

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ГОРМОН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

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

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

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

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

Резюме. Разрозненными исследованиями показано участие в возникновении и росте рака молочной железы (РМЖ): стероидных гормонов, эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg); антител классов А и G против бензо[а]пирена (IgA₁-Bp и IgG₁-Bp), эстрадиола (IgA₁-E2 и IgG₁-E2), прогестерона (IgA₁-Pg и IgG₁-Pg) и антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg. Предположим, что при одновременном воздействии всех этих факторов на опухолевые клетки эффекты одних из них могут взаимно усиливаться, а других – нивелироваться. В результате значимые ассоциации с поведением опухоли могут проявлять только некоторые из них. Цель выявить предполагаемое участие в регуляции пролиферативной активности опухоли E2 и Pg, IgA₁-Bp и IgG₁-Bp, IgA₁-E2 и IgG₁-E2, IgA₁-Pg и IgG₁-Pg, IgG₂-E2 и IgG₂-Pg у больных РМЖ. Антитела в сыворотке крови больных РМЖ (620 с I стадией и 638 – со II-IV стадиями) определяли методом ELISA, а концентрации E2 и Pg с помощью тест-систем «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» (ЗАО «НВО Иммунотех», Москва, Россия). Содержание в опухоли протеина Ki-67 анализировали стандартным иммуногистохимическим методом. Статистическую обработку выполняли с помощью CART-анализа по программе Statistica 13.0. У больных с I

Адрес для переписки:

Поленок Елена Геннадьевна
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля
и углехимии Сибирского отделения Российской
академии наук»
650065, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10.
Тел.: 8 (3842) 57-50-79.
E-mail: egpolenok@mail.ru

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Л.А. Гордеева, С.А. Мун,
А.Е. Студенников, А.М. Елисейкин, М.В. Костялко,
В.Н. Захаров, А.В. Антонов, П.В. Байрамов,
Н.Е. Вержбицкая, Г.И. Колпинский «Взаимодействие
стероидных гормонов и гормон-специфических
аутоантител в регуляции пролиферативной
активности опухоли у больных раком молочной
железы» // Российский иммунологический журнал,
2026. Т. 29, № 2. С. 295-308.
doi: 10.46235/1028-7221-17239-IOS

© Глушков А.Н. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, S.A. Mun,
A.E. Studennikov, A.M. Eliseikin, M.V. Kostyanko,
V.N. Zakharov, A.V. Antonov, P.V. Bayramov,
N.E. Verzhbitskaya, G.I. Kolpinskiy "Interaction of steroid
hormones and hormone-specific autoantibodies in regulation
of tumor proliferative activity in breast cancer patients",
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 2, pp. 295-308.
doi: 10.46235/1028-7221-17239-IOS

© Glushkov A.N. et al., 2026

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17239-IOS

стадией РМЖ содержание в опухоли Ki-67-положительных клеток было высоким при повышенных концентрациях Pg в сыворотке и зависело от уровней IgA₁-Bp, IgG₁-Bp, IgA₁-E2 и IgG₂-E2; у больных со II-IV стадиями РМЖ пролиферативная активность опухоли была повышенной при низких уровнях IgG₂-Pg и высоких IgA₁-Bp. Выявленные особенности обусловлены, вероятно, изменениями восприимчивости клеток-мишеней к исследованным факторам, поскольку их содержание в сыворотке у больных с I и со II-IV стадиями не различались. Иммуноанализ IgG₂-Pg и IgA₁-Bp рекомендуется использовать в оценке пролиферативной активности опухоли у больных РМЖ. Целесообразно исследовать антипролиферативные свойства искусственно полученных антител против рецептора Pg.

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

INTERACTION OF STEROID HORMONES AND HORMONE-SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN REGULATION OF TUMOR PROLIFERATIVE ACTIVITY IN BREAST CANCER PATIENTS

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

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

^b Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^c Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^d Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

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

Abstract. Previously it has been shown that steroid hormones, estradiol and progesterone (E2 и Pg); antibodies of A and G class against benzo[a]pyrene (IgA₁-Bp and IgG₁-Bp), estradiol (IgA₁-E2 and IgG₁-E2), progesterone (IgA₁-Pg and IgG₁-Pg) and corresponding antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) may influence breast carcinogenesis. It was proposed that some of these effects way be enhanced or inhibited upon combined action of these factors in breast cancer (BC) patients. Hence, only some of these hormones and autoantibodies may show significant associations with tumor growth. Our study aimed for searching effects of E2 и Pg, IgA₁-Bp and IgG₁-Bp, IgA₁-E2 and IgG₁-E2, IgA₁-Pg and IgG₁-Pg, IgG₂-E2 and IgG₂-Pg in regulation of tumor proliferation in BC patients. Blood serum autoantibodies in 1258 BC cases (620 with I stage and 638 with II-IV stages) were studied using ELISA technique. Concentrations of steroid hormones were measured using “ImmunoEA-Estradiol”, and “ImmunoEA-Pg” (JSC “Immunotech”, Russia). Tumor Ki-67 was determined by standard immunohistochemical technique. Statistical analysis of the results was performed using CART algorithm of Statistica 13.0 Software. The contents of Ki-67 positive cells in tumors of stage I BC were increased when blood serum Pg concentrations were high and depended on levels of IgA₁-Bp, IgG₁-Bp, IgA₁-E2 and IgG₂-E2. The levels of Ki-67 positive cells in tumors of II-IV stages BCP were high when IgG₂-Pg were low and IgA₁-Bp were increased. The levels of these factors were similar in blood serum of stage I and stage II-IV patients. Hence, the revealed difference in associations of tumor proliferation with studied serum factors could be dependent on changes of tumor cells receptivity during cancer progression. Immunoanalysis of IgG₂-Pg and IgA₁-Bp may be used for determination of tumor proliferation in BCP. It is proposed to study antiproliferative properties of artificially produced antibodies against Pg receptor for replenishment of IgG₂-Pg deficiency in BCP.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания (проект FWEZ-2026-0004).

Введение

Разработка и внедрение новых методов диагностики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) позволяет оптимизировать имеющиеся схемы лечения с учетом индивидуальных особенностей опухоли у конкретных больных [4]. Продолжается поиск циркулирующих биологических маркеров прогрессии РМЖ, модулирующих пролиферативную активность опухоли, ее метастазирование и вероятность рецидива. В частности, обнаружено влияние некоторых цитокинов на содержание в опухоли маркера клеточной пролиферации, протеина Ki-67, и на метастазирование РМЖ [1, 5, 19]. Меньшее внимание уделяется аутоантителам против стероидных гормонов и их клеточных рецепторов, потенциально способных модулировать гормонозависимый канцерогенез.

В результате многочисленных экспериментов убедительно доказано, что иммунизация животных против эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg) сопровождалась повышением концентрации этих гормонов в сыворотке крови [7, 16, 32]. При иммунизации крыс против E2 наблюдали торможение роста E2-зависимой опухоли при ее трансплантации, по мнению авторов, за счет связывания E2 гаптен-специфическими антителами [9]. Антитела против рецепторов E2 и Pg (ER и PR) проявляли внегеномные эффекты на культивируемые *in vitro* клетки опухоли молочной железы [8, 12, 37], так же как и антиидиотипические антитела, специфичные к гормон-связывающим центрам моноклональных антител против E2 и реагирующие с мембранными ER [35].

Индукторами синтеза аутоантител против стероидных гормонов, очевидно, являются аддукты метаболитов E2 с ДНК, обнаруженные в клетках молочной железы и в опухолевых клетках [30, 31]. В свою очередь, в ответ на образование аутоантител против E2 и Pg могли бы появляться соответствующие антиидиотипические аутоантитела, по теории иммунологических сетей Йерне [26]. Наряду с этим причиной индукции синтеза аутоантител против рецепторов стероидных гормонов могли бы быть соматические мутации в генах этих рецепторов, обнаруженные в опухолевых клетках у больных РМЖ [6, 17, 24].

Кроме этого, в прогрессии РМЖ могли бы принимать участие и антитела против химических канцерогенов окружающей среды, в частности, против бензо[а]пирена (Bp). Известны взаимоусиливающие эффекты Bp, E2 и их метаболитов на биологические свойства опухолевых клеток молочной железы *in vitro* [25, 27]. В экс-

периментах с монослоями эпителиальных клеток убедительно доказано протективное действие модельных антител, имитирующих секреторные антитела, защищающее клетки от Bp, и стимулирующее действие модельных антител, имитирующих сывороточные антитела, усиливающее транспорт Bp из окружающей среды в кровь и образование генотоксических метаболитов Bp в клетках-мишенях [14, 15]. Иммунизация животных против Bp сопровождалась перераспределением этого вещества по разным органам при его последующем введении [10, 23].

Индукторами синтеза антител против Bp у человека, очевидно, служат аддукты его метаболитов с ДНК, в которых Bp выступает в роли гаптена [18, 33, 34]. В сыворотке крови больных РМЖ были обнаружены антитела против Bp, уровни которых были выше, чем у здоровых женщин [11].

Ранее мы обнаружили синергическое действие аутоантител класса A против E2 и Pg (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg), стимулирующее пролиферацию опухоли, и противоположное синергическое действие соответствующих антиидиотипических аутоантител класса G (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg), тормозящее пролиферацию опухоли, у больных со II-IV стадиями РМЖ [3]. Однако при этом не учитывалось очевидное одновременное присутствие в сыворотке крови этих больных, а значит и участие в регуляции прогрессии РМЖ следующих компонентов: самих стероидных гормонов, E2 и Pg; идиотипических аутоантител класса G против E2 и Pg (IgG₁-E2 и IgG₁-Pg); антител обоих классов против Bp (IgA₁-Bp и IgG₁-Bp).

Оценить результирующее действие на опухоль столь большого количества потенциально активных компонентов сыворотки крови в естественных условиях у больных РМЖ довольно сложная задача. В настоящей работе мы попытались решить ее с помощью относительного нового метода статистической обработки результатов – CART-анализа (Classification and Regression Tree), успешно применяемого в онкологии с подобными целями [28, 36].

Цель исследования – выявить предполагаемое участие в регуляции пролиферативной активности опухоли E2 и Pg, IgA₁-Bp и IgG₁-Bp, IgA₁-E2 и IgG₁-E2, IgA₁-Pg и IgG₁-Pg, IgG₂-E2 и IgG₂-Pg у больных РМЖ.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 1258 женщин в постменопаузе. Все женщины впервые обратились в «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» г. Кемерово, до обращения к врачу-онкологу они не получали противоопухолевой химио-

и/или гормонотерапии. У всех женщин была диагностирована «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа». Согласно TNM классификации у обследованных женщин РМЖ I стадии был диагностирован в 47,0%; II стадии – в 38,6%; III стадии – в 13,1%; IV стадии – в 1,3% случаев. Медиана возраста составила 65 лет (интерквартильный размах 60–71 год).

Маркер пролиферативной активности Ki-67 в опухолевых клетках определяли стандартным иммуногистохимическим методом в трепан-биоптатах, используя кроличьи антитела против Ki-67 (клон 30-9 CONFIRM, Ventana, США).

Венозную кровь забирали до начала лечения и с письменного информированного согласия женщин на участие в научных исследованиях. При заборе материала руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации (2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003).

Иммуноанализ идиотипических антител классов А и G, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA₁-Bp, IgA₁-E2, IgA₁-Pg, IgG₁-Bp, IgG₁-E2, IgG₁-Pg), осуществляли методом неконкурентного иммуноферментного анализа согласно методике [3]. Для сенсibilизации иммунологических планшетов использовали конъюгаты Bp, E2 или Pg с бычьим сывороточным альбумином. Связавшиеся антитела выявляли козьими антителами против IgA или IgG человека, меченными пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/10000 для IgA-антител и 1/7000 для IgG-антител. Уровни исследуемых антител выражали в условных единицах (у. е.) и рассчитывали по формуле [3] с учетом фонового связывания с белком-носителем.

Иммуноанализ антиидиотипических антител класса G, специфичных к E2 и Pg (IgG₂-E2, IgG₂-Pg), определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» (ЗАО «НВО Иммунотех», Москва, Россия) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 или Pg согласно методике [3]. Для определения IgG₂-E2 и IgG₂-Pg использовали козы антитела против IgG человека, меченные пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/30000. Уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg выражали в условных единицах (у. е.) и рассчитывали по формуле [3] с учетом фонового связывания меченных пероксидазой хрена козьих антител против IgG человека с моноклональными антителами против E2 или Pg без добавления сыворотки крови.

Определение концентрации стероидных гормонов в сыворотке крови женщин осуществляли

с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» (ЗАО «НВО Иммунотех», Москва, Россия) согласно инструкции.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации, т. к. распределение полученных показателей носило ненормальный характер согласно тесту по Шапиро–Уилку. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Оптимальные пороги отсечения (cut-off value) уровней исследуемых антител и гормонов были рассчитаны с помощью ROC-анализа между больными РМЖ I стадии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) процентным содержанием Ki-67 положительных клеток в опухоли [22]. Для построения цифровых моделей ассоциаций исследованных сывороточных факторов с уровнем Ki-67-положительных клеток в опухоли был использован алгоритм CART (Classification and Regression Trees). Для интерпретации полученных моделей были построены деревья решений, оптимальные значения гиперпараметров (максимальная глубина дерева, минимальное количество наблюдений в листе) были выбраны методом перекрестной валидации с целью минимизации ошибки классификации и предотвращения переобучения.

Результаты

С помощью ROC-анализа определили значения уровней исследуемых гормонов и аутоантител (cut-off), по которым больные с I стадией РМЖ различались по содержанию в опухоли Ki-67-положительных клеток ($\leq 20\%$ и $> 20\%$). При анализе каждого из указанных факторов сыворотки по отдельности искомые ассоциации с пролиферативной активностью опухоли обнаружены в следующих случаях (табл. 1).

У больных с I стадией высокое содержание в сыворотке E2 (> 200 пмоль/л) и Pg (> 700 пмоль/л) было взаимосвязано с большим удельным весом активно пролиферирующих опухолей ($p = 0,03$ и $p = 0,001$, соответственно). Частота обнаружения опухолей с высоким содержанием Ki-67 экспрессирующих клеток не была ассоциирована с уровнями остальных изучаемых факторов у больных с I стадией РМЖ. У больных со II–IV стадиями искомые положительные взаимосвязи выявлены только с IgA₁-Bp > 4 у. е. ($p = 0,038$) и отрицательные – с IgG₂-Pg $> 2,5$ ($p = 0,02$). Следует отметить, что удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями у больных со II–IV стадиями был больше, чем у больных с I стадией

ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО (n) И ДОЛЯ (%) БОЛЬНЫХ РМЖ С НИЗКИМ ($\leq 20\%$) И ВЫСОКИМ ($> 20\%$) СОДЕРЖАНИЕМ В ОПУХОЛИ Ki-67+ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НИЗКИХ (\leq) И ВЫСОКИХ ($>$) УРОВНЕЙ ИССЛЕДОВАННЫХ ФАКТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПО ROC-АНАЛИЗУ

TABLE 1. NUMBER (n) AND PREVALENCE (%) OF BCP WITH LOW ($\leq 20\%$) AND HIGH ($> 20\%$) LEVELS OF Ki-67+ TUMOR CELLS DEPENDED ON PERSONAL STUDIED BLOOD SERUM FACTORS ACCORDING TO ROC-ANALYSIS

Гормоны, антитела Hormones, antibodies	РМЖ I стадии BCP I stage (n = 620)		РМЖ II-IV стадий BCP II-IV stages (n = 638)	
	Ki-67 $\leq 20\%$	Ki-67 $> 20\%$	Ki-67 $\leq 20\%$	Ki-67 $> 20\%$
	n/%	n/%	n/%	n/%
1.1. E2 ≤ 200	238/60,4	156/39,6	146/40,0	215/59,6
1.2. E2 > 200	115/50,9	111/49,1	100/36,1	177/63,9
χ^2 (p), df = 1	4,9 (0,03)		1,1 (0,30)	
2.1. Pg ≤ 700	176/64,2	98/35,8	108/39,3	167/60,7
2.2. Pg > 700	177/51,2	169/48,8	138/38,0	225/62,0
χ^2 (p), df = 1	10,1 (0,001)		0,06 (0,81)	
3.1. IgA ₁ -Bp ≤ 4	187/54,5	156/45,5	155/42,1	213/57,9
3.2. IgA ₁ -Bp > 4	166/59,9	111/40,1	91/33,7	179/66,3
χ^2 (p), df = 1	1,6 (0,20)		4,3 (0,038)	
4.1. IgG ₁ -Bp ≤ 11	197/56,3	153/43,7	142/38,9	223/61,1
4.2. IgA ₁ -Bp > 11	156/57,8	114/42,2	104/38,1	169/61,9
χ^2 (p), df = 1	0,1 (0,77)		0,02 (0,90)	
5.1. IgA ₁ -E2 ≤ 3	188/57,1	141/42,9	143/41,7	200/58,3
5.2. IgA ₁ -E2 > 3	165/56,7	126/43,3	103/34,9	192/65,1
χ^2 (p), df = 1	0,01 (0,98)		2,7 (0,09)	
6.1. IgG ₁ -E2 ≤ 8	160/55,7	127/44,3	116/35,9	207/64,1
6.2. IgG ₁ -E2 > 8	193/57,9	140/42,1	130/41,3	185/58,7
χ^2 (p), df = 1	0,22 (0,64)		1,7 (0,19)	
7.1. IgA ₁ -Pg ≤ 2	204/57,9	148/42,1	138/41,4	195/58,6
7.2. IgA ₁ -Pg > 2	149/55,6	119/44,4	108/35,4	197/64,6
χ^2 (p), df = 1	0,3 (0,61)		2,2 (0,14)	
8.1. IgG ₁ -Pg ≤ 4	149/57,8	109/42,2	103/38,7	163/61,3
8.2. IgG ₁ -Pg > 4	204/56,4	158/43,6	143/38,4	229/61,6
χ^2 (p), df = 1	0,1 (0,79)		0,01 (0,99)	
9.1. IgG ₂ -E2 ≤ 4	153/56,9	116/43,1	121/36,2	213/63,8
9.2. IgG ₂ -E2 > 4	200/56,9	151/43,1	125/41,1	179/58,9
χ^2 (p), df = 1	0,01 (0,96)		1,4 (0,24)	
10.1. IgG ₂ -Pg $\leq 2,5$	175/55,0	143/45,0	109/33,9	212/66,1
10.2. IgG ₂ -Pg $> 2,5$	178/58,9	124/41,1	137/42,3	180/57,7
χ^2 (p), df = 1	0,8 (0,37)		5,4 (0,02)	

($p < 0,001$), как при низких, так и при высоких уровнях исследованных гормонов и аутоантител.

Однако такой распространенный метод статистической обработки результатов не дает совокупной оценки взаимосвязей всего комплекса потенциальных предикторов с теми или иными показателями прогрессии опухоли.

CART-анализ позволяет выделить из единого широкого спектра изучаемых факторов наиболее ассоциированные с теми или иными признака-

ми прогрессии опухоли и сформировать наиболее значимые индивидуальные комбинации их содержания в сыворотке крови. При этом менее значимые (статистически недостоверные) факторы и их комбинации остаются за рамками так называемого «дерева решений».

Поскольку содержание в сыворотке указанных в цели настоящей работы гормонов и аутоантител и/или восприимчивость к ним клеток опухоли могли меняться по мере прогрессии РМЖ,

CART-анализ использовали для исследования больных с I и со II-IV стадиями по отдельности. На рисунке 1 приведено «дерево решений» для больных с I стадией РМЖ.

Из 620 пациенток 353 (56,9%) имели опухоли с низким содержанием Ki-67 положительных клеток ($\leq 20\%$). У остальных 267 (43,1%) обнаружены активно пролиферирующие опухоли с Ki-67 $> 20\%$. Самым значимым фактором, определяющим пролиферативную активность опухоли, оказался Pg. При низких его концентрациях в сыворотке (≤ 490 пмоль/л у 155 больных) активно пролиферирующие опухоли встречались в 29,7%, а при высоких концентрациях (> 490 пмоль/л у 465 больных), такие опухоли диагностированы в 47,5% ($p = 0,001$).

В этой группе пролиферативная активность опухоли зависела от уровня IgA₁-Вр. У 153 больных с низкими уровнями этих антител ($\leq 2,7$ у. е.) опухоли с Ki-67 $> 20\%$ обнаруживали в 56,9%, а у 312 больных с высокими уровнями IgA₁-Вр ($> 2,7$ у. е.) – в 42,95% ($p = 0,007$).

В свою очередь, из 312 больных с высоким содержанием Pg (> 490 пмоль/л) + IgA₁-Вр ($> 2,7$ у. е.) у 140 обнаруживали высокие уровни IgG₂-E2 ($> 4,6$ у. е.) и активно пролиферирующие опухоли в 32,1%, а у 172 больных – низкие уровни IgG₂-E2 ($\leq 4,6$ у. е.) и опухоли с Ki-67 $> 20\%$ в 51,7% ($p = 0,001$).

В этой группе распределение больных зависело от IgA₁-E2. При низких уровнях этих антител ($\leq 2,1$ у. е.) у 23 больных активно пролиферирующие опухоли диагностированы в 21,7%, а при высоких их уровнях ($> 2,1$ у. е.) у 149 больных – в 56,4% ($p = 0,005$).

Из этих 149 женщин выделялись 66 больных с содержанием Pg от 490 до 886 пмоль/л с активно пролиферирующими опухолями в 69,7% случаев и 83 больных с Pg > 886 пмоль/л и с уровнями Ki-67 $> 20\%$ в 45,8% ($p = 0,006$).

И, наконец, у 16 больных из этих 83 обнаруживали низкие уровни IgG₁-Вр ($\leq 6,4$ у. е.) и активно пролиферирующие опухоли в 75,0%, а у 67 – высокие уровни IgG₁-Вр ($> 6,4$ у. е.) и Ki-67 $> 20\%$ – в 38,3% случаев ($p = 0,02$).

Таким образом, CART-анализ показал, что у больных с I стадией РМЖ количество Ki-67-положительных клеток в опухоли было взаимосвязано со следующими пятью исследуемыми факторами сыворотки: Pg, IgA₁-Вр, IgG₂-E2, IgA₁-E2 и IgG₁-Вр. С остальными пятью факторами статистически значимых ассоциаций не обнаружено. Построенное «дерево решений» сформировало 7 групп больных по индивидуальным комбинациям указанных факторов, значимо взаимосвязанных с пролиферативной активностью

опухоли. Итоговый результат CART-анализа по больным I стадии РМЖ представлен в таблице 2.

Видно, что в группах 2, 5 и 6 с общим количеством больных 235 (37,9%) активно пролиферирующие опухоли встречались чаще, чем в среднем при I стадии РМЖ в 56,9-75,0%. В группах 1, 3 и 4 с общим количеством больных 318 (51,3%) такие опухоли обнаруживались реже, в 21,7-32,1%. И в группе 7 (67 человек, 10,8%) эта частота (38,8%) не отличалась значительно от средней по всем больным с I стадией РМЖ (43,1%).

На рисунке 2 представлены результаты CART-анализа больных РМЖ на II-IV стадиях. У 392 из 638 (61,4%) Ki-67-положительных клеток в опухоли было $> 20\%$. Наиболее значимыми из исследованных факторов сыворотки оказались только IgG₂-Pg и IgA₁-Вр. У 180 больных с невысокими уровнями IgG₂-Pg ($\leq 1,9$ у. е.) активно пролиферирующие опухоли обнаружены в 72,8%, а у 458 больных с высокими уровнями ($> 1,9$ у. е.) – в 57,0% ($p < 0,001$).

Из этих 458 человек у 406 содержание IgG₂-Pg оказалось в интервале от 1,9 до 4,1 у. е., с активно пролиферирующими опухолями в 59,1%. У 52 больных обнаружены высокие уровни IgG₂-Pg ($> 4,1$ у. е.) и активно пролиферирующие опухоли в 40,4% ($p = 0,016$).

В свою очередь, эти 52 больные были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровней IgA₁-Вр. 29 из них с низкими уровнями ($\leq 3,7$ у. е.) и небольшой частотой активно пролиферирующих опухолей (24,1%). У 23 больных уровни IgA₁-Вр были выше 3,7 у. е. и активно пролиферирующие опухоли встречались в 60,9% ($p = 0,008$).

Таким образом, обнаружили явные различия между больными с I и со II-IV стадиями РМЖ по взаимосвязям исследуемых факторов в сыворотке и количеством Ki-67 экспрессирующих клеток в опухоли. Обусловлены ли эти различия изменениями чувствительности опухолевых клеток к этим факторам при ее росте или изменяются их уровни в сыворотке с течением заболевания? Для ответа на этот вопрос у больных с I стадией РМЖ были выделены 4 подгруппы с такими же параметрами IgG₂-Pg и IgA₁-Вр, какие определились при CART-анализе больных со II-IV стадиями. Оказалось (табл. 3), что удельный вес больных в каждой из выделенных подгрупп при I стадии почти не отличался от такового при II-IV стадиях (различия между ними не более 2,0%).

Это косвенно подтверждает предположение о том, что индивидуальные комбинации содержания исследуемых гормонов и аутоантител, присущие пациенткам в начале заболевания, сохраняются при его развитии, изменяются только восприимчивость к ним клеток-мишеней при прогрессии опухоли.

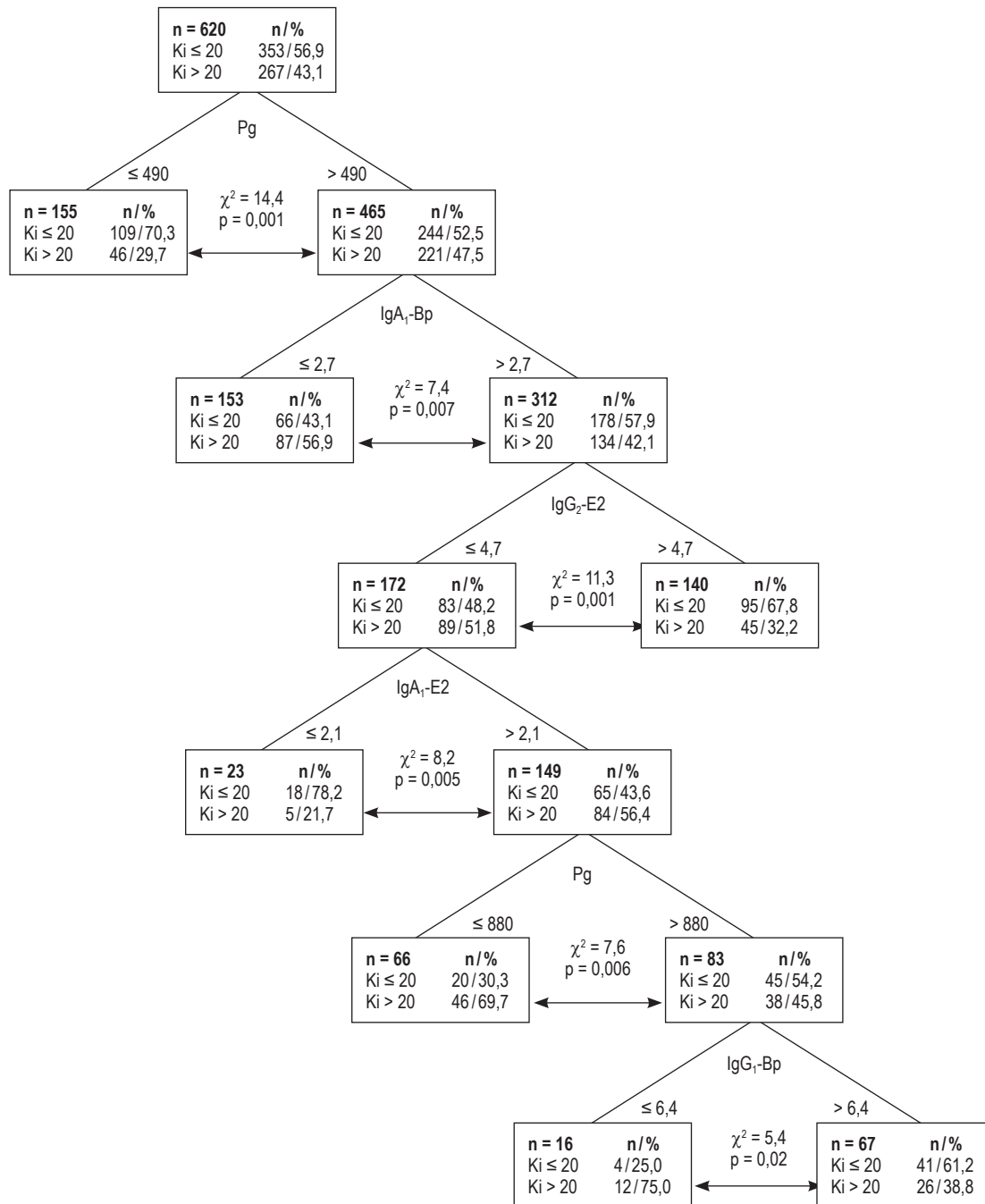


Рисунок 1. CART-анализ исследуемых гормонов и аутоантител в соответствии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием в опухоли Ki-67-положительных клеток у 620 больных с I стадией РМЖ

Figure 1. CART-analysis of the studied hormones and autoantibodies according to low ($\leq 20\%$) and high ($> 20\%$) levels of Ki-67 positive tumor cells in 620 I stage BCP

При этом обнаружили характерные различия между больными с I и со II-IV стадиями в каждой из выделенных подгрупп по количеству активно пролиферирующих опухолей ($\Delta Ki-67 > 20\%$). У больных с низкими уровнями $IgG_2-Pg < 1,9$ у. е. удельный вес таких опухолей возрастал на 29,6% ($p < 0,001$); у больных с уровнями IgG_2-Pg в интервале 1,9–4,1 у. е. он увеличивался на 17,3% ($p < 0,001$); при высоких уровнях $IgG_2-Pg > 4,1$ у. е. в

комбинации с высокими уровнями $IgA_1-Bp > 3,7$ такое увеличение составляло 15,7% ($p = 0,386$). Напротив, у больных с $IgG_2-Pg > 4,1$ у. е. в комбинации с низкими уровнями $IgA_1-Bp \leq 3,7$ у. е. активно пролиферирующие опухоли обнаруживали реже при II-IV стадиях по сравнению с I на 29,7% ($p = 0,027$).

Среди больных РМЖ со II-IV стадиями и низкими уровнями $IgG_2-Pg < 1,9$ у. е. (позиция 1 в

ТАБЛИЦА 2. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ СОДЕРЖАНИЯ В СЫВОРОТКЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ФАКТОРОВ, ЗНАЧИМО АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОВНЕМ Ki-67+ КЛЕТОК В ОПУХОЛИ (%), У 620 БОЛЬНЫХ РМЖ I СТАДИИ ПО CART-АНАЛИЗУ

TABLE 2. INDIVIDUAL COMBINATIONS OF STUDIED SERUM FACTORS LEVELS SIGNIFICANTLY ASSOCIATED WITH THE HIGH LEVEL OF Ki-67+ TUMOR CELLS (%) IN 620 BCP STAGE I ACCORDING TO CART-ANALYSIS

Факторы сыворотки Factors of serum	Содержание фактора в сыворотке по группам. Удельный вес больных с высоким содержанием Ki-67+ клеток в опухоли (%) Serum factor levels by groups. Frequencies of patients with high levels of Ki-67+ cells in tumor (%)						
	1	2	3	4	5	6	7
	29,7%	56,9%	32,2%	21,7%	69,7%	75,0%	38,8%
1. E2 pmol/L	–	–	–	–	–	–	–
2. Pg pmol/L	≤ 490	> 490	> 490	> 490	490-886	> 886	> 886
3. IgA ₁ -Bp y. e. / c. u.	–	≤ 2,7	> 2,7	> 2,7	> 2,7	> 2,7	> 2,7
4. IgG ₁ -Bp y. e. / c. u.	–	–	–	–	–	≤ 6,4	> 6,4
5. IgA ₁ -E2 y. e. / c. u.	–	–	–	≤ 2,1	> 2,1	> 2,1	> 2,1
6. IgG ₁ -E2 y. e. / c. u.	–	–	–	–	–	–	–
7. IgA ₁ -Pg y. e. / c. u.	–	–	–	–	–	–	–
8. IgG ₁ -Pg y. e. / c. u.	–	–	–	–	–	–	–
9. IgG ₂ -E2 y. e. / c. u.	–	–	> 4,6	≤ 4,6	≤ 4,6	≤ 4,6	≤ 4,6
10. IgG ₂ -Pg y. e. / c. u.	–	–	–	–	–	–	–
n/%	155/25,0	153/24,7	140/22,6	23/3,7	66/10,6	16/2,6	67/10,8

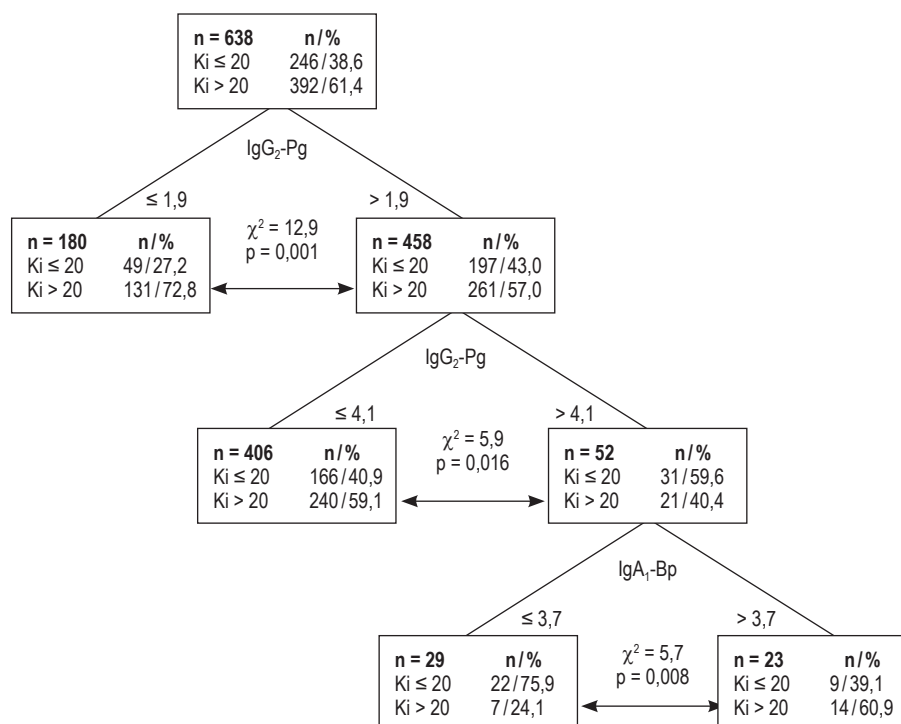


Рисунок 2. CART-анализ исследуемых гормонов и аутоантител в соответствии с низким (≤ 20%) и высоким (> 20%) содержанием в опухоли Ki-67-положительных клеток у 638 больных со II-IV стадиями РМЖ

Figure 2. CART-analysis of studied hormones and autoantibodies according to low (≤ 20%) and high (> 20%) levels of Ki-67 positive tumor cells in 638 II-IV stages BCP

ТАБЛИЦА 3. ЧИСЛО (n) И ДОЛЯ (%) БОЛЬНЫХ РМЖ С НИЗКИМ ($\leq 20\%$) И ВЫСОКИМ ($> 20\%$) СОДЕРЖАНИЕМ В ОПУХОЛИ Ki-67+ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОМБИНАЦИЙ УРОВНЕЙ ИССЛЕДОВАННЫХ ФАКТОРОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПО CART-АНАЛИЗУ

TABLE 3. NUMBER (n) AND PREVALENCE (%) OF BCP WITH LOW ($\leq 20\%$) AND HIGH ($> 20\%$) LEVELS OF Ki-67+ TUMOR CELLS DEPENDED ON PERSONAL COMBINATIONS OF STUDIED BLOOD SERUM FACTORS ACCORDING TO CART-ANALYSIS

Уровни исследованных факторов и их комбинации по CART-анализу Studied factors levels and their combinations according to CART-analysis	РМЖ I стадии BCP I Stage (n = 620)			РМЖ II-IV стадий BCP II-IV stages (n = 638)			p I-(II-IV) Δ Ki-67 > 20%
	n/%	Ki-67 n/%		n/%	Ki-67 n/%		
		$\leq 20\%$	> 20%		$\leq 20\%$	> 20%	
1. IgG ₂ -Pg < 1,9	167/26,9	95/56,8	72/43,2	180/28,2	49/27,2	131/72,8	< 0,001 +29,6
2. IgG ₂ -Pg 1,9-4,1	383/61,8	223/58,2	160/41,8	406/63,6	166/40,9	240/59,1	< 0,001 +17,3
3. IgG ₂ -Pg > 4,1 + IgA ₁ -Bp > 3,7	31/5,0	17/54,8	14/45,2	23/3,6	9/39,1	14/60,9	0,386 +15,7
4. IgG ₂ -Pg > 4,1 + IgA ₁ -Bp \leq 3,7	39/6,3	18/46,2	21/53,8	29/4,6	22/75,9	7/24,1	0,027 -29,7
p ₁₋₂		0,843			0,003		
p ₁₋₃		0,989			0,344		
p ₁₋₄		0,301			< 0,001		
p ₂₋₄		0,200			< 0,001		
p ₃₋₄		0,630			0,017		
1.1. IgG ₂ -Pg < 1,9 + IgA ₁ -Bp > 3,7	82/14,8	53/57,6	39/42,4	92/14,4	16/17,4	76/82,6	< 0,001 +40,2
1.2. IgG ₂ -Pg < 1,9 + IgA ₁ -Bp \leq 3,7	75/12,1	42/56,0	33/44,0	88/13,8	33/37,5	55/62,5	0,028 +18,5
2.1. IgG ₂ -Pg 1,9-4,1 + IgA ₁ -Bp > 3,7	182/29,4	116/63,7	66/36,3	186/29,2	77/41,4	109/58,6	< 0,001 +22,3
2.2. IgG ₂ -Pg 1,9-4,1 + IgA ₁ -Bp \leq 3,7	201/32,4	107/57,2	94/42,8	220/34,5	89/40,5	131/59,5	0,011 +16,7
p _{1.1-1.2}		0,959			0,004		
p _{3-1.1}		0,952			0,048		
p _{4-2.2}		0,403			< 0,001		
p _{4-1.2}		0,318			< 0,001		

табл. 3) выделили 2 подгруппы: с высокими и низкими уровнями IgA₁-Bp (позиции 1.1 и 1.2). Оказалось, что больных с активно пролиферирующими опухолями в подгруппе 1.1 было значительно больше, чем в подгруппе 1.2 (82,6% vs 62,5%, p = 0,004), и значительно больше, чем у больных с одновременно высокими уровнями IgG₂-Pg > 4,1 + IgA₁-Bp > 3,7 (позиция 3): 82,6% vs 60,9%, p = 0,048).

Также из группы больных со II-IV стадиями РМЖ с уровнями IgG₂-Pg в интервале 1,9-4,1 у. е. (позиция 2 в табл. 3) выделили 2 подгруппы с высокими и низкими уровнями IgA₁-Bp (позиции 2.1 и 2.2). Выяснилось, что больных с активно пролиферирующими опухолями в подгруппе 2.2 значительно больше, чем в группе 4 с более высокими-

ми уровнями IgG₂-Pg > 4,1 у. е. в сочетании с низкими уровнями IgA₁-Bp \leq 3,7 у. е. (59,5% vs 24,1%, p < 0,001).

Обсуждение

Поиск новых иммунологических маркеров прогрессии опухоли и потенциальных средств иммунотерапии затрудняется сложностью взаимодействия различных иммунологических факторов с их мишенями и между собой. Например, если Pg угнетает E2 индуцированную пролиферацию опухолевых клеток молочной железы, как это было показано *in vitro* [13], то связывание Pg гаптен-специфическими аутоантителами у больных РМЖ *in vivo* может усиливать пролифератив-

ное действие E2 даже при небольшой концентрации последнего. В свою очередь, связывание активных центров P_g-специфических аутоантител соответствующими антиидиотипическими аутоантителами «высвобождает» P_g и усиливает его антипролиферативное действие. При этом такие антиидиотипические аутоантитела, связываясь с мембранными PR, агонистически имитируют антипролиферативное действие P_g. Однако такое действие может быть заблокировано P_g-специфическими аутоантителами.

Если учесть, что в сыворотке крови одновременно присутствуют и гормоны с различными биологическими эффектами, и гормон-специфические аутоантитела, и соответствующие антиидиотипические аутоантитела (или аутоантитела, специфичные к стероидным гормонам), и антитела против химических канцерогенов, участвующих в малигнизации клеток-мишеней и т. д., то вклад каждого из них в результирующее действие всех участников интерпретировать довольно затруднительно. При этом и восприимчивость опухоли к внеклеточным факторам, очевидно, меняется по мере роста и при метастазировании хотя бы вследствие снижения экспрессии рецепторов или их соматических мутаций.

Анализ взаимосвязей пролиферативной активности опухоли с содержанием в сыворотке каждого из исследованных факторов по отдельности с помощью ROC-анализа показал следующее. Опухоли с высоким содержанием Ki-67-положительных клеток обнаруживали чаще при высоких уровнях E2 (> 200 пмоль/л, $p = 0,03$) и P_g (> 700 пмоль/л, $p = 0,001$) у больных с I стадией РМЖ. Это соответствует известным данным о совместном участии P_g и E2 в возникновении РМЖ, на начальном этапе прогрессии [13, 29, 38].

У больных со II-IV стадиями искомым взаимосвязей с концентрацией гормонов в сыворотке не выявлено. В отличие от I стадии обнаружили положительные ассоциации высокого содержания в опухоли Ki-67-положительных клеток с высокими уровнями IgA₁-Bp > 4 у. е. ($p = 0,038$) и отрицательные с высокими уровнями IgG₂-P_g > 2,5 у. е. ($p = 0,02$). Ни с какими другими исследованными факторами сыворотки никаких ассоциаций не выявлено при исследовании ROC-анализа.

Учитывая большее или меньшее участие отдельных факторов в регуляции прогрессии опухоли и/или возможное взаимное нивелирование разнонаправленных биологических эффектов некоторых из них, оценили влияние всей совокупности этих факторов на пролиферацию опухоли с помощью CART-анализа.

У больных с I стадией РМЖ основным фактором, определяющим пролиферативную активность опухоли, оказался P_g. Его влияние не зави-

село от концентрации E2 в сыворотке. У больных с низкими уровнями P_g (≤ 460 пмоль/л) активно пролиферирующие опухоли определялись реже, чем у больных с высокими уровнями ($p = 0,001$), что соответствовало результату по ROC-анализу. Вместе с тем, у больных с высоким содержанием P_g (> 490 пмоль/л) пролиферативная активность опухоли зависела от уровней IgA₁-Bp, IgG₁-Bp, IgA₁-E2, IgG₂-E2.

По индивидуальным комбинациям высоких и низких уровней указанных аутоантител выделены отдельные подгруппы больных с высокой и низкой пролиферативной активностью опухоли. Сопоставление некоторых из них дает приблизительное представление об участии этих антител в P_g-зависимой регуляции пролиферации опухоли. Например, у больных с высоким содержанием P_g и комбинацией [IgA₁-Bp > 2,7 у. е. + IgA₁-E2 > 2,1 у. е. + IgG₂-E2 \leq 4,6 у. е.] активно пролиферирующие опухоли встречались в 69,7%, а у больных с комбинациями [IgA₁-Bp > 2,7 у. е. + IgA₁-E2 \leq 2,1 у. е. + IgG₂-E2 \leq 4,6 у. е.] — значительно реже, в 21,7% ($p < 0,001$). Можно предположить, что IgA₁-Bp способны стимулировать P_g-зависимую пролиферацию опухоли только в присутствии IgA₁-E2 и отсутствии IgG₂-E2. Другой пример, у больных с комбинацией [IgA₁-Bp > 2,7 у. е. + IgA₁-E2 > 2,1 у. е. + IgG₂-E2 \leq 4,6 у. е. + IgG₁-Bp \leq 6,4 у. е.] активно пролиферирующие опухоли обнаруживали в 75,0%, а если уровни IgG₁-Bp были высокие (> 6,4 у. е.) — значительно реже, в 38,8% ($p = 0,02$). В данном случае IgG₁-Bp угнетал синергический эффект IgA₁-Bp + IgA₁-E2, стимулирующий P_g-зависимую пролиферацию опухоли.

У больных со II-IV стадиями РМЖ значимыми факторами, ассоциированными с пролиферацией опухоли по CART-анализу, оказались IgG₂-P_g и IgA₁-Bp, что соответствовало результатам ROC-анализа. При низких уровнях IgG₂-P_g \leq 1,9 у. е., независимо от всех других исследованных факторов, в том числе E2 и P_g, опухоли с высоким содержанием Ki-67-положительных клеток встречались чаще, чем при высоких (72,8% vs 57,0%, $p = 0,001$). У больных с уровнями IgG₂-P_g от 1,9 до 4,1 у. е. активно пролиферирующие опухоли обнаруживали с частотой, средней для II-IV стадий (59,1%). Удельный вес больных с высокими уровнями IgG₂-P_g > 4,1 у. е. и активно пролиферирующими опухолями зависел от IgA₁-Bp. При низких уровнях IgA₁-Bp \leq 3,7 у. е. он составлял 24,1%, а при высоких (> 3,7 у. е.) — 60,9% ($p = 0,008$). Таким образом, у больных РМЖ на II-IV стадиях IgG₂-P_g тормозил пролиферацию опухоли, особенно в отсутствии IgA₁-Bp. Полное нивелирование тормозящего действия IgG₂-P_g имело место в присутствии IgA₁-Bp.

Таким образом, выявлены явные различия во взаимосвязях пролиферативной активности опухоли с содержанием в сыворотке крови исследованных гормонов и аутоантител в начале заболевания и при дальнейшей прогрессии РМЖ. Это послужило основанием в поиске информативных предикторов скорости роста опухоли у больных с I стадией РМЖ.

С этой целью больных с I стадией разделили на 4 группы, соответствующие 4 группам больных со II-IV стадиями по параметрам IgG₂-Pg и IgA₁-Bp, определенным по CART-анализу (табл. 3). Оказалось, что представительство (удельный вес) больных в каждой группе при I стадии такое же, как и при II-IV стадиях. Это означало, что иммунологический фенотип (IgG₂-Pg и IgA₁-Bp), присутствующий больным при возникновении опухоли, сохранялся при ее дальнейшем росте, и различия по CART-анализу между больными с I и со II-IV стадиями были обусловлены, очевидно, изменениями чувствительности к ним клеток-мишеней. Поэтому по исходным иммунологическим параметрам в начале заболевания можно судить о прогнозе скорости роста опухоли в дальнейшем.

Оказалось, что удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями возрастает от I ко II-IV стадиям на 29,6% ($p < 0,001$) в группе с низкими уровнями IgG₂-Pg ($< 1,9$ у. е.); на 17,3% ($p < 0,001$) в группе с уровнями IgG₂-Pg в интервале 1,9-4,1 у. е.; на 15,7% ($p = 0,386$) в группе с высокими уровнями IgG₂-Pg ($> 4,1$ у. е.) в комбинации с высокими уровнями IgA₁-Bp ($> 3,7$ у. е.). В группе с высокими уровнями IgG₂-Pg в комбинации с низкими уровнями IgA₁-Bp ($\leq 3,7$ у. е.) имело место снижение удельного веса таких больных на 29,7% ($p = 0,027$).

Таким образом, IgG₂-Pg и IgA₁-Bp у больных РМЖ на I стадии можно рассматривать как перспективные предикторы дальнейшей скорости роста опухоли. Аналогичный алгоритм определения 5 потенциальных предикторов по полученным результатам CART-анализа больных с I стадией РМЖ (рис. 1) представляется значительно более трудоемким и затратным.

Очевидную значимость дефицита IgG₂-Pg, ассоциированного с высокой пролиферативной активностью опухоли, можно рассматривать как возможность искусственного восполнения этого дефицита для торможения роста опухоли. Расчеты, приведенные в таблице 3, показали, что при дефиците IgG₂-Pg ($< 1,9$ у. е.) в комплексе с высокими уровнями IgA₁-Bp ($> 3,7$ у. е.) удельный вес больных с активно пролиферирующими опухолями на II-IV стадиях составлял 82,6%, но при повышении уровня IgG₂-Pg $> 4,1$, этот показатель мог бы снизиться до 60,9% ($p = 0,048$). При комбинации IgG₂-Pg $< 1,9$ у. е. + IgA₁-Bp $\leq 3,7$ у. е. удельный вес больных с активно пролифериру-

ющими опухолями равнялся 62,5%, а при повышении уровня IgG₂-Pg выше 4,1 у. е. это значение могло бы снизиться до 24,1% ($p < 0,001$).

Если исследованные нами антиидиотипические аутоантитела IgG₂-Pg действительно связываются с мембранными PR и проявляют выраженное антипролиферативное действие, то создание искусственных анти-PR-антител для лечения РМЖ (по аналогии широко применяемыми антителами против рецепторов эпидермального фактора роста, герцептином и др.) представляется весьма перспективным.

Не меньшее внимание привлекают IgA₁-Bp, избыток которых ($> 3,7$ у. е.) ассоциирован с высокой пролиферативной активностью опухоли у больных со II-IV стадиями РМЖ как при низких уровнях IgG₂-Pg ($< 1,9$ у. е., $p = 0,004$), так и при высоких ($> 4,1$ у. е., $p = 0,017$). На основании результатов известных экспериментов *in vitro* [14, 15] можно предположить, что исследованные нами IgA₁-Bp, будучи сывороточными, способствуют проникновению Bp из окружающей среды в кровь, а по принадлежности к А классу секретируются в протоки молочной железы и тем самым способствуют накоплению в клетках-мишенях Bp, образованию генотоксических аддуктов Bp-ДНК и эпигенетической стимуляции пролиферации совместно с E2. В таком случае, предотвращение проникновения Bp из окружающей среды в кровь могло бы нивелировать стимулирующее пролиферацию опухолевых клеток действие сывороточных IgA₁-Bp. Различные подходы к созданию новых средств иммунопрофилактики химического стероид-зависимого канцерогенеза обсуждались нами ранее [2, 20, 21].

Заключение

Значимые взаимосвязи пролиферативной активности опухоли выявлены с помощью CART-анализа: у больных с I стадией РМЖ – с содержанием в сыворотке Pg, IgA₁-Bp, IgG₁-Bp, IgA₁-E2, IgG₂-E2; у больных со II-IV стадиями – с IgG₂-Pg и IgA₁-Bp. Обнаруженные различия обусловлены, очевидно, изменениями восприимчивости клеток-мишеней к стероидным гормонам и аутоантителам, специфичным к Bp, E2, Pg, ER и PR, но не изменениями уровней этих факторов в сыворотке крови по мере роста опухоли. Рекомендуется использовать иммуноанализ IgG₂-Pg и IgA₁-Bp в качестве дополнительного метода оценки пролиферативной активности опухоли. Целесообразно исследовать возможность применения рекомбинантных антител, специфичных к PR, в качестве антипролиферативных средств в лечении РМЖ.

Список литературы / References

1. Аутеншлюс А.И., Архипов С.А., Михайлова Е.С., Архипова В.В., Вараксин Н.А. Сопряженность цитокинового профиля супернатанта инвазивной карциномы молочной железы с ее молекулярными и гистопатологическими характеристиками // Сибирский онкологический журнал, 2023. Т. 22, № 6. С. 92-102. [Autenshlyus A.I., Arkhipov S.A., Mikhaylova E.S., Arkhipova V.V., Varaksin N.A. Relationship between the cytokine profile of supernatants of invasive breast carcinoma and its molecular and histopathological characteristics. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2023, Vol. 22, no. 6, pp. 92-102. (In Russ.)]
2. Глушков А.Н. Клиническая иммунохимия канцерогенеза: новые задачи и перспективы // Российский иммунологический журнал, 2013. Т. 7 (16), № 1. С. 27-34. [Glushkov A.N. The immunochemistry on carcinogenesis: the new tasks and perspectives. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, Vol. 7 (16), no. 1, pp. 27-34. (In Russ.)]
3. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Антонов А.В., Колпинский Г.И., Костянко М.В. Антитела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал, 2024. Т. 23, № 3. С. 73-85. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Antonov A.V., Kulpinsky G.I., Kostyanko M.V. Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2024, Vol. 23, no. 3, pp. 73-85. (In Russ.)]
4. Стрункин Д.Н., Конончук В.В., Гуляева Л.Ф., Богачев С.С., Проскура 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. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*, 2022, Vol. 18, no. 1, pp. 25-39. (In Russ.)]
5. Студеникина А.А., Михайлова Е.С., Архипов С.А., Вараксин Н.А., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Биомаркеры крови и маркер пролиферации Ki-67 при раке молочной железы // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 357-366. [Studenikina A.A., Mikhaylova E.S., Arkhipov S.A., Varaksin N.A., Proskura A.V., Autenshlyus A.I. Blood biomarkers and Ki-67 proliferation marker in breast cancer. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 357-366. (In Russ.)] doi: 110.15789/1563-0625-BBA-2570.
6. Alluri P.G., Speers C., Chinnaiyan A.M. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.*, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 494-502.
7. Bochkanski R., Thie M., Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem.*, 1989, Vol. 33, no. 3, pp. 349-355.
8. Borkowski A., Gyling M., Muquardt C., Body J.J., Leslercq G. Estrogen-like activity of a subpopulation of natural antiestrogen receptor autoantibodies in man. *Endocrinology*, 1991, Vol. 128, no. 6, pp. 3283-3292.
9. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*, 1971, Vol. 231, no. 5298, pp. 118-119.
10. Černohorská H., Klimešová S., Lepša L., Jinoch P., Milcová A., Schmuczerová J., Topinka J., Lábaj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut. Res.*, 2012, Vol. 742, no. 1-2, pp. 2-10.
11. Chagnaud J.L., Faiderbe S., Geffard M. Identification and immunochemical characterization of IgA in sera of patients with mammary tumors. *Int. J. Cancer*, 1992, Vol. 50, no. 3, pp. 395-401.
12. Chaudhri R.A., Schwartz N., Elbaradie K., Schwartz Z., Boyan B.D. Role of ERα 36 in membrane-associated signaling by estrogen. *Steroids*, 2014, Vol. 81, pp. 74-80.
13. Chlebowski R.T., Rohan T.E., Manson J.E., Aragaki A.K., Kaunitz A., Stefanick M.L., Simon M.S., Johnson K.C., Wactawski-Wende J., O'Sullivan M.J., Adams-Campbell L.L., Nassir R., Lessin L.S., Prentice R.L. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.*, 2015, Vol. 1, no. 3, pp. 296-305.
14. de Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J. Pharmacol. Experim. Therap.*, 2005, Vol. 313, no. 2, pp. 640-646.
15. de Buck S.S., Schellenberger M.T., Ensich C., Muller C.P. Effects of antibodies induced by a conjugate vaccine on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone absorptive transport, metabolism, and proliferation of human lung cells. *Int. J. Cancer*, 2010, Vol. 127, no. 3, pp. 513-520.

16. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J. Reprod. Fertil.*, 1980, Vol. 58, no. 1, pp. 213-218.
17. Fowler A.M., Salem K., DeGrave M., Ong I.M., Rassman S., Powers G.L., Kumar M., Michel C.J., Mahajan A.M. Progesterone receptor gene variants in metastatic estrogen receptor positive breast cancer. *Horm. Cancer*, 2020, Vol. 11, no. 2, pp. 63-75.
18. 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 hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch. Environ. Health*, 2004, Vol. 59, no. 12, pp. 640-649.
19. Girdhar A., Raju K., Prasad K. Association between interleukin 6 immunohistochemical and plasma levels in invasive ductal carcinoma breast: a cross-sectional study. *Biomed. Res. Ther.*, 2023, Vol. 10, no. 8, pp. 5843-5854.
20. Glushkov A.N., Apalko S.V., Filipenko M.L., Matveeva V.A., Bakulina A.Yu., Lunin V.G., Kostyanko M.V. A Novel Approach to the Development of Anticarcinogenic Vaccines. *Acta Naturae*, 2010, Vol. 2, no. 4, pp. 105-111.
21. Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A. Immunization against environmental chemical carcinogens: pro and contra. *Med. Hypotheses*, 2019, Vol. 131, 109303. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109303.
22. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev. Vet. Med.*, 2000, Vol. 45, pp. 23-41.
23. Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*, 2009, Vol. 27, no. 31, pp. 4142-4151.
24. Harrod A., Lai C.F., Goldsbrough I., Simmons G.M., Oppermans N., Santos D.B., Györfy B., Allsopp R.C., Toghill B.J., Balachandran K., Lawson M., Morrow C.J., Surakala M., Carnevalli L.S., Zhang P., Guttery D.S., Shaw J.A., Coombes R.C., Buluwela L., Ali S. Genome engineering for estrogen receptor mutations reveals differential responses to anti-estrogens and new prognostic gene signatures for breast cancer. *Oncogene*, 2022, Vol. 41, no. 44, pp. 4905-4915.
25. Hirose T., Morito K., Kizu R., Toriba A., Hayakawa K., Ogawa S., Inoue S., Muramatsu M., Masamune Y. Estrogenic/antiestrogenic activities of benzo[a]pyrene monohydroxy derivatives. *J. Health Sci.*, 2001, Vol. 47, no. 6, pp. 552-558.
26. Jerne N.K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev.*, 1984, Vol. 79, pp. 5-24.
27. Kang S.C., Lee B.M. Effect of estrogen receptor (ER) on benzo[a]pyrene-DNA adduct formation in human breast cancer cells. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2005, Vol. 68, no. 21, pp. 1833-1840.
28. Kong A.L., Pezzin L.E., Nattinger A.B. Identifying patterns of breast cancer care provided at high-volume hospitals: a classification and regression tree analysis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2015, Vol. 153, no. 3, pp. 689-698.
29. Li Z, Wei H., Li S., Wu P., Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2022, Vol. 16, pp. 305-314.
30. Lin C.H., Zahid M., Kuo W.H., Hu F.C., Wang M.Y., Chen I.C., Beseler C.L., Mondal B., Lu Y.S., Rogan E.G., Cheng A.L. Estrogen-DNA adducts and breast cancer risk in premenopausal asian women. *Cancer Prev. Res.*, 2023, Vol. 16, no. 3, pp. 153-161.
31. Reding K.W., Han C.J., Whittington D., Zahid M., Rogan E.G., Langford D., Rohan T.E., Chlebowski R.T., Cheng T.D., Barrington W.E., Tinker L.F. Risk of Breast Cancer Associated with Estrogen DNA Adduct Biomarker. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2020, Vol. 29, no. 10, pp. 2096-2099.
32. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*, 1987, Vol. 28, no. 4, pp. 417-426
33. Rundle A., Tang D., Hibshoosh H., Estabrook A., Schnabel F., Cao W., Grumet S., Perera F.P. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis*, 2000, Vol. 21, no. 7, pp. 1281-1289.
34. 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. *Environ. Res.*, 2009, Vol. 109, no. 3, pp. 287-291.
35. Sömjen D., Kohen F., Lieberherr M. Nongenomic effects of an anti-idiotypic antibody as an estrogen mimetic in female human and rat osteoblasts. *J. Cell. Biochem.*, 1997, Vol. 65, no. 1, pp. 53-66.
36. Spurgeon S.E., Hsieh Y.C., Rivadinera A., Beer T.M., Mori M., Garzotto M. Classification and regression tree analysis for the prediction of aggressive prostate cancer on biopsy. *J. Urol.*, 2006, Vol. 175, no. 3, Pt 1, pp. 918-922.
37. Tassinon 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, Vol. 82, no. 10, pp. 3464-3470.

38. Trabert B., Sherman M.E., Kannan N., Stanczyk F.Z. Progesterone and Breast Cancer. *Endocr. Rev.*, 2020, Vol. 41, no. 2, pp. 320-344.

Авторы:

Глушков А.Н. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Поленок Е.Г. — к.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Гордеева Л.А. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

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

Студенников А.Е. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Елисейкин А.М. — ведущий инженер-технолог лаборатории биотехнологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

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

Захаров В.Н. — к.м.н., главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

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

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

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

Колпинский Г.И. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр имени И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия

Authors:

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

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

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

Mun S.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

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

Eliseikin A.M., Leading Biological Engineer, Laboratory of Biotechnology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

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

Zakharov V.N., PhD (Medicine), Chief Physician, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

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

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

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