>		
21	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., 1997, Vol. 65, no. 1, pp. 53-66.</i>		[DOI: 10.1002/(SICI)1097-4644(199704)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y]
22	Tassignon J., Haeseleer F., Borkowski A. Natural antiestrogen receptor autoantibodies in man with estrogenic activity in mammary carcinoma cell culture: study of their mechanism of action; evidence for involvement of estrogen-like epitopes. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, Vol. 82, no. 10, pp. 3464-3470.</i>		[DOI: 10.1210/jcem.82.10.4313]
23	Trabert B., Sherman M.E., Kannan N., Stanczyk F.Z. Progesterone and Breast		[DOI: 10.1210/endrev/bnz001]

	Cancer. <i>Endocr. Rev.</i> , 2020, Vol. 41, no. 2, pp. 320-44.		
24	Wilkenfeld S.R., Lin C., Frigo D.E. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. <i>Steroids</i> , 2018, Vol. 133, pp. 2-7.		[DOI: 10.1016/j.steroids.2017.11.005]