

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ

УДК 618.19-006.6-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-100-109>



АССОЦИАЦИИ СТЕРОИД-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ С ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: CART-АНАЛИЗ

СТУДЕННИКОВ А.Е.¹, ПОЛЕНКО Е.Г.¹ ✉, КОСТЯНКО М.В.², ГОРДЕЕВА Л.А.¹, МУН С.А.¹, ЗАХАРОВ В.Н.³, АНТОНОВ А.В.³, БАЙРАМОВ П.В.³, ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.³, КОЛПИНСКИЙ Г.И.⁴, ГЛУШКОВ А.Н.¹

¹Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т Ленинградский, д. 10, г. Кемерово, 650065, Россия

²Кемеровский государственный университет, ул. Красная, д. 6, Кемерово, 650000, Россия

³Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта, ул. Волгоградская, д. 17, Кемерово, 650036, Россия

⁴Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского, пр-т. Октябрьский, д. 53/1, Кемерово, 650066, Россия

Основные положения

Создание искусственных антител против рецептора прогестерона (PR) представляется перспективным направлением в оптимизации комплексной адъювантной терапии рака молочной железы по аналогии с известными широко используемыми в онкологической практике антителами против рецептора эпидермального фактора роста. Показанием для применения антител против PR могло бы послужить отсутствие или низкие уровни IgG₂-Pg в сыворотке крови больных раком молочной железы.

Резюме

Цель. Выявить взаимосвязи аутоантител классов А и G против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg; IgG₁-E2 и IgG₁-Pg) и соответствующих антиидиотипических аутоантител класса G (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) с экспрессией в опухоли Ki-67 у больных РМЖ. **Материалы и методы.** Исследование идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к стероидным гормонам, в сыворотке крови 1115 женщин в постменопаузе больных РМЖ (I стадия – 525, II–IV стадии – 590) до начала лечения выполняли с помощью иммуноферментного анализа. Содержание в опухоли Ki-67 положительных клеток определяли иммуногистохимическим методом. Искомые взаимосвязи исследовали с помощью CART-анализа (Classification and Regression Tree Analysis). **Результаты.** У больных со II–IV стадиями РМЖ выявили 6 групп с различными индивидуальными комбинациями уровней исследуемых антител (иммунологическими фенотипами), ассоциированными с содержанием в опухоли Ki-67. Высокие уровни Ki-67 положительных клеток в опухоли (> 20 %) обнаруживали у: 1) 53,3 % боль-

ных с уровнями IgG₂-Pg ≤ 1,9 + IgA₁-Pg ≤ 2,2 + IgG₂-E2 ≤ 4,1; 2) 85,0 % – с уровнями IgG₂-Pg ≤ 1,9 + IgA₁-Pg ≤ 2,2 + IgG₂-E2 > 4,1 (p = 0,011, по сравнению с 1 группой); 3) 87,2 % – IgG₂-Pg ≤ 1,9 + IgA₁-Pg > 2,2; 4) 82,7 % – с уровнями IgG₂-Pg > 1,9 + IgA₁-Pg < 0,7; 5) 58,5 % – с уровнями IgG₂-Pg 1,9–4,1 + IgA₁-Pg > 0,7 (p = 0,012, по сравнению с 4 группой); 6) 39,7 % – с уровнями IgG₂-Pg > 4,19 + IgA₁-Pg > 0,7 (p = 0,008, по сравнению с 5 группой). Увеличение доли больных с Ki-67 > 20 % при II–IV стадиях, по сравнению с I стадией (p < 0,001) имело место в группах 2, 3, 4, 5. Торможение пролиферации опухолевых клеток наблюдалось в группах 1 и 6. **Заключение.** Иммуноферментный анализ IgG₂-Pg, IgA₁-Pg и IgG₁-E2 может быть использован для определения прогноза пролиферативной активности опухоли у больных I стадией РМЖ при дальнейшем ее росте.

Ключевые слова: аутоантитела; эстрадиол; прогестерон; Ki-67; рак молочной железы

Корреспонденцию адресовать:

Поленок Елена Геннадьевна, 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10, e-mail: egpolenok@mail.ru

© Студенников А. Е. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (протокол № 72/2 от 04.09.2024). До начала исследования от всех участников получено письменное информированное согласие.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию «проект FWEZ-2024-0012».

Благодарности. 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., Аверьянова А.В. за техническую поддержку настоящей работы.

Для цитирования: Студенников А. Е., Поленок Е. Г., Костянко М. В., Гордеева Л. А., Мун С. А., Захаров В. Н., Антонов А. В., Байрамов П. В., Вержбицкая Н. Е., Колпинский Г. И., Глушков А. Н. Ассоциации стероид-специфических иммунологических фенотипов с пролиферацией опухолевых клеток у больных раком молочной железы: CART-анализ. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-100-109>

Поступила:	Поступила после доработки:	Принята в печать:	Дата печати:
10.10.2024	16.12.2024	30.08.2025	30.09.2025

Сокращения

РМЖ – рак молочной железы
CART-анализ – Classification and Regression Tree Analysis
Ki-67 – антиген, маркер пролиферации Kiel 67

ER – рецептор эстрадиола
PR – рецептор прогестерона
IgA1 – идиотипические антитела класса А
IgG2 – антиидиотипические антитела класса G

ORIGINAL RESEARCH
PATHOPHYSIOLOGY, IMMUNOLOGY

ASSOCIATIONS OF STEROID-SPECIFIC IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES WITH TUMOR CELL PROLIFERATION IN BREAST CANCER PATIENTS: CART ANALYSIS

ARTEM E. STUDENNIKOV¹, ELENA G. POLENOK¹ ✉, MIKHAIL V. KOSTYANKO²,
LYUDMILA A. GORDEEVA¹, STELLA A. MUN¹, VADIM N. ZAKHAROV³, ALEXANDER V. ANTONOV³, PAVEL V. BAYRAMOV³,
NATALIA E. VERZHBITSKAYA³, GLEB I. KOLPINSKIY⁴, ANDREY N. GLUSHKOV¹¹Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Leningradsky Prospect, 10, Kemerovo, 650065, Russia²Kemerovo State University, Krasnaya Street, 6, Kemerovo, 650000, Russia³Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Volgogradskaya Street, 17, Kemerovo, 650036, Russia⁴I.A. Kolpinsky Clinical Diagnostic Center, Oktyabrsky Prospekt, 53/1, Kemerovo, 650066, Russia

HIGHLIGHTS

The development of antibodies against the progesterone receptor appears to be a promising direction in optimizing adjuvant therapy for breast cancer, similar to the widely used antibodies against the epidermal growth factor receptor. A potential indication for the use of anti-progesterone receptor antibodies may be the absence or low serum levels of IgG₂-Pg in breast cancer patients.

Abstract

Aim. To study the associations between IgA and IgG autoantibodies against estradiol and progesterone (IgA₁-E2 and IgA₁-Pg; IgG₁-E2 and IgG₁-Pg) and the corresponding anti-idiotypic IgG autoantibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) with tumor Ki-67 expression in breast cancer patients. **Materials and Methods.** Idiotypic and anti-idiotypic antibodies specific to steroid hormones were studied in the sera of 1,115 postmenopausal women with breast cancer (stage I: 525 patients, stages II–IV: 590 patients) prior to treatment by enzyme-linked immunosorbent assay. Tumor Ki-67 expression was determined by an immunohistochemical staining. Associations were analyzed using CART (Classification and Regression Tree) analysis. **Results.** Among patients with stage II–IV breast cancer, six groups with distinct individual combinations of antibody levels (immunological phenotypes) were identified, each associated with Ki-67 expression in tumors. High levels of Ki-67-positive cells in tumors (> 20 %)

were found in: 1) 53.3 % patients with IgG₂-Pg ≤ 1.9 + IgA₁-Pg ≤ 2.2 + IgG₂-E2 ≤ 4.1; 2) 85.0 % patients with IgG₂-Pg ≤ 1.9 + IgA₁-Pg ≤ 2.2 + IgG₂-E2 > 4.1 (p = 0.011 vs 1 group); 3) 87.2 % patients with IgG₂-Pg ≤ 1.9 + IgA₁-Pg > 2.2; 4) 82.7 % patients with IgG₂-Pg > 1.9 + IgA₁-Pg < 0.7; 5) 58.5 % patients with IgG₂-Pg = 1.9–4.1 + IgA₁-Pg > 0.7 (p = 0.012 vs 4 group); 6) 39.7 % patients with IgG₂-Pg > 4.1 + IgA₁-Pg > 0.7 (p = 0.008 vs 5 group). An increased proportion of patients with Ki-67 > 20 % at stages II–IV compared with stage I (p < 0.001) was observed in groups 2, 3, 4, and 5. Suppression of tumor cell proliferation was seen in groups 1 and 6. **Conclusion.** Enzyme-linked immunosorbent assay measurements of IgG₂-Pg, IgA₁-Pg, and IgG₁-E2 may be useful for predicting tumor proliferative activity in stage I breast cancer patients during further disease progression.

Keywords: autoantibodies, estradiol, progesterone, Ki-67, breast cancer

Conflict of Interest. None declared.

Corresponding author:

Dr. Elena G. Polenok, Leningradsky Prospect, 10, Kemerovo, 650065, Russia, E-mail: egpolenok@mail.ru

© Artem E. Studennikov, et al.

Ethics Statement. The study was approved by the Local Ethical Committee of Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 72/2 dated 04.09.2024). Written informed consent was obtained from all participants before the study began.

Funding. Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task «project FWEZ-2024-0012».

Acknowledgements. The authors thank Academician L.I. Ivanova for support of the chosen direction of research, as well as the staff of the laboratory of immunochemistry of the Institute of Human Ecology of the Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry within the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, T.P. Anosov, M.P. Anosov, E.A. Gurov, A.V. Averyanov for technical support of this work.

For citation: Artem E. Studennikov, Elena G. Polenok, Mikhail V. Kostyanko, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Vadim N. Zakharov, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy, Andrey N. Glushkov. Associations of steroid-specific immunological phenotypes with tumor cell proliferation in breast cancer patients: CART analysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):100-109. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-100-109>

Received:

10.10.2024

Received in revised form:

16.12.2024

Accepted:

30.08.2025

Published:

30.09.2025

Введение

Иммуногистохимический анализ протеина Ki-67 широко используется для определения молекулярно-биологического подтипа опухоли у больных раком молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Экспрессия Ki-67 в 20 % и более злокачественных клеток считается признаком высокой пролиферативной активности опухоли и учитывается в выборе оптимальной схемы антинеопластической химио- и гормонотерапии [3, 4].

В связи с этим особый интерес представляет изучение внеклеточных факторов, влияющих на экспрессию Ki-67. В частности, в сыворотке крови больных РМЖ были обнаружены аутоантитела, специфичные к рецептору эстрадиола (ER), уровень которых позитивно коррелировал с количеством Ki-67 позитивных клеток в опухоли, и стимулирующие пролиферацию культивируемых *in vitro* раковых клеток молочной железы линии MCF-7 [5]. Более того, такие антитела угнетали антипролиферативное действие тамоксифена, известного антиэстрогенового средства в гормонотерапии РМЖ, в модельных экспериментах *in vitro* на клетках MCF-7 и *in vivo* на ксенографтах РМЖ человека у иммунодефицитных мышей линии SCID [6]. Однако эти авторы не учитывали очевидного действия на пролиферацию опухолевых клеток аутоантител против рецепторов прогестерона (PR) и участия в этих эффектах аутоантител против эстрадиола (E2) и прогестерона (Pg).

Мы исследовали ассоциации экспрессии Ki-67 в опухоли с аутоантителами класса А против эстрадиола (IgA₁-E2) и прогестерона (IgA₁-Pg), основываясь на их способности модулировать уровни указанных гормонов в сыворотке крови больных РМЖ [7], и с соответствующими антиидиотипическими аутоантителами класса G (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg), основываясь на их способности связываться с поверхностными стероидными рецепторами как с антигенами согласно известной теории Йерне об иммунологических сетях [8]. Выяснили, что аутоантитела против стероидных гормонов синергически стимулировали, а соответствующие антиидиотипические антитела синергически угнетали пролиферативную активность опухоли [9]. Однако при этом не учитывали вероятного влияния на эти эффекты аутоантител класса G против эстрадиола (IgG₁-E2) и прогестерона (IgG₁-Pg). Тем не менее, стало понятным, что в процессах иммуномодуляции прогрессии гормонозависимых опухолей принимают участие аутоантитела не

только разные по специфичности (к E2 и Pg, к ER и PR), но и по классу (А и G). Очевидно, что результирующий эффект такого широкого спектра антител зависит от индивидуальных особенностей образования каждого из них при том, что такие антитела потенциально способны не только связываться со стероидными гормонами и их рецепторами, но и взаимно усиливать или угнетать действия друг друга. Поэтому при изучении влияния сложных комбинаций внеклеточных факторов (в частности, иммунологических) на различные свойства опухоли необходимо использовать адекватные математические методы обработки результатов, например CART-анализ (Classification and Regression Tree Analysis), применяемый в онкологических исследованиях для решения подобных задач [10, 11].

Цель исследования

Выявить взаимосвязи аутоантител классов А и G против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg; IgG₁-E2 и IgG₁-Pg) и соответствующих антиидиотипических аутоантител класса G (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) с экспрессией в опухоли Ki-67 у больных РМЖ.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила сыворотка крови 1115 женщин в постменопаузе с впервые выявленной инвазивной карциномой молочной железы, поступивших на лечение в Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта, г. Кемерово. До обращения к врачу-онкологу они не получали противоопухолевой химио- и/или гормонотерапии. РМЖ I стадии диагностирован в 47,0 %; II стадии – в 38,6 %; III стадии – в 13,1 %; IV стадии – в 1,3 % случаев. Медиана возраста равнялась 65 годам с интерквартильным размахом 59–71 год.

Протеин Ki-67 в трепан-биоптатах опухоли определяли с помощью стандартного иммуногистохимического метода, используя кроличьи антитела против Ki-67 (30-9 клон CONFIPM, Ventana, США).

Забор крови осуществляли до начала лечения с письменного информированного согласия женщин на участие в научных исследованиях.

Неконкурентный иммуноферментный анализ исследуемых антител выполняли по ранее описанной методике [9], используя для определения IgA₁-E2, IgA₁-Pg, IgG₁-E2 и IgG₁-Pg адсо-

рбированные конъюгаты E2 и Pg с бычьим сывороточным альбумином в качестве антигена и козы антитела против IgA и IgG человека, меченные пероксидазой хрена (Invitrogen, США), в качестве проявляющего агента. Аналогично анализировали IgG₂-E2 и IgG₂-Pg с адсорбированными моноклональными антителами против E2 и Pg в коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва).

Для построения цифровых моделей ассоциаций исследованных сывороточных антител с уровнем Ki-67 положительных клеток в опухоли был использован алгоритм CART (Classification and Regression Trees), реализованный в статистическом пакете Statistica 13. Оптимальные значения гиперпараметров (максимальная глубина дерева, минимальное количество наблюдений в листе) были выбраны методом перекрестной валидации с целью минимизации ошибки классификации и предотвращения переобучения. Для интерпретации полученных моделей были построены деревья решений с помощью Statistica 13.

Результаты

В нашей предыдущей работе было показано, что больные РМЖ II–III–IV стадий не различались значимо ($p > 0,3$) по частоте обнаружения высоко пролиферирующих опухолей с экспрессией Ki-67 у 20 % злокачественных клеток и более [9]. В то же время доля больных с экспрессией Ki-67 $> 20\%$ у больных I стадии была значительно ниже ($p < 0,001$). Поэтому и в настоящем исследовании взаимосвязей иди-

отипических антител классов A и G и антиидиотипических антител класса G, специфичных к стероидным гормонам и их рецепторам, с уровнями Ki-67 изучали отдельно у больных I и II–IV стадией.

CART-анализ позволяет выявить среди большого количества факторов (в нашем случае среди шести: IgA₁-E2 и IgA₁-Pg, IgG₁-E2 и IgG₁-Pg, IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) только те, которые значимо взаимосвязаны с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток. На **рисунке 1** представлены результаты такого анализа у больных РМЖ I стадии. Выяснилось, что из 525 больных опухоли с низкой пролиферативной активностью (Ki-67 $\leq 20\%$) обнаруживались в 58,1%, а с высокой (Ki-67 $> 20\%$) – в 41,9 %. Единственными из исследованных антител, значимо ассоциированными с экспрессией этого маркера, оказались IgG₁-E2. При их низких уровнях в сыворотке крови ($\leq 17,3$) активно пролиферирующие опухоли выявились у 201 больных из 495, а при высоких ($> 17,3$) – у 19 из 30 (40,6 % vs 63,3 %, $p = 0,015$).

У 590 больных II–IV стадией большое количество Ki-67 положительных клеток в опухоли обнаружено в 61,7 % ($p < 0,001$ по сравнению с I стадией), и искомые ассоциации оказались значительно сложнее (**рисунок 2**). На первом этапе CART-анализа все больные были разделены по IgG₂-Pg: 173 пациентки с низкими уровнями этого антитела ($\leq 1,9$), у которых Ki-67 $> 20\%$ выявляли в 72,25 %, и 417 – с высокими уровнями ($> 1,9$), у которых Ki-67 $> 20\%$ выявили в 57,3 %. Различия между ними были статистически значимыми ($p < 0,001$).

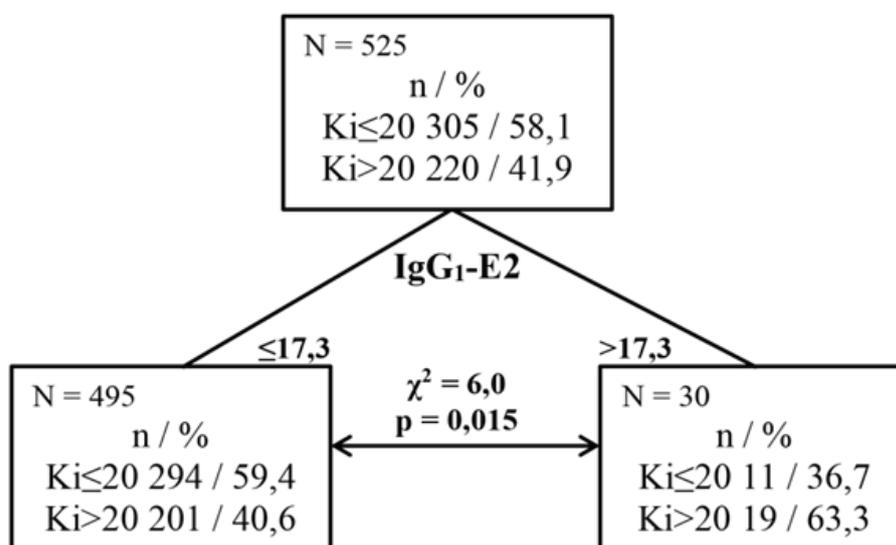
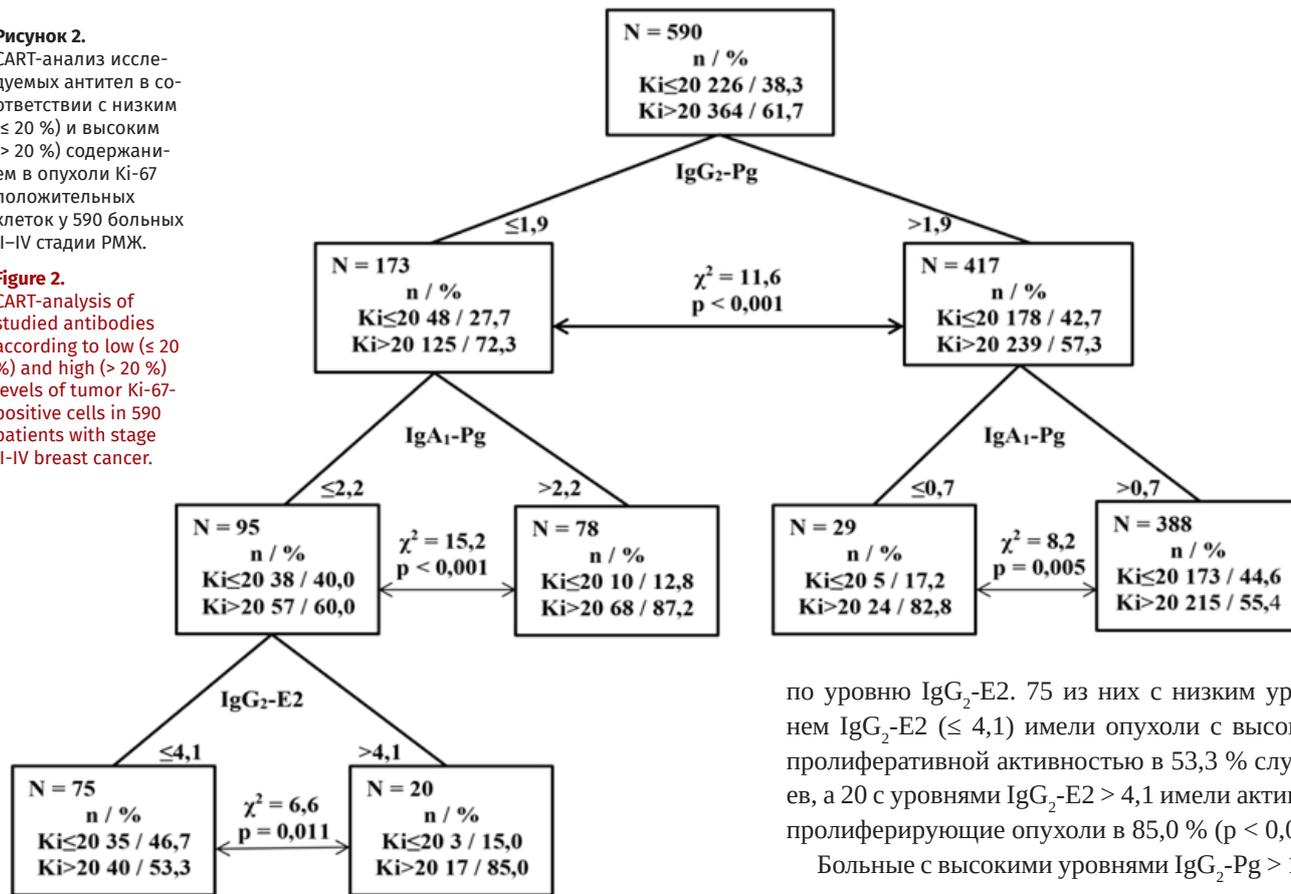


Рисунок 1. CART-анализ исследуемых антител в соответствии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у 525 больных I стадии РМЖ.

Figure 1. CART analysis of studied antibodies according to low ($\leq 20\%$) and high ($> 20\%$) levels of tumor Ki-67-positive cells in 525 patients with stage I breast cancer.

Рисунок 2. CART-анализ исследуемых антител в соответствии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у 590 больных II-IV стадии РМЖ.

Figure 2. CART-analysis of studied antibodies according to low ($\leq 20\%$) and high ($> 20\%$) levels of tumor Ki-67-positive cells in 590 patients with stage II-IV breast cancer.



Больные с низким уровнем IgG₂-Pg ($\leq 1,9$) в свою очередь были разделены по уровню IgA₁-Pg: с низким уровнем последнего ($\leq 2,2$), у 95 из которых активно пролиферирующие опухоли имели место в 60%, и у 78 с высоким уровнем этого антитела ($> 2,2$), у которых Ki-67 $> 20\%$ обнаруживали в 87,2%. Различия между ними также были высоко достоверными ($p < 0,001$).

Кроме того, 95 больных с низкими уровнями и IgG₂-Pg ($\leq 1,9$), и IgA₁-Pg ($\leq 2,2$) разделились

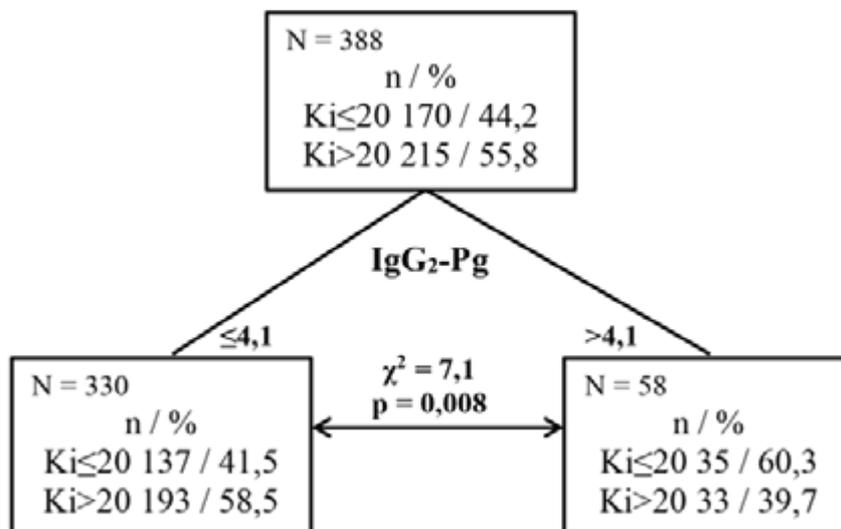
по уровню IgG₂-E2. 75 из них с низким уровнем IgG₂-E2 ($\leq 4,1$) имели опухоли с высокой пролиферативной активностью в 53,3% случаев, а 20 с уровнями IgG₂-E2 $> 4,1$ имели активно пролиферирующие опухоли в 85,0% ($p < 0,01$).

Больные с высокими уровнями IgG₂-Pg $> 1,9$, также разделились на две отдельные группы по уровням IgA₁-Pg. Низкий уровень IgA₁-Pg ($\leq 0,7$) обнаружен у 29 пациенток из 414, и опухоли с Ki-67 $> 20\%$ имелись в 82,8%. Высокий уровень IgA₁-Pg ($> 0,7$) выявлен у 388 больных, и опухоли с Ki-67 $> 20\%$ обнаруживали в 55,4% случаев ($p = 0,005$).

Поскольку последняя группа оказалась наиболее представительной у больных II-IV стадией (388 человек из 590), для нее выполнили CART-анализ отдельно (рисунок 3). В результате она разделилась на 330 случаев с уровнями

Рисунок 3. CART-анализ исследуемых антител в соответствии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у 388 больных II-IV стадии РМЖ с уровнем IgG2-Pg $> 1,9$ + IgA1-Pg $> 0,7$.

Figure 3. CART-analysis of studied antibodies according to low ($\leq 20\%$) and high ($> 20\%$) levels of tumor Ki-67-positive cells in 388 patients with stage II-IV breast cancer with IgG2-Pg $> 1,9$ + IgA1-Pg $> 0,7$ serum levels.



ми IgG₂-Pg в интервале 1,9–4,1, у которых опухоли с Ki-67 > 20 % выявляли в 58,5 % и на 58 случаев с уровнями IgG₂-Pg > 4,1, у которых опухоли с Ki-67 > 20 % обнаруживали в 39,7 % (p = 0,008).

Таким образом, больные II–IV стадией РМЖ в результате CART-анализа разделились на 6 отдельных подгрупп с уникальными комбинациями исследуемых антител (иммунологическими фенотипами). Из них только IgG₂-Pg, IgA₁-Pg и IgG₂-E2 оказались взаимосвязанными с экс-

прессией в опухоли Ki-67 при статистически незначительном участии в этих взаимосвязях остальных антител.

Для изучения предикторной роли указанных фенотипов выделили у больных с I стадией РМЖ такие же 6 подгрупп с такими же комбинациями антител, как и у больных РМЖ II–IV стадией, и сопоставили частоту обнаружения активно пролиферирующих опухолей у больных I и II–IV стадией с одним и тем же фенотипом (таблица 1).

Комбинации уровней антител по CART-анализу Combinations of antibody levels according to CART analysis	I стадия Stage I breast cancer n = 525			II–IV стадии Stage II–IV breast cancer n = 590			Δ Ki-67 >20%	P I–(II–IV)
	n / %	Ki-67 n / %		n / %	Ki-67 n / %			
		≤ 20%	>20%		≤ 20%	>20%		
1. IgG ₂ -Pg ≤1,9 + IgA ₁ -Pg ≤2,2 + IgG ₂ -E2 ≤4,1	18 / 3,4	9 / 50,0	9 / 50,0	75 / 12,7	35 / 46,7	40 / 53,3	+3,3	0,8
2. IgG ₂ -Pg ≤1,9 + IgA ₁ -Pg ≤2,2 3. + IgG ₂ -E2 >4,1	68 / 12,9	40 / 58,8	28 / 41,2	20 / 3,4	3 / 15,0	17 / 85,0	+43,8	<0,001
3. IgG ₂ -Pg ≤1,9 + IgA ₁ -Pg >2,2	67 / 12,8	40 / 59,7	27 / 40,3	78 / 13,2	10 / 12,8	68 / 87,2	+46,9	<0,001
4. IgG ₂ -Pg >1,9 + IgA ₁ -Pg <0,7	34 / 6,5	21 / 61,8	13 / 38,2	29 / 4,9	5 / 17,2	24 / 82,7	+44,5	<0,001
5. IgG ₂ -Pg >1,9 + IgA ₁ -Pg >0,7	338 / 64,4	194 / 57,4	144 / 42,6	388 / 65,8	173 / 44,6	215 / 55,4	+12,8	<0,001
5.1 IgG ₂ -Pg 1,9–4,1 + IgA ₁ -Pg >0,7	282 / 53,7	166 / 58,9	116 / 41,1	330 / 55,9	137 / 41,5	193 / 58,5	+17,4	<0,001
5.2 IgG ₂ -Pg >4,1 + IgA ₁ -Pg >0,7	56 / 10,7	28 / 50,0	28 / 50,0	58 / 9,8	35 / 60,3	23 / 39,7	-10,3	0,267
p ₁₋₂		0,502		0,011				
p ₄₋₅		0,624		0,005				
p _{5.1-5.2}		0,321		0,008				

Таблица 1. Число (n) и доля (%) больных РМЖ с низким (≤20%) и высоким (>20%) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток в зависимости от индивидуальных комбинаций уровней исследованных антител по CART-анализу.

Table 1. Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients with low (≤ 20 %) and high (> 20 %) levels of Ki-67-positive tumor cells depending on measured antibody levels according to CART analysis.

Прежде всего, выяснилось, что у всех 525 больных с I стадией РМЖ имеются представители каждого из фенотипов, выявленных у больных со II–IV стадиями РМЖ с помощью CART-анализа. Никаких других комбинаций у больных РМЖ на I стадии обнаружено не было. Различия в представительстве каждого из указанных фенотипов у больных с I и со II–IV стадией не превышали 10 %. Это послужило косвенным свидетельством того, что индивидуальный иммунологический фенотип, присутствующий больной в начале опухолевого роста, сохраняется при дальнейшей прогрессии опухоли. Подтверждением такого утверждения могло

быть наблюдение за уровнями исследуемых антител по мере развития заболевания вне какого-либо лечения. Однако это сделать невозможно, так как каждая пациентка в любом случае должна получать необходимую терапию независимо от целей подобных исследований.

Расчет разницы частоты обнаружения активно пролиферирующих опухолей у больных РМЖ I и II–IV стадией (Δ Ki-67 > 20 %) с одинаковым иммунологическим фенотипом показал следующее. Доля больных с Ki-67 > 20 % опухолями и комбинацией 1 (IgG₂-Pg ≤ 1,9 + IgA₁-Pg ≤ 2,2 + IgG₂-E2 ≤ 4,1) при II–IV стадиях увеличилась по сравнению с I стадией всего на 3,3 %.

У больных с комбинациями 2, 3 и 4 такое возрастание превышало 43 % и было статистически значимым ($p < 0,001$). У больных с комбинацией 5.1 (IgG_2 -Pg в интервале 1,9–4,1 + IgA_1 -Pg > 0,7) разница в частоте опухолей с Ki-67 > 20 % оказалась меньше (+17,4 %), но оставалась значимой ($p < 0,001$). А при IgG_2 -Pg > 4,1 + IgA_1 -Pg > 0,7 (комбинация 5.2) имело место снижение частоты Ki-67 > 20 % опухолей (-10,3 %), и разница между больными I и II–IV стадиями РМЖ была статистически недостоверной ($p = 0,267$).

Таким образом, отдельные комбинации исследуемых антител (2, 3 и 4) согласно CART-анализу можно рассматривать как предикторы стимуляции роста пролиферативной активности опухоли при прогрессии РМЖ (до 82,7 % и более при среднем уровне активно пролиферирующих опухолей у 41,9 % больных с I стадией и у 61,7 % больных со II–IV стадиями). При других комбинациях (1 и 5.1) такой выраженной стимуляции не наблюдалось (53,3 % и 58,5 % соответственно). А при комбинации 5.2 (IgG_2 -Pg > 4,1+ IgA_1 -Pg > 0,7) имело место торможение пролиферации опухоли (39,7 % Ki-67 > 20 % у больных со II–IV стадиями).

В связи с этим возникает вопрос, возможно ли торможение стимуляции пролиферативной активности опухоли путем повышения уровня тех антител, которые оказались взаимосвязанными с низкой частотой обнаружения опухолей с Ki-

67 > 20 % у больных со II–IV стадиями РМЖ по CART-анализу. Такими свойствами, очевидно, обладают антиидиотипические антитела IgG_2 -Pg в комбинациях 5.1 и 5.2 с уровнями > 1,9.

Для ответа на этот вопрос мы сравнили группу больных с низкими уровнями IgG_2 -Pg $\leq 1,9$ в сочетании с высокими уровнями IgG_2 -E2 > 4,1 (таблица 1, комбинация 2) и подгруппу с высокими уровнями IgG_2 -Pg > 1,9 в сочетании с высокими уровнями IgG_2 -E2 > 4,1, выделенную из наиболее представительной группы 5 по таблице 2. Результаты сравнения представлены в таблице 2. Оказалось, что у больных со II–IV стадиями РМЖ с высокими уровнями IgG_2 -Pg > 1,9 (комбинация 1.1) опухоли с Ki-67 > 20 % встречались реже, чем у больных с низким уровнем IgG_2 -Pg $\leq 1,9$ (комбинация 1), а у больных с еще более высокими уровнями IgG_2 -Pg > 4,1 (комбинация 1.2) эта разница была еще значительнее (55,6 % и 26,7 % VS 85,0 %, $p = 0,016$ и $p = 0,001$ соответственно). Поэтому и при сравнении больных II–IV стадией РМЖ с I стадией прирост частоты активно пролиферирующих опухолей при комбинации 1.1 оказалось равным +11,2, а при комбинации 1.2 эта частота далее снижалась (-15,4 %) против значительного возрастания (+43,8 %) при комбинации 1.

У больных со II–IV стадией РМЖ с комбинацией 3 по таблице 1 (IgG_2 -Pg < 1,9 + IgA_1 -Pg > 2,2) также часто обнаруживали активно про-

Таблица 2. Число (n) и доля (%) больных РМЖ с низким (≤ 20 %) и высоким (> 20 %) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток в зависимости от низких ($\leq 1,9$) и высоких (> 1,9) уровней IgG_2 -Pg.

Table 2. Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients with low (≤ 20 %) and high (> 20 %) levels of Ki-67-positive tumor cells depending on low (≤ 1.9) and high (> 1.9) IgG_2 -Pg levels.

Комбинации уровней антител Combinations of antibody levels	I стадия Stage I breast cancer n = 525			II–IV стадии Stage II–IV breast cancer n = 590			Δ Ki-67 >20 %	P I–(II–IV)
	n / %	Ki-67 n / %		n / %	Ki-67 n / %			
		≤ 20 %	>20 %		≤ 20 %	>20 %		
1. IgG_2 -Pg $\leq 1,9$ + IgA_1 -Pg $\leq 2,2$ + IgG_2 -E2 > 4,1	68 / 12,9	40 / 58,8	28 / 41,2	20 / 3,4	3 / 15,0	17 / 85,0	+43,8	< 0,001
0. 1.1 IgG_2 -Pg > 1,9 + IgA_1 -Pg $\leq 2,2$ 1. + IgG_2 -E2 > 4,1	72 / 13,7	40 / 55,6	32 / 44,2	81 / 13,7	36 / 44,4	45 / 55,6	+11,2	0,171
1.2 IgG_2 -Pg > 4,1 + IgA_1 -Pg $\leq 2,2$ + IgG_2 -E2 > 4,1	19 / 3,6	11 / 57,9	8 / 42,1	15 / 2,5	11 / 73,3	4 / 26,7	-15,4	0,350
$p_{1-1.1}$ $p_{1-1.2}$		0,697 0,993			0,016 <0,001		–	–
2. IgG_2 -Pg $\leq 1,9$ + IgA_1 -Pg > 2,2	67 / 12,8	40 / 59,7	27 / 40,3	78 / 13,2	10 / 12,8	68 / 87,2	+46,9	< 0,001
2.1 IgG_2 -Pg > 1,9 + IgA_1 -Pg > 2,2	129 / 24,6	74 / 57,4	55 / 42,6	176 / 29,8	77 / 43,8	99 / 56,2	+13,6	0,019
2.2 IgG_2 -Pg > 4,1 + IgA_1 -Pg > 2,2	25 / 4,8	12 / 48,0	13 / 52,0	30 / 5,1	15 / 50,0	15 / 50,0	-2,0	0,883
$p_{2-2.1}$ $p_{2-2.2}$		0,754 0,314			< 0,001 < 0,001		–	–

лиферирующие опухоли (87,2 %). В выделенных из группы 5 по **таблице 1** двух подгрупп с $IgG_2\text{-Pg} > 1,9$ и $IgG_2\text{-Pg} > 4,1$ указанная частота снижалась до 56,2 % ($p < 0,001$) и до 50,0 % ($p < 0,001$). При этом показатель $\Delta Ki\text{-}67 > 20$ % снижался с +46,9 % до +13,6 % ($p = 0,019$) и до 2,0 % ($p = 0,883$) соответственно (**таблица 2**).

Обсуждение

Для изучения влияния идиотипических антител против стероидных гормонов и соответствующих антиидиотипических антител на пролиферативную активность опухоли у больных РМЖ впервые был использован CART-анализ. Выявлены различия во взаимосвязях уровней указанных антител с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у больных с I и со II–IV стадиями РМЖ. У больных с I стадией такие взаимосвязи обнаружены только с $IgG_1\text{-E}2$. У больных со II–IV стадиями в регуляции пролиферации опухоли принимали участие только $IgG_2\text{-Pg}$, $IgA_1\text{-Pg}$ и $IgG_2\text{-E}2$.

По индивидуальным комбинациям высоких и низких уровней указанных антител в сыворотке крови среди больных РМЖ выделили отдельные иммунологические фенотипы, ассоциированные с низкой и высокой пролиферативной активностью опухоли. Так повышение уровней $IgG_2\text{-E}2$ в комбинации с низкими уровнями $IgG_2\text{-Pg}$ и $IgA_1\text{-Pg}$ доля больных с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток более 20 % значительно возрастала по сравнению с больными, у которых уровни всех 3 этих антител были низкие. Это подтверждает ранее полученные данные о стимулирующем действии антител против ER на пролиферацию РМЖ [5] с уточнением, что данный эффект проявляется только в отсутствии антител против Pg и PR.

Подтверждены и ранее полученные нами результаты о тормозящем пролиферацию РМЖ действию одновременно повышенных уровней $IgG_2\text{-Pg}$ и $IgG_2\text{-E}2$ [9] с уточнением, что такой эффект появляется при низких уровнях $IgA_1\text{-Pg}$.

Представительство (частота обнаружения) каждого из выявленных у больных со II–IV стадиями РМЖ иммунологических фенотипов не отличалось значимо от их представительства у больных I стадией. Это явилось достаточным основанием утверждать, что обнаруженные иммунологические фенотипы в начале заболевания не изменяются в процессе роста опухоли. Поэтому по индивидуальной комбинации уровней $IgG_2\text{-Pg}$, $IgA_1\text{-Pg}$ и $IgG_2\text{-E}2$ у больных

РМЖ на I стадии можно судить о стимуляции или торможении пролиферации опухоли при ее дальнейшем росте. Такая предикторная роль иммунологических фенотипов может быть полезной в выборе эффективной схемы химио- и гормонотерапии больных РМЖ.

Особое внимание заслуживает обнаруженный нами выраженный анти пролиферативный эффект $IgG_2\text{-Pg}$, проявляющийся при его высоких уровнях в сыворотке крови. Согласно классической теории Йерне об иммунологических сетях [8] антиидиотипические антитела несут в себе так называемый внутренний иммунологический образ исходного антигена, в данном случае Pg. Поэтому обнаруженные нами аутоантитела $IgG_2\text{-Pg}$ способны связываться с PR на поверхности клеток и в достаточном их количестве тормозить пролиферацию. На этом основании авторы считают целесообразным исследовать возможность использования антител против PR в комплексе адъювантной терапии РМЖ по аналогии с рекомбинантными моноклональными антителами против рецептора эпидермального фактора роста [12].

Заключение

Возрастание количества пролиферирующих клеток в опухоли у больных РМЖ на II–IV стадиях по сравнению с I стадией имело место у пациентов с высокими уровнями $IgG_2\text{-E}2$ в комбинации с низкими уровнями $IgG_2\text{-Pg}$, и у пациенток с низкими уровнями $IgG_2\text{-Pg}$ в комбинации с высокими уровнями $IgA_1\text{-Pg}$. Такое возрастание было незначительным или количество пролиферирующих клеток снижалось у больных с высокими уровнями $IgG_2\text{-Pg}$. Поэтому иммуноанализ исследованных антител рекомендуется для определения прогноза скорости роста опухоли у больных РМЖ.

Исследование стероид-специфических иммунологических фенотипов по описанной методике позволит выявить неизвестные ранее внеклеточные механизмы прогрессии гормонозависимых опухолей у человека.

Поскольку антиидиотипические аутоантитела $IgG_2\text{-Pg}$ проявляли антипролиферативное действие, создание искусственных антител против PR представляется перспективным направлением в оптимизации комплексной адъювантной терапии РМЖ по аналогии с известными широко используемыми в онкологической практике антителами против рецептора эпидермального фактора роста. Показанием для применения антител против PR могло бы послужить отсутствие или низкие уровни $IgG_2\text{-Pg}$ в сыворотке крови больных РМЖ.

Вклад авторов

- А.Е. Студеников:** сбор данных, анализ полученных данных.
- Е.Г. Поленок:** сбор и анализ данных, выполнение исследований.
- М.В. Костянко:** анализ данных, выполнение исследований.
- Л.А. Гордеева:** статистический анализ данных.
- С.А. Мун:** статистический анализ данных.
- В.Н. Захаров:** анализ и обсуждение результатов работы.
- А.В. Антонов:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- П.В. Байрамов:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- Н.Е. Верзбицкая:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- Г.И. Колпинский:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- А.Н. Глушков:** обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи.
- Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

- Artem E. Studennikov:** collected the data; performed the data analysis.
- Elena G. Polenok:** collected the data; performed the data analysis.
- Mikhail V. Kostyanko:** collected the data; performed the data analysis.
- Lyudmila A. Gordeeva:** performed the data analysis.
- Stella A. Mun:** performed the data analysis.
- Vadim N. Zakharov:** collected the data; performed the data analysis.
- Alexander V. Antonov:** collected the data; performed the data analysis.
- Pavel V. Bayramov:** collected the data; performed the data analysis.
- Natalia E. Verzhbitskaya:** collected the data; performed the data analysis.
- Gleb I. Kolpinskiy:** collected the data; performed the data analysis.
- Andrey N. Glushkov:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.
- All authors approved the final version of the article.

Литература :

- Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021;113(7):808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
- Kreipe H., Harbeck N., Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2022;14:1–10. <https://doi.org/10.1177/17588359221122725>
- Zhang A., Wang X., Fan C., Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:687244. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.687244>
- Hacking S.M., Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J. Clin. Transl. Pathol.* 2022;2(2):53–56. <https://doi.org/10.14218/jctp.2022.00012>
- Maselli A., Capoccia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., et al. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1074375. <http://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
- Maselli A., Parlato S., Puglisi R., Raggi C., Spada M., Macchia D., et al. Autoantibodies Specific to ER α are Involved in Tamoxifen Resistance in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cells*. 2019;8(7):750. <https://doi.org/10.3390/cells8070750>
- Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., et al. Influence of autoantibodies to estradiol and progesterone on the blood serum hormones concentrations in postmenopausal healthy women and breast cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Biol.* 2022;7(2):115–120. <https://doi.org/10.31557/APJCB.2022.7.2.115>
- Jerne N.K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev.* 1984;79:5–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1984.tb00484.x>
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Верзбицкая Н.Е., Антонов А.В. и др. Антитела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(3):7–85. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85>
- Spurgeon S.E., Hsieh Y.C., Rivadineria 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;175(3 Pt 1):918–922. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00353-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00353-8)
- 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;153(3):689–698. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3561-6>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet. Oncol.* 2021;22(8):1139–1150. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)

References:

- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
- Kreipe H, Harbeck N, Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:1–10. <https://doi.org/10.1177/17588359221122725>
- Zhang A, Wang X, Fan C, Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:687244. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.687244>
- Hacking SM, Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J Clin Transl Pathol.* 2022;2(2):53–56. <https://doi.org/10.14218/jctp.2022.00012>
- Maselli A, Capoccia S, Pugliese P, Raggi C, Cirulli F, Fabi A, et al. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1074375. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
- Maselli A, Parlato S, Puglisi R, Raggi C, Spada M, Macchia D, et al. Autoantibodies Specific to ER α are Involved in Tamoxifen Resistance in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cells*. 2019;8(7):750. <https://doi.org/10.3390/cells8070750>
- Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, et al. Influence of autoantibodies to estradiol and progesterone on the blood serum hormones concentrations in postmenopausal healthy women and breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Biol.* 2022;7(2):115–120. <https://doi.org/10.31557/APJCB.2022.7.2.115>
- Jerne NK. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol Rev.* 1984;79:5–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1984.tb00484.x>
- Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Bayramov PV, Verzhbitskaya NE, Antonov AV, et al. Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients. *Siberian journal of oncology*. 2024;23(3):73–85 (In Russ). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85>
- Spurgeon SE, Hsieh YC, Rivadineria A, Beer TM, Mori M, Garzotto M. Classification and regression tree analysis for the prediction of aggressive prostate cancer on biopsy. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):918–922. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00353-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00353-8)
- Kong AL, Pezzin LE, Nattinger AB. Identifying patterns of breast cancer care provided at high-volume hospitals: a classification and regression tree analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(3):689–698. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3561-6>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139–1150. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)

Сведения об авторах

Студенников Артем Евгеньевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»
ORCID: 0000-0002-6623-8818

Поленок Елена Геннадьевна ✉, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»
ORCID: 0000-0002-9368-2340

Костянню Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры фундаментальной и прикладной химии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет»
ORCID: 0000-0003-0053-1752

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»
ORCID: 0000-0001-5870-7584

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»
ORCID: 0000-0002-5530-3469

Захаров Вадим Николаевич, кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»
ORCID: 0009-0003-1731-1534

Антонов Александр Витальевич, заведующий отделением опухолей молочной железы государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»
ORCID: 0000-0003-0802-9759

Байрамов Павел Валерьевич, заведующий патологоанатомическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»
ORCID: 0000-0002-4649-5892

Верзбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»
ORCID: 0000-0003-3860-825X

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского»
ORCID: 0000-0002-5526-2687

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»
ORCID: 0000-0002-8560-6719

Authors

Dr. Artem E. Studennikov, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Biotechnology, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-6623-8818

Dr. Elena G. Polenok ✉, MD, Cand. Sci. (Pharmacy), Leading Researcher, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-9368-2340

Mr. Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Fundamental and Applied Chemistry, Kemerovo State University.
ORCID: 0000-0003-0053-1752

Dr. Lyudmila A. Gordeeva, Cand. Sci. (Biology) Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0001-5870-7584

Dr. Stella A. Mun, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-5530-3469

Dr. Vadim N. Zakharov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Chief Executive Officer, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.
ORCID: 0009-0003-1731-1534

Dr. Alexander V. Antonov, MD, Chief of the Breast Cancer Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.
ORCID: 0000-0003-0802-9759

Dr. Pavel V. Bayramov, MD, Chief of Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.
ORCID: 0000-0002-4649-5892

Dr. Natalia E. Verzhbitskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine), Pathologist, Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.
ORCID: 0000-0003-3860-825X

Prof. Gleb I. Kolpinskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Medical Officer I.A. Kolpinsky Clinical Diagnostic Center.
ORCID: 0000-0002-5526-2687

Prof. Andrey N. Glushkov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: 0000-0002-8560-6719