

АНТИТЕЛА ПРОТИВ БЕНЗО[А]ПИРЕНА, ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА – ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

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

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

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

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

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

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

**ANTIBODIES AGAINST BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND
PROGESTERONE MAY BE THE PREDICTORS OF BREAST CANCER
PROGRESSION?**

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

^a Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russian Federation

^b Kemerovo State University, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo, Russian Federation

^c Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

^e Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель настоящего исследования – выявить предполагаемые взаимосвязи индивидуальных уровней антител классов А и G против Вр, Е2 и прогестерона (Pg), а также стероидных гормонов, Е2 и Pg, в сыворотке крови больных РМЖ с нарушениями экспрессии стероидных рецепторов, ER и PR, и маркера клеточной пролиферации – протеина Ki-67 в опухоли при её прогрессии. С помощью иммуноферментного анализа исследовали содержание указанных антител и гормонов в сыворотке крови больных РМЖ I стадии (N = 721) и II–IV стадий (N = 853). Содержание в опухоли ER, PR и Ki-67 экспрессирующих клеток определяли с помощью иммуногистохимических методов. Удельный вес больных с высоким содержанием Ki-67 позитивных клеток (>20%) при II–IV стадиях был выше, чем при I стадии независимо от уровней IgA-Вр, IgA-E2 и IgA-Pg, а также от индивидуальных соотношений IgA-E2/IgA-Pg ($p < 0,001$). У больных с низкими значениями IgA-Вр/IgA-Pg < 1 такое возрастание было статистически незначимым ($p = 0,07$). Возрастание доли больных с ER-/PR-опухолями от I ко II–IV стадиям было незначительным у больных со средними значениями уровней IgA-Вр (2–4 у.е., $p = 0,07$); и IgA-Pg (1–2 у.е., $p = 0,11$); низкими соотношениями IgA-Вр/IgA-Pg < 1 ($p = 0,43$) и IgA-E2/IgA-Pg < 1 ($p = 0,99$). Во всех остальных случаях такое возрастание было статистически значимым ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). Не обнаружили взаимосвязей изменений экспрессии ER, PR и Ki-67 с исследуемыми антителами класса G. Повышения удельного веса больных от I ко II–IV стадиям с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток не наблюдалось при низких концентрациях Е2 (<100 pMol/L, $p = 0,11$) и при высоких значениях соотношения Pg/E2 (>6, $p = 0,06$). Возрастание удельного веса больных с ER-/PR-опухолями было статистически незначительным при низком содержании в сыворотке Pg (<400 pMol/L, $p = 0,24$) и низких соотношений Pg/E2 < 3 ($p = 0,13$). Иммуноанализ IgA-Вр, IgA-E2 и IgA-Pg можно использовать для определения прогноза опухолевой прогрессии у больных РМЖ – темпов пролиферативной активности и превращения ER+/PR+ опухолей в ER-/PR-.

Ключевые слова: антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, ER, PR, Ki-67, рак молочной железы.

Abstract

The aim of this study is to reveal the proposed associations of the serum IgA and IgG antibodies against Bp, E2 and Pg, as well as E2 and Pg, with expression of ER, PR and Ki-67 in tumor during BC progression. The content of these antibodies and hormones in the blood serum of BCP I stage (N = 721) and II–IV stages (N = 853) was studied using enzyme-linked immunosorbent assay. Tumor ER, PR and Ki-67 positive cells were detected using immunohistochemical methods. The percentage of BCP with high levels of Ki-67 positive tumor cells (>20%) at the II–IV stages was higher than at the I stage independently of IgA-Bp, IgA-E2 and IgA-Pg levels as well as individuals IgA-E2/IgA-Pg ratios ($p < 0.001$). Such increasing of Ki-67 positive tumors was statistically insignificant in BCP with low IgA-Bp/IgA-Pg ratio (< 1 , $p = 0.07$). Decreasing of ER+/PR+ and increasing of ER-/PR- tumors were insignificant in BCP with average levels of IgA-Bp (2–4 CU, $p = 0.07$) and IgA-Pg (1–2 CU, $p = 0.11$) and low ratios of IgA-Bp/IgA-Pg < 1 ($p = 0.43$) and IgA-E2/IgA-Pg < 1 ($p = 0.99$). Such ER+/PR+ transformation was statistically significant ($p < 0.01$) in the all others cases. There were no any associations of ER, PR and Ki-67 tumor transformation with studied IgG antibodies. The percentage of BCP with high levels of Ki-67 positive cells in tumor was not increased when E2 serum concentration was low (< 100 pMol/L, $p = 0.11$), and when Pg/E2 ratio was high (> 6 , $p = 0.06$). Increasing of ER-/PR- tumors proportion was insignificant in BCP with low Pg levels (< 400 pMol/L, $p = 0.24$) and low Pg/E2 ratios < 3 ($p = 0.13$). Immunoassay for IgA-Bp, IgA-E2 and IgA-Pg is proposed for assessing tumor progressing in BCP (rate of proliferation and steroid receptors inversion).

Keywords: antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, ER, PR, Ki-67, breast cancer.

1 Введение

Одним из приоритетных направлений в клинической онкологии является исследование прогностических биомаркеров, обеспечивающих персонифицированный подход к лечению рака. В частности, иммуногистохимический анализ рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER и PR) и маркера клеточной пролиферации протеина Ki-67 необходим для определения молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы (РМЖ) [2, 3, 6]. Поскольку для прогрессии РМЖ характерно снижение количества опухолевых клеток, экспрессирующих ER и PR, и увеличение Ki-67 положительных клеток [7, 8, 14, 16] поиск предикторов таких изменений опухоли по мере развития заболевания может оказаться полезным для своевременной коррекции его лечения.

Общеизвестно участие стероидных гормонов и стероид-связывающего глобулина сыворотки крови в возникновении и росте РМЖ [10, 12, 13, 19]. Гораздо менее изученной остаётся роль ауто-антител против химических канцерогенов и стероидных гормонов в прогрессии РМЖ.

Основанием для исследования предикторного значения таких антител служит следующее. Очевидно, что изменения экспрессии ER, PR и Ki-67 обусловлены нарушениями в генетическом аппарате трансформированных клеток, вызываемыми, в том числе, образованием ДНК-аддуктов метаболитов химических канцерогенов (в частности бензо[а]пирена, Bp) и стероидных гормонов у здоровых людей и больных РМЖ и другими злокачественными новообразованиями [11, 17, 18, 20]. Низкомолекулярные соединения, ковалентно связанные с макромолекулярным носителем, становятся гаптенами и приобретают способность индуцировать синтез специфических антител. Уместно предположить, что индивидуальные особенности образования гаптен-специфических антител могут быть взаимосвязанными с нарушениями экспрессии опухолевыми клетками некоторых белков, в том числе, ER, PR и Ki-67 в процессе роста и метастазирования РМЖ.

Ранее нами было обнаружено, что одновременное превышение уровней антител класса А против Bp и E2 над уровнями антител против Pg в сыворотке крови у больных ER+/PR+ РМЖ в I стадии встречалось чаще, чем у здоровых женщин [4], и реже у больных с ER+ опухолями на II–IV стадиях, чем в начале заболевания [5]. Однако, взаимосвязи указанных антител с количеством в опухоли Ki-67 положительных клеток не были изучены. За рамками предварительных исследований в этом направлении остались гаптен-специфические антитела класса G. Не было проведено сравнение предикторной роли антител, специфичных к Bp, E2 и Pg с таковой у самих гормонов, E2 и Pg.

Цель исследования – выявить предполагаемые взаимосвязи индивидуальных уровней антител классов А и G против Bp, E2 и Pg, а также E2 и Pg в сыворотке крови больных РМЖ с нарушениями экспрессии ER, PR и Ki-67 в опухоли при её прогрессии.

2 Материалы и методы

Объектом для исследования в настоящей работе послужила сыворотка крови 1574 женщин в постменопаузе с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа». Все женщины впервые обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. По TNM классификации были выявлены I и II стадии заболевания в 45,8% и в 39,2% случаев соответственно, III и IV стадии были выявлены у 13,6% и 1,4% женщин соответственно. Рецепторный статус опухоли (ER+/-, PR+/-) и маркер пролиферативной активности опухолевой клетки Ki-67 были определены с помощью стандартного иммуногистохимического метода в патологоанатомическом отделении. Медиана возраста всех женщин составила 65 лет (интерквартильный размах 59–70 лет).

Для исследования у женщин забиралась венозная кровь согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией (редакция 2013 г.) и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все женщины предоставили информированное письменное согласие на участие в данном исследовании.

Иммуноанализ антител класса A и G против Bp, E2 и Pg (IgA-Bp, IgA-E2, IgA-Pg, IgG-Bp, IgG-E2 и IgG-Pg) определяли с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа по описанной в работе [1] методике, где в качестве антигенов использовали конъюгаты Bp, E2 и Pg с белком-носителем (бычьим сывороточным альбумином). Уровни антител к исследуемым гаптенам выражали в условных единицах (у.е.) [1]. Для каждого обследуемого были рассчитаны индивидуальные соотношения уровней антител двух классов (IgA-Bp/IgA-Pg, IgA-E2/IgA-Pg, IgG-Bp/IgG-Pg, IgG-E2/IgG-Pg).

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

Все полученные данные были обработаны с помощью ППП Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Ненормальный характер распределения качественных признаков определили с помощью W-критерий Шапиро-Уилка и затем для выявления различий между исследуемыми группами использовали U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок и непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Средние значения уровней антител и концентрации гормонов представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25} – Q_{75}).

3 Результаты

Предварительно провели анализ имеющейся выборки больных РМЖ в постменопаузе ($N = 1574$) по экспрессии в опухоли ER, PR и Ki-67 в соответствии со стадией процесса (табл. 1). Подтвердили общеизвестные данные о снижении удельного веса больных с ER+/PR+ опухолями от I к III+IV стадиям (в нашем случае с 77,2% до 62,7%). Соответственно увеличился

удельный вес больных с ER-/PR- РМЖ (с 11,4% до 22,5%). При сохранении на одном уровне ER+/PR- опухолей (11,4%–14,8%) различия между больными по удельному весу ER+/PR+ и ER-/PR- в соответствии со стадиями оказались статистически значимыми ($p < 0,001$).

Статистически значимые различия проявились в сравнении больных с I и II стадиями РМЖ ($p < 0,001$) и III+IV стадиями ($p < 0,001$) по распределению ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей. В аналогичном сравнении больных II и с III+IV стадиями различия практически отсутствовали ($p = 0,51$). Это позволило в дальнейшем исследовании искомых взаимосвязей индивидуальных уровней антител и гормонов с экспрессией ER и PR объединить больных со II и с III+IV стадиями в одну группу с продолженным ростом опухоли для сравнения с больными в начале злокачественного процесса.

Ожидаемым оказалось и изменение экспрессии Ki-67. Удельный вес больных с низкой пролиферативной активностью (количество в опухоли Ki-67 положительных клеток $\leq 20\%$) снижался от 55,5% до 30,9% с I к III+IV стадиями. Соответственно возрастал удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями (Ki-67 $> 20\%$) с 44,5% до 69,1% ($p < 0,001$). Так же, как и при анализе ER/PR между больными со II и с III+IV стадиями РМЖ не было различий по распределению больных с Ki-67 $\leq 20\%$ и Ki-67 $> 20\%$ опухолями ($p = 0,11$). Поэтому их тоже объединили в отдельную группу в дальнейших исследованиях для сравнения с больными с I стадией РМЖ, различия с которыми по этому маркеру были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Рассчитали медианы уровней исследуемых антител и гормонов и их индивидуальных соотношений в сыворотке крови больных РМЖ с I, II и III+IV стадиями (табл. 2). Выяснилось, что их содержание и соотношения сохраняют исходные значения при I стадии ко II и к III+IV. Тенденция к снижению Ме соотношения IgA-Bp/IgA-Pg с 1,9 до 1,5 была статистически мало убедительной ($p = 0,04$), так же, как и различия по содержанию E2 ($p = 0,03$). Проследить индивидуальные изменения уровней исследуемых антител и гормонов у каждой больной от I к III+IV стадии практически невозможно, поскольку они обязательно получают какое-либо лечение, потенциально влияющее на эти показатели.

В нашей выборке РМЖ у всех пациенток был выявлен впервые. Поэтому с высокой вероятностью можно утверждать, что содержание исследуемых антител и гормонов в каждом персональном случае не изменяется при прогрессии опухоли, а предполагаемые взаимосвязи иммунологических и эндокринных показателей с потерей опухолью ER и PR и возрастанием пролиферативной активности обусловлены изменениями чувствительности самих трансформированных клеток к росторегулирующим факторам сыворотки крови.

В таблице 3 представлены результаты исследования взаимосвязей содержания в опухоли Ki-67 положительных клеток с индивидуальными

уровнями антител класса А, специфичных к Bp, E2 и Pg, а также с их индивидуальными соотношениями у больных с I и со II–IV стадиями злокачественного процесса. Искомые взаимосвязи не обнаружены у больных с I стадией. Удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями ($Ki-67 > 20\%$) был ниже, чем с низко пролиферирующими опухолями ($Ki-67 \leq 20\%$) независимо от уровней каждого из исследуемых антител и их индивидуальных соотношений ($p = 0,17-0,84$).

У больных на II–IV стадиях РМЖ активно пролиферирующие опухоли обнаруживали чаще, чем низко пролиферирующие, независимо от содержания в сыворотке крови исследуемых IgA-Bp, IgA-E2 и IgA-Pg, так же, как и от IgA-E2/IgA-Pg ($p = 0,07-0,52$). Тенденция к возрастанию удельного веса больных с активно пролиферирующими опухолями с 56,1% до 68,3% и 64,8% проявилось только при возрастании индивидуальных соотношений IgA-Bp/IgA-Pg ($p = 0,03$).

При сравнении больных с I и II–IV стадиями РМЖ увеличение удельного веса активно пролиферирующих опухолей имело место независимо от уровней исследуемых антител и соотношения IgA-E2 /IgA-Pg ($p < 0,001$). Статистически незначимая разница в этом сравнении обнаружена только у больных с низким значением индивидуального соотношения IgA-Bp/IgA-Pg (с 43,7% до 56,1%, $p = 0,07$).

Исследование ER и PR положительных опухолей больных с I и II–IV стадиями РМЖ в зависимости от содержания в сыворотке IgA-Bp, IgA-E2 и IgA-Pg показало следующее (табл. 4). У больных с I стадией удельный вес ER+/PR+ опухолей был меньше, а ER-/PR- опухолей больше при низких уровнях IgA-Bp < 2 (72,8% и 12,7%), чем при высоких уровнях IgA-Bp > 4 (83,2% и 7,7%, соответственно, $p = 0,03$). Искомые взаимосвязи с IgA-E2 и IgA-Pg не обнаружены ($p = 0,43$ и $p = 0,78$). В аналогичном сравнении с учётом IgA-Bp/IgA-Pg также различия оказались статистически более значимыми (63,1% и 17,5% при IgA-Bp/IgA-Pg < 1 против 84,1% и 7,2% при IgA-Bp/IgA-Pg > 2 соответственно, $p < 0,001$). Менее выраженной была разница по IgA-E2/IgA-Pg (68,5% и 17,8% против 82,8% и 8,6%, соответственно, $p = 0,02$).

У больных со II–IV стадиями РМЖ ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухоли обнаруживали с одинаковой частотой при любом значении их индивидуальных соотношений.

При сравнении больных с I стадией и со II–IV стадиями РМЖ ожидаемого снижения удельного веса ER+/PR+ опухолей и соответствующего повышения удельного веса ER-/PR- опухолей не обнаружено при средних значениях уровней IgA-Bp 2–4 ($p = 0,07$) и IgA-Pg 1–2 ($p = 0,11$); при низких показателях соотношений IgA-Bp/IgA-Pg < 1 ($p = 0,43$) и IgA-E2/IgA-Pg < 1 ($p = 0,99$).

Предполагаемые взаимосвязи уровней IgG-Bp, IgG-E2 и IgG-Pg, равно как и индивидуальных соотношений IgG-Bp/IgG-Pg и IgG-E2/IgG-Pg с экспрессией в опухоли ER, PR и Ki-67 не обнаружены у больных РМЖ ни при

I, ни при II–IV стадиях по-отдельности, ни при сравнении больных с I и со II–IV стадиями (полученные результаты не представлены в таблицах).

Выборочные исследования взаимосвязей иммуногистохимических маркеров опухоли с содержанием в сыворотке стероидных гормонов у больных РМЖ с I стадией (N = 555) и со II–IV стадиями (N = 610) показали следующее. Удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями (табл. 5) при I стадии оказался выше при высоких концентрациях $Pg > 800$ пмоль/л, чем при низких $Pg < 400$ пмоль/л (49,6% против 29,7%, $p = 0,003$). Не обнаружено ассоциаций экспрессии Ki-67 с содержанием E2 и индивидуальных соотношений $Pg/E2$ у больных с I стадией РМЖ. У больных со II–IV стадиями небольшая разница по уровням $Ki-67 > 20\%$ проявилось при анализе соотношений $Pg/E2$ ($p = 0,04$).

Незначительное возрастание частоты пролиферирующих опухолей ($Ki-67 > 20,0\%$) у больных со II–IV стадиями по сравнению с I стадией было характерно для пациенток с низким содержанием в сыворотке $E2 < 100$ пмоль/л (53,9% против 43,5%, $p = 0,11$) и с высоким значением индивидуального соотношения $Pg/E2 > 6$ (56,0% против 45,9%, $p = 0,06$). Во всех остальных позициях таковое возрастание было значительно больше и статистически достоверным ($p < 0,001$).

Содержание в опухоли гормональных рецепторов (табл. 6) оказалось взаимосвязанным с концентрацией в сыворотке Pg . ER+/PR+ опухоли у больных с I стадией и средними значениями Pg 400–800 пмоль/л встречались реже (72,0%), чем у больных с низкими и высокими значениями Pg (82,0% и 84,0%, $p = 0,007$). Аналогичные различия обнаружены и у больных II–IV стадиями (62,8% против 76,4% и 70,8%, соответственно, $p = 0,03$).

Незначительное возрастание удельного веса больных с ER-/PR-опухолями при II–IV стадиях по сравнению с I стадией наблюдалось в случаях с низкими уровнями Pg в сыворотке (11,8% против 5,4%, $p = 0,2$) и с низкими индивидуальными соотношениями $Pg/E2 < 3$ (17,0% против 10,4%, $p = 0,13$). Таковое возрастание было более выраженным и статистически достоверным у больных: при любом содержании в сыворотке E2; при уровнях $Pg \geq 400$ пмоль/л; при соотношениях $Pg/E2 \geq 3$.

4 Обсуждение

Исследовали взаимосвязи количества опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67, ER и PR, с одной стороны, и содержание в сыворотке крови антител классов A и G против Bp, E2 и Pg , а также E2 и Pg , с другой стороны, у больных РМЖ. Диагноз РМЖ на стадиях I, II и III+IV у всех больных был выявлен впервые и до этого они не получали никакого противоопухолевого лечения. Это послужило основанием условно интерпретировать различия между больными от I до III+IV стадий как индивидуальные изменения экспрессии опухолевых маркеров во взаимосвязи с уровнями исследуемых гормонов и антител и таким образом определить предикторную роль последних в прогрессии РМЖ.

Как и ожидалось, при II и III+IV стадиях статистически значимо снижалось количество случаев с ER+/PR+ опухолями с низким содержанием Ki-67 положительных клеток ($\leq 20,0\%$) и соответственно возрастало количество случаев с ER-/PR- опухолями с высоким содержанием Ki-67 ($>20,0\%$) по сравнению с I стадией. Это подтвердило известные представления об утрате стероидных рецепторов и росте пролиферативной активности опухоли при прогрессии РМЖ. Отсутствие сколько-нибудь значимых различий по этим показателям между больными со II и III+IV стадиями позволило объединить их в общую группу в дальнейших поисках искомых взаимосвязей с исследуемыми антителами и гормонами.

По содержанию в сыворотке крови всех исследуемых антител и гормонов больных РМЖ с I, II и III+IV стадиями не имели различий. Отмечено только слабая и статистически мало значимая тенденция к возрастанию количества E2 и снижения показателя соотношения IgA-Bp/IgA-Pg. Это свидетельствовало о том, что прогрессия РМЖ с утратой стероидных рецепторов и возрастанием пролиферативной активности опухоли происходит на фоне неизменных уровней и антител, и гормонов.

Вместе с тем, обнаружены явные различия в экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли при прогрессии РМЖ у больных с различными уровнями исследованных гормонов и антител.

У больных с низкими концентрациями E2 в сыворотке крови (<100 пмоль/л) количество Ki-67 положительных клеток в опухоли от I ко II–IV стадиям возросло на $10,4\%$ (статистически незначимо). При больших концентрациях E2 таковое возрастание составило $16,6\%$ – $25,8\%$ и было статистически высоко достоверным. Это подтверждает известные представления о стимулирующем пролиферацию опухоли действии E2. При этом удельный вес больных с ER-/PR- опухолями возрастал значимо независимо от содержания в сыворотке E2.

Количество больных с активно пролиферирующими опухолями (Ki-67 $>20,0\%$) возрастало от I ко II–IV стадиям независимо от концентрации Pg. При этом у больных с низкими концентрациями Pg (<400 пмоль/л) возрастание удельного веса ER-/PR- опухолей на $6,4\%$ было статистически незначимыми, а при больших концентрациях – на $10,3\%$ – $10,6\%$ статистически достоверными.

У больных с высокими значениями индивидуальных соотношений Pg/E2 >6 удельный вес опухолей с Ki-67 $>20\%$ возрастал недостоверно на $10,1\%$, а при меньших значениях этого соотношения – на $20,8\%$ – $25,2\%$ с высокой статистической значимостью. Напротив, количество ER-/PR- опухолей увеличивалось малозначимо на $6,6\%$ у больных с низкими значениями Pg/E2 <3 , а у больных Pg/E2 ≥ 3 – на $9,8\%$ – $14,6\%$ статистически достоверно.

Таким образом, торможение утраты опухолью ER при прогрессии РМЖ было ассоциировано с низким содержанием Pg в сыворотке, в том числе в соотношении с содержанием E2, а торможение пролиферативной активности

опухоли оказалось взаимосвязанным с высокими индивидуальными соотношениями Pg/E2, что подтверждает результаты экспериментов по торможению роста эксплантов ER+ РМЖ под действием Pg [15].

При анализе исследуемых антител класса А статистически незначимое увеличение количества больных с активно пролиферирующими опухолями (Ki-67>20,0%) от I ко II–IV стадиям на 12,4% имело место только в случаях с низкими значениями индивидуальных соотношений IgA-Bp/IgA-Pg<1. При высоких IgA-Bp/IgA-Pg≥1 – в 20%–22,9% случаев и было статистически высоко значимым. При любых других уровнях IgA-Bp, IgA-E2 и IgA-Pg, а также при любых соотношениях IgA-E2/IgA-Pg рост удельного веса больных с Ki-67 >20% опухолями был статистически достоверным от 14,7% до 26,9%.

Торможение утраты опухолью ER в процессе роста наблюдалось у больных со средними значениями уровней IgA-Pg (2–4 у.е.) – на 5,6%, средними значениями уровней IgA-Pg (1–2 у.е.) – на 6,1% и низкими соотношениями IgA-Bp/IgA-Pg (<1) – на 4,8%. При низких показателях соотношения IgA-E2/IgA-Pg (<1) такового роста вообще не проявлялось (0%). Во всех остальных случаях возрастание удельного веса больных с ER-/PR-опухолями при II–IV стадиях по сравнению с I было более значительным и статистически достоверным.

Таким образом, как и при анализе гормонов взаимосвязи исследуемых антител класса А с изменениями рецепторного статуса и пролиферативной активностью опухоли проявлялись по-разному. Например, у больных с низкими значениями Pg/E2<3 возрастание удельного веса ER-/PR-опухолей составляло всего 6,6%, ($p = 0,13$), а возрастание Ki-67>20% опухолей составляло 25,2% ($p<0,001$). У больных с низкими значениями IgA-E2/IgA-Pg<1 количество ER-/PR-опухолей вообще не изменялось, а количество опухолей с Ki-67>20% возрастало на 22,5% ($p<0,001$). В настоящей когорте больных (без учёта иммунологических и эндокринных показателей) пролиферативная активность была взаимосвязана с рецепторным статусом: при ER-/PR-опухоли с Ki-67≤20% встречались в 6,2%, а опухоли с Ki-67>20% – в 24,5% ($p<0,001$). То есть, активная пролиферация опухоли происходила одновременно с утратой стероидных рецепторов. Почему при некоторых значениях содержания гормонов или антител сохранялась экспрессия ER при прогрессии опухоли, а пролиферативная активность значительно возрастала, остаётся непонятным и требует дальнейшего изучения.

Остаётся непонятным и отсутствие искомым взаимосвязей между экспрессией ER, PR и Ki-67, с одной стороны, и исследованных антител класса G. Ранее у крыс, иммунизированных против E2, обнаруживали торможение появления и роста трансплантированной аденокарциномы молочной железы, по мнению авторов, за счёт связывания E2 специфичными антителами [9]. Если антитела против стероидных гормонов связывают их в сыворотке крови и ограничивают их поступление в опухолевые клетки-мишени, то влияние специфичных IgG на поведение опухоли должно проявляться каким-либо образом аналогично выявленному в настоящей работе влиянию специфичных

IgA. Однако, этого не было обнаружено. Вероятно, IgA не только связывают соответствующий гормон, но и способствует его проникновению в эпителиальные клетки-мишени в виде комплекса гаптен-антитело за счёт мембранных Fc-рецепторов для IgA. Внутри клетки комплекс распадается и гормон осуществляет свои биологические функции вместе с таким же гормоном, поступающим в клетку трансмембранно будучи гидрофобным.

Например, у больных РМЖ с индивидуальными соотношениями IgA-E2/IgA-Pg<1 превалирование антител, связывающих Pg, над антителами, связывающими E2, способствует преимущественному транспорту в цитоплазму клеток комплексов IgA-Pg с Pg, но не IgA-E2 с E2. В результате «избыток» высвободившегося из комплексов Pg при «недостатке» E2 тормозит «утрату» клеток и E2, и PR при прогрессии опухоли, как показано в таблице 4. Однако, такого дополнительного, иммунологического механизма воздействия на опухолевые клетки-мишени оказывается недостаточным, чтобы ингибировать их пролиферативную активность. Гипотетический характер такого объяснения полученных результатов подразумевает необходимость проведения дальнейших исследований иммунологических механизмов регуляции прогрессии РМЖ и других гормонозависимых опухолей.

Обнаруженные взаимосвязи экспрессии молекулярно-биологических маркеров (ER, PR и Ki-67) с содержанием в сыворотке крови антител против Вр, E2 и Pg позволят определить предикторное значение последних в оценке персональных особенностей прогрессии РМЖ: утрате стероидных рецепторов и/или повышения пролиферативной активности опухоли.

Благодарность

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

Источник финансирования/Funding

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

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

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛИ И СОДЕРЖАНИЯ Ki-67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК В ОПУХОЛИ.

Table 1. NUMBERS (n) AND PREVALENCE (%) OF BREAST CANCER PATIENTS (BCP) ACCORDING TO TUMOR STEROID RECEPTORS STATUS AND LEVELS OF TUMOR Ki-67 POSITIVE CELLS.

ER/PR Ki-67	РМЖ I стадия BCP I stage (N = 721)	РМЖ II стадия BCP II stage (N = 617)	РМЖ III+IV стадии BCP III+IV stages (N = 236)	χ^2 (p) I – II стадии I – II stages	χ^2 (p) II – (III+IV) стадии II – (III+IV) stages
	n/%	n/%	n/%		
ER+/PR+	557/77,2	413/66,9	148/62,7	21,6 (<0,001)	1,4 (0,51)
ER+/PR-	82/11,4	81/13,2	35/14,8		
ER-/PR-	82/11,4	123/19,9	53/22,5		
χ^2 (p), df=4	30,7 (<0,001)				
Ki-67≤20	400/55,5	229/37,1	73/30,9	44,3 (<0,001)	2,6 (0,11)
Ki-67>20	321/44,5	388/62,9	163/69,1		
χ^2 (p), df=4	66,4 (<0,001)				

Таблица 2. МЕДИАНЫ (Me) УРОВНЕЙ IgA И IgG АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ (y.e.), КОНЦЕНТРАЦИЙ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ (нмоль/л) И ИХ СООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (PMЖ).

Table 2. MEDIAN (Me) LEVELS OF IgA AND IgG ANTIBODIES SPECIFIC TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE (CU), CONCENTRATIONS OF STEROID HORMONES (nmol/L) AND THEIR RATIOS IN BREAST CANCER PATIENTS (BCP).

Антитела, гормоны и их соотношения Antibodies, hormones and their combinations	PMЖ I стадия BCP I stage (N = 721)	PMЖ II стадия BCP II stage (N = 617)	PMЖ III+IV стадии BCP III+IV stages (N = 236)	p I – II стадии I – II stages	p II (III+IV) стадии II (III+IV) stages
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)		
1.1 IgA-Bp	3,3 (2,1-5,4)	3,3 (2,0-5,2)	3,3 (2,2-4,8)	0,46	0,59
1.2 IgA-E2	2,7 (1,7-4,1)	2,7 (1,7-4,2)	2,7 (1,7-4,0)	0,65	0,74
1.3 IgA-Pg	1,8 (1,1-2,8)	1,9 (1,1-3,0)	2,1 (1,2-3,1)	0,31	0,56
2.1 IgA-Bp/IgA-Pg	1,9 (1,3-2,7)	1,7 (1,2-2,5)	1,5 (1,1-2,2)	0,04	0,04
2.2 IgA-E2/IgA-Pg	1,5 (1,1-2,0)	1,4 (1,1-1,9)	1,4 (1,0-1,9)	0,17	0,26
3.1 IgG-Bp	9,3 (5,8-13,8)	8,9 (5,1-14,5)	8,7 (5,2-13,2)	0,69	0,40
3.2 IgG-E2	8,1 (5,2-11,7)	7,6 (4,7-11,6)	7,3 (4,7-12,0)	0,25	0,91
3.3 IgG-Pg	4,6 (2,9-7,3)	4,5 (2,7-7,5)	4,8 (2,8-7,6)	0,95	0,91
4.1 IgG-Bp/IgG-Pg	1,9 (1,4-2,6)	1,9 (1,4-2,6)	1,8 (1,3-2,4)	0,24	0,19
4.2 IgG-E2/IgG-Pg	1,7 (1,3-2,2)	1,7 (1,3-2,1)	1,6 (1,2-2,2)	0,27	0,74
5.1 E2	0,17 (0,10-0,25)	0,18 (0,11-0,28)	0,20 (0,13-0,27)	0,03	0,46
5.2 Pg	0,72 (0,46-1,15)	0,74 (0,48-1,12)	0,75 (0,49-0,99)	0,49	0,97
5.3 Pg/E2	4,1 (2,2-8,5)	3,9 (2,0-8,3)	3,5 (2,2-8,0)	0,18	0,45

Таблица 3. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ Ki-67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК В ОПУХОЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ (y.e.), И ИХ СООТНОШЕНИЙ.

Table 3. NUMBERS (n) AND PREVALENCE (%) OF BREAST CANCER PATIENTS (BCP) WITH DIFFERENT LEVELS OF TUMOR Ki-67 POSITIVE CELLS ACCORDING TO SERUM LEVELS OF ANTIBODIES, SPECIFIC TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE (CU), AND THEIR RATIOS.

Антитела и их соотношения Antibodies and their combinations	РМЖ I стадия BCP I stage (N = 721)		РМЖ II–IV стадии BCP II–IV stages (N = 853)		Δ% Ki-67>20% (p)
	Ki-67 ≤20%	Ki-67 >20%	Ki-67 ≤20%	Ki-67 >20%	
1.1 IgA-Bp<2	88/55,7	70/44,1	76/37,4	127/62,6	18,5 (<0,001)
1.2 IgA-Bp 2–4	158/57,0	119/43,0	122/36,4	213/63,6	20,6 (<0,001)
1.3 IgA-Bp>4	154/53,8	132/46,2	104/33,0	211/67,0	20,8 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	0,6 (0,75)		1,3 (0,52)		
2.1 IgA-E2<2	150/58,4	107/41,6	100/37,2	169/62,8	21,2 (<0,001)
2.2 IgA-E2 2–4	144/52,6	130/47,4	132/36,8	227/63,2	15,8 (<0,001)
2.2 IgA-E2>4	106/55,8	84/44,2	70/31,3	155/68,9	24,7 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	1,8 (0,40)		2,5 (0,29)		
3.1 IgA-Pg<1	83/57,6	61/42,4	51/30,2	118/69,8	27,4 (<0,001)
3.2 IgA-Pg 1–2	145/55,1	118/44,9	113/40,4	167/59,6	14,7 (<0,001)
3.2 IgA-Pg>2	172/54,8	142/45,2	138/34,2	266/65,8	20,6 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	0,3 (0,84)		5,3 (0,07)		
4.1 IgA-Bp/IgA-Pg<1	58/56,3	45/43,7	65/43,9	83/56,1	12,4 (0,07)
4.2 IgA-Bp/IgA-Pg 1–2	154/51,7	144/48,3	122/31,7	263/68,3	20,0 (<0,001)
4.2 IgA-Bp/IgA-Pg>2	188/58,8	132/41,2	115/35,9	205/64,1	22,9 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	3,2 (0,21)		7,1 (0,03)		
5.1 IgA-E2/IgA-Pg<1	88/60,3	58/39,7	70/37,8	115/62,2	22,5 (<0,001)
5.2 IgA-E2/IgA-Pg 1–2	203/52,3	185/47,7	173/36,0	307/64,0	16,3 (<0,001)
5.2 IgA-E2/IgA-Pg>2	109/58,3	78/41,7	59/31,4	129/68,6	26,9 (<0,001)
χ^2 (p), df=2	3,5 (0,17)		1,9 (0,39)		

Таблица 4. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) С РАЗЛИЧНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ СТАТУСОМ ОПУХОЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ (y.e.), И ИХ СООТНОШЕНИЙ.

Table 4. NUMBERS (n) AND PREVALENCE (%) OF BREAST CANCER PATIENTS (BCP) WITH DIFFERENT TUMOR STEROID RECEPTORS STATUS ACCORDING TO SERUM LEVELS OF ANTIBODIES, SPECIFIC TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE (CU), AND THEIR RATIOS.

Антитела и их соотношения Antibodies and their combinations	РМЖ I стадия BCP I stage (N = 721)			РМЖ II–IV стадии BCP II–IV stages (N = 853)			$\Delta\%$ ER- /PR- (p)
	ER+/P R+	ER+/P R-	ER- /PR-	ER+/PR+	ER+/P R-	ER- /PR-	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
1.1 IgA-Bp<2	115/72,	231/14,	20/12,	124/61,	28/13,8	51/25,1	12,4 (0,01)
1.2 IgA-Bp 2–4	8	6	7	1	50/14,9	67/20,0	5,6 (0,07)
1.3 IgA-Bp>4	204/73,	33/11,9	40/14,	218/65,	38/12,1	58/18,4	10,7 (<0,001)
	6	26/9,1	4	1			
	238/83,		22/7,7	219/69,			
	2			5			
χ^2 (p), df=4	10,9 (0,03)			5,2 (0,27)			
2.1 IgA-E2<2	189/73,	32/12,5	36/14,	166/61,	42/15,6	61/22,7	8,7 (0,01)
2.2 IgA-E2 2–4	5	29/10,6	0	7	49/13,6	72/20,1	9,5 (0,002)
2.2 IgA-E2>4	216/78,	21/11,1	29/10,	238/66,	25/11,1	43/19,1	10,2 (0,01)
	8		6	3			
	152/80,		17/8,9	157/68,			
	0			8			
χ^2 (p), df=4	3,9 (0,43)			3,9 (0,42)			
3.1 IgA-Pg<1	115/79,	17/11,8	12/8,3	96/56,8	25/14,8	48/28,4	20,1
3.2 IgA-Pg 1–2	9	29/11,0	33/12,	193/68,	35/12,5	52/18,6	(<0,001)
3.2 IgA-Pg>2	201/76,	36/11,5	5	9	56/13,9	76/18,8	6,1 (0,11)
	4		37/11,	272/67,			7,0 (0,02)
	241/76,		8	3			
	8						
χ^2 (p), df=4	1,7 (0,78)			9,3 (0,06)			
4.1 IgA-Bp/IgA-Pg<1	65/63,1	20/19,4	18/17,	94/63,5	21/14,2	33/22,3	4,8 (0,43)
	223/74,	34/11,4	5	250/64,	60/15,6	75/19,5	5,7 (0,02)
4.2 IgA-Bp/IgA-Pg 1–2	8	28/8,8	41/13,	9	35/10,9	68/21,3	14,1
	269/84,		8	217/67,			(<0,001)
	1		23/7,2	8			
4.2 IgA-Bp/IgA-Pg>2							
χ^2 (p), df=4	22,4 (<0,001)			3,7 (0,45)			

5.1	IgA-E2/IgA-Pg<1	100/68,5	20/13,7 46/11,9	26/17,8	126/68,1	26/14,1 69/14,4	33/17,8 97/20,2	0 (0,99) 9,9
5.2	IgA-E2/IgA-Pg 1–2	302/77,8	16/8,6	40/10,3	314/65,4	21/11,2	46/24,5	(<0,001) 15,9
5.2	IgA-E2/IgA-Pg>2	155/82,8		16/8,6	121/64,4			(<0,001)
χ^2 (p), df=4		11,3 (0,02)			3,4 (0,50)			

Таблица 5. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ Ki-67 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК В ОПУХОЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ (пмоль/л) И ИХ СООТНОШЕНИЙ.

Table 5. NUMBERS (n) AND PREVALENCE (%) OF BREAST CANCER PATIENTS (BCP) WITH DIFFERENT LEVELS OF TUMOR Ki-67 POSITIVE CELLS ACCORDING TO STEROIDS HORMONES CONCENTRATIONS (pmol/L) AND THEIR RATIOS.

Гормоны и их соотношения Hormones and their combinations	РМЖ I стадия BCP I stage (N = 555)		РМЖ II–IV стадии BCP II–IV stages (N = 610)		Δ% Ki-67>20% (p)
	Ki-67 ≤20%	Ki-67 >20%	Ki-67 ≤20%	Ki-67 >20%	
1.1 E2<100	78/56,5	60/43,5	59/46,1	69/53,9	10,4 (0,11)
1.2 E2 100-200	125/62,5	75/37,5	73/36,7	126/63,3	25,8 (<0,001)
1.3 E2>200	111/51,2	106/48,8	98/34,6	185/65,4	16,6 (<0,001)
χ ² (p), df=2	5,5 (0,07)		5,1 (0,08)		
2.1 Pg<400	78/70,3	33/29,7	48/43,6	62/56,4	26,7 (<0,001)
2.2 Pg 400-800	113/56,5	87/43,5	77/32,9	157/67,1	23,6 (<0,001)
2.2 Pg>800	123/50,4	121/49,6	105/39,5	161/60,5	10,9 (0,02)
χ ² (p), df=2	12,3 (0,003)		4,3 (0,12)		
3.1 Pg/E2<3	126/62,4	76/37,6	92/37,2	155/62,8	25,2 (<0,001)
3.2 Pg/E2 3-6	77/52,0	71/48,0	53/31,2	117/68,8	20,8 (<0,001)
3.2 Pg/E2>6	111/54,1	94/45,9	85/44,0	108/56,0	10,1 (0,06)
χ ² (p), df=2	4,5 (0,11)		6,4 (0,04)		

Таблица 6. ЧИСЛО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) С РАЗЛИЧНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ СТАТУСОМ ОПУХОЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ (пмоль/л) И ИХ СООТНОШЕНИЙ.

Table 6. NUMBERS (n) AND PREVALENCE (%) OF BREAST CANCER PATIENTS (BCP) WITH DIFFERENT TUMOR STEROID RECEPTORS STATUS ACCORDING TO STEROIDS HORMONES CONCENTRATIONS (pmol/L) AND THEIR RATIOS.

Гормоны и их соотношения Hormones and their combinations	РМЖ I стадия BCP I stage (N = 555)			РМЖ II–IV стадии BCP II–IV stages (N = 610)			$\Delta\%$ ER-/PR- (p)
	ER+/P R+	ER+/P R-	ER- /PR-	ER+/P R+	ER+/P R-	ER- /PR-	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
1.1 E2<100	113/81,	12/8,7	13/9,4	91/71,1	10/7,8	27/21,1	11,7 (0,03)
1.2 E2 100–200	9	26/13,0	15/7,5	140/70,	26/13,1	33/16,6	9,1 (0,02)
1.3 E2>200	159/79,	25/11,5	24/11,1	4	37/13,1	58/20,5	9,4 (0,01)
	5			188/66,			
	168/77,			4			
χ^2 (p), df=4	2,9 (0,56)			3,9 (0,42)			
2.1 Pg<400	91/82,0	14/12,6	6/5,4	84/76,4	13/11,8	13/11,8	6,4 (0,24)
2.2 Pg 400–800	144/72,	26/13,0	30/15,0	147/62,	27/11,5	60/25,6	10,6 (0,03)
2.2 Pg>800	0	23/9,4	16/6,6	8	33/12,4	45/16,9	10,3
	205/84,			188/70,			(<0,001)
	0			7			
χ^2 (p), df=4	14,2 (0,007)			11,2 (0,03)			
3.1 Pg/E2<3	153/75,	28/13,9	21/10,4	174/70,	31/12,6	42/17,0	6,6 (0,13)
3.2 Pg/E2 3–6	7	20/13,5	14/9,5	4	21/12,4	41/24,1	14,6 (0,003)
3.2 Pg/E2>6	114/77,	15/7,3	17/8,3	108/63,	21/10,9	35/18,1	9,8 (0,004)
	0			5			
	173/84,			137/71,			
	4			0			
χ^2 (p), df=4	6,2 (0,18)			4,0 (0,40)			

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Поленок Елена Геннадьевна – к.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН
адрес: Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650065, г. Кемерово, проспект Ленинградский, 10;
телефоны: 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;
address: Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, Russia, 650065;
telephones: 8(3842)57-50-79 / 8(960)915-38-07;
e-mail: egpolenok@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Поленок Елена Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650065, Россия, Кемерово, пр-кт Ленинградский, 10, Россия;
телефон: 8(960)915-38-07;
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, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation;
telephone: 8(960)915-38-07;
e-mail: egpolenok@mail.ru

Гордеева Людмила Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650065, Россия, Кемерово, пр-кт Ленинградский, 10;
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, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation;
telephone: 8(913)322-78-99;
e-mail: gorsib@rambler.ru

Костянко Михаил Владимирович – ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»; 650000, Россия, Кемерово, ул. Красная, 6;

телефон: 8(3842)58-06-05;

e-mail: kmvksu@mail.ru

Kostyanko M. V. – Leading Engineer of the Organic Chemistry Chair, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, 6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation;

telephone: 8(3842)58-06-05;

e-mail: kmvksu@mail.ru

Захаров Вадим Николаевич – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», 650036, Россия, Кемерово, ул. Волгоградская, 35;

телефон: 8(3842)54-18-88;

e-mail: vadim-zaxarov2016@yandex.ru

Zakharov V.N. – PhD (Candidate of Medicine), Main Physician of Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, 35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation;

telephone: 8(3842)54-18-88;

e-mail: vadim-zaxarov2016@yandex.ru

Антонов Александр Витальевич – заведующий отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», 650036, Россия, Кемерово, ул. Волгоградская, 35;

телефон: 8(384)254-18-88;

e-mail: al0412@mail.ru

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

telephone: 8(384)254-18-88;

e-mail: al0412@mail.ru

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

телефон: 8(3842)54-65-08;

e-mail: bayramov_pavel82@mail.ru

Bayramov P. V. – Main Physician of Patholoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, 35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation;

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

e-mail: bayramov_pavel82@mail.ru

Вержицкая Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Рапопорта», 650036, Россия, Кемерово, ул. Волгоградская, 35; телефон: 8(3842)54-65-08; e-mail: verzhbitskaia@mail.ru

Verzhbitskaya N.E. – PhD (Candidate of Medicine), pathologist of Pathoanatomical Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, 35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation; telephone: 8(3842)54-65-08; e-mail: verzhbitskaia@mail.ru

Колпинский Глеб Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», 650066, Россия, Кемерово, пр. Октябрьский, 53/1; 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, 22A, Voroshilov Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation; Main Physician of Kemerovo Clinical Diagnostic Center, 53/1, Oktyabrsky Avenue, Kemerovo, 650066, Russian Federation; telephone: 8(3842)35-33-67; e-mail: Glebss@mail.ru

Глушков Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650065, Россия, Кемерово, пр-кт Ленинградский, 10; телефон: 8(913)431-88-93; 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, 10, Leningradsky Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation; telephone: 8(913)431-88-93; e-mail: glushkovan@ihe.sbras.ru

Блок 3. Метаданные статьи

АНТИТЕЛА ПРОТИВ БЕНЗО[А]ПИРЕНА, ЭСТРАДИОЛА И
ПРОГЕСТЕРОНА – ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ?

ANTIBODIES AGAINST BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND
PROGESTERONE MAY BE THE PREDICTORS OF BREAST CANCER
PROGRESSION?

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АНТИТЕЛА - ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИИ РАКА
ANTIBODIES – PREDICTORS OF CANCER PROGRESSION

Ключевые слова: антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, ER, PR, Ki-67, рак молочной железы.

Keywords: antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, ER, PR, Ki-67, breast cancer.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 6,

Количество рисунков – 0.

05.06.2024

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., Магарилл Ю.А., Гордеева Л.А., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Костянко М.В., Вафин И.А. Влияние анти-антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание этих гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т.19, №2. – С. 62-69.	Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Magarill Y.A., Gordeeva L.A., Lutsenko V.A., Kolpinskiy G.I., Kostyanko M.V., Vafin I.A. Effect of anti-antibodies to estradiol and progesterone on the concentration of hormones in the blood serum of healthy women and breast cancer patients. <i>Siberian Journal of Oncology</i>, 2020, Vol. 19, no. 2, pp. 62-69. (In Russ.)	[DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-62-69]
2	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>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]
3	Исмагилов А.Х., Хузина Д.Р., Ванесян А.С., Зайцева В.В. Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы, 2020. Т.16, №4. С. 35-40.	Ismagilov A.Kh., Khuzina D.R., Vanesyan A.S., Zaysteva V.V. The role of biomarkers in the early diagnostics of breast cancer. <i>Tumors of female reproductive system</i>, 2020, Vol. 16, no. 4, pp. 35-40. (In Russ.)	[DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-35-40]
4	Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И.,	Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Bairamov P.V.,	[DOI: 10.46235/1028-7221-1177-COI]

	Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 27-40.	Kolpinskiy G.I., Vafin I.A., Glushkov A.N. Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic antibodies at the steroid-depended chemical carcinogenesis. <i>Russian Journal of Immunology</i>, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 27-40. (In Russ.)	
5	Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. Ассоциации антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, с эстрогеновыми рецепторами в опухолевой ткани при раке молочной железы // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. Т.7, №1. – С. 53-63.	Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Kolpinskiy G.I., Glushkov A.N. Associations of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with estrogen receptor phenotype in breast cancer tissue. <i>Fundamental and Clinical Medicine</i>, 2022, Vol.7, no. 1, pp. 53-63. (In Russ.)	[DOI:10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63]
6	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>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]
7	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]

8	Brown J., Scardo S., Method M., Schlauch D., Misch A., Picard S., Hamilton E., Jones S., Burris H., Spigel D.. A real-world retrospective study of the use of Ki-67 testing and treatment patterns in patients with HR+, HER2- early breast cancer in the United States. <i>BMC Cancer</i> , 2022, Vol. 22, no. 1, pp. 502.		[DOI: 10.1186/s12885-022-09557-6]
9	Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. <i>Nature</i> , 1971, Vol. 231, no. 5298, pp. 118-119.		[DOI: 10.1038/231118a0]
10	Dimou N. L., Papadimitriou N., Gill D., Christakoudi S., Murphy N., Gunter M. J., Travis R.C., Key T. J., Fortner R.T., Haycock P.C., Lewis S.J., Muir K., Martin R.M., Tsilidis K.K. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. <i>International Journal of Epidemiology</i> , 2019, Vol. 48, no. 3, pp. 807-816.		[DOI: 10.1093/ije/dyz107]
11	Gammon M.D., Sagiv S.K., Eng S.M., Shantakumar S., Gaudet M.M., Teitelbaum S.L., Britton J.A., Terry M.B., Wang L.W., Wang Q., Stellman S.D., Beyea J., Hatch M., Kabat G.C., Wolff M.S., Levin B., Neugut A.I., Santella R.M. Polycyclic aromatic		[DOI: 10.1080/00039890409602948]

	hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. <i>Arch. Environ. Health</i> , 2004, Vol. 59, no. 12, pp. 640-649.		
12	James R.E., Lukanova A., Dossus L., Becker S., Rinaldi S., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Mesrine S., Engel P., Clavel-Chapelon F., Chang-Claude J., Vrieling A., Boeing H., Schütze M., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Palli D., Krogh V., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Rodríguez L., Buckland G., Sánchez M.J., Amiano P., Ardanaz E., Bueno-de-Mesquita B., Ros M.M., van Gils C.H., Peeters P.H., Khaw K.T., Wareham N., Key T.J., Allen N.E., Romieu I., Siddiq A., Cox D., Riboli E., Kaaks R. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. <i>Cancer Prev. Res. (Phila)</i> , 2011, Vol. 4, no. 10, pp. 1626-35.		[DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0090]
13	Kim J.Y., Han W., Moon H.G., Ahn S.K., Kim J., Lee J.W., Kim M.K., Kim T., Noh D.Y. Prognostic effect of preoperative serum estradiol level in postmenopausal breast cancer. <i>BMC Cancer</i> , 2013 Vol. 13, pp. 503.		[DOI: 10.1186/1471-2407-13-503]
14	Li Z., Wei H., Li S., Wu P., Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer.		[DOI: 10.2147/DDDT.S336643]

	<i>Drug Des., Devel. Ther., 2022, Vol. 16, pp. 305-314.</i>		
15	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]
16	Nielsen T.O, Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., Denkert C., Ellis M.J., Fineberg S., Flowers M., Kreipe H.H., Laenkholm A.V., Pan H., Penault-Llorca F.M., Polley M.Y., Salgado R., Smith I.E, Sugie T., Bartlett J.M.S., McShane L.M., Dowsett M., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> , 2021, Vol. 113, no. 7, pp. 808-819.		[DOI: 10.1093/jnci/djaa201]
17	Pruthi S., Yang L., Sandhu N.P., Ingle J.N., Beseler C.L., Suman V.J., Cavalieri E.L., Rogan E.G. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts as potential biomarkers for		[DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.02.002]

	breast cancer risk. <i>J. Steroid Biochem. Mol. Biol.</i> , 2012, Vol. 132, no. 1-2, pp. 73-79.		
18	Sagiv S.K., Gaudet M.M., Eng S.M., Abrahamson P.E., Shantakumar S., Teitelbaum S.L., Bell P., Thomas J.A., Neugut A.I., Santella R.M., Gammon M.D. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. <i>Environ. Res.</i> , 2009, Vol. 109, no. 3, pp. 287-291.		[DOI: 10.1016/j.envres.2008.11.005]
19	Tin Tin S., Reeves G.K., Key T.J. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. <i>Br. J. Cancer</i> , 2021, Vol. 125, no. 1, pp. 126-134.		[DOI: 10.1038/s41416-021-01392-z]
20	Yang L., Zahid M., Liao Y., Rogan E.G., Cavalieri E.L., Davidson N.E., Yager J.D., Visvanathan K., Groopman J.D., Kensler T.W. Reduced formation of depurinating estrogen–DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. Reduced formation of depurinating estrogen-DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. <i>Carcinogenesis</i> , 2013, Vol. 34, no. 11, pp. 2587-2592.		[DOI: 10.1093/carcin/bgt246]

