

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.19-006.6:615.357

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-1-25-36>

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГЛУШКОВ А. Н.¹, ПОЛЕНКО Е. Г.¹✉, АНОСОВА Т. П.¹, АНОСОВ М. П.¹, ГОРДЕЕВА Л. А.¹,
МУН С. А.¹, КОСТЯНКО М. В.², СТУДЕННИКОВ А. Е.¹, ЕЛИСЕЙКИН А. М.¹, ЗАХАРОВ В. Н.³,
АНТОНОВ А. В.³, БАЙРАМОВ П. В.³, ВЕРЖБИЦКАЯ Н. Е.³, КОЛПИНСКИЙ Г. И.^{4,5}¹Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты Сибирского отделения Российской академии наук,
пр-т Ленинградский, д. 10, г. Кемерово, 650065, Россия²Кемеровский государственный университет, ул. Красная, д. 6, г. Кемерово, 650000, Россия³Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта, ул. Волгоградская, д. 35, г. Кемерово, 650036, Россия⁴Кемеровский государственный медицинский университет, ул. Ворошилова, д. 22А, г. Кемерово, 650056, Россия⁵Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского, пр-т Октябрьский, д. 53/1,
г. Кемерово, 650066, Россия

Основные положения

Исследовали взаимосвязи метастазирования рака молочной железы с содержанием в сыворотке крови стероидных гормонов и антител, специфичных к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену с помощью CART-анализа. Выяснили, что антиидиотипические антитела к прогестерону способны угнетать, а антитела против бензо[а]пирена стимулировать метастазирование.

Резюме

Цель. Определить участие эстрадиола и прогестерона (Е2 и Рг), гормон-специфических идиотипических и антиидиотипических антител, а также антител против бензо[а]пирена (Вр) в регуляции метастазирования опухолей у больных раком молочной железы (РМЖ). **Материалы и методы.** Обследовали 475 больных II стадии РМЖ до начала лечения (254 – без метастазов в лимфоузлы, 221 – с метастазами). Содержание в сыворотке крови Е2 и Рг исследовали с помощью тест-систем «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) до начала лечения. Содержание идиотипических IgA₁ и IgG, антител против Е2, Рг и Вр, а также антиидиотипических IgG₂ антител к Е2 и Рг исследовали с помощью иммуноферментного метода. CART-анализ использовали в статистической обработке результатов. **Результаты.** Обнаружены корреляции уровней IgA₁-Вр с IgA₁-Е2 и IgA₁-Рг ($r_s = 0,71$ и $r_s = 0,60$; $p < 0,01$), IgG₁-Вр с IgG₁-Е2 и IgG₁-Рг ($r_s = 0,75$ и $r_s = 0,69$; $p < 0,01$). Содержание Е2 и Рг не коррелировало с исследуемыми

антителами. Выделены группы больных с определенными индивидуальными комбинациями IgG₂-Рг + IgA₁-Вр, статистически значимо взаимосвязанными с наличием метастазов. У 51 пациентки (группа 1.1) с низкими уровнями IgG₂-Рг $\leq 2,19$ у.е. + IgA₁-Вр $\leq 2,21$ у.е. метастазы выявлялись реже, чем у 137 (группа 1.2) с IgG₂-Рг $\leq 2,19$ у.е. в комбинации с IgA₁-Вр $> 2,21$ у.е. (21,6 % vs 46,0 %; $p = 0,004$). У 15 больных (группа 2.1) с уровнями IgG₂-Рг = 2,19–3,6 у.е. в комбинации с низкими уровнями IgA₁-Вр $\leq 1,41$ у.е. метастазы обнаруживались чаще, чем у 199 (группа 2.2) с такими же уровнями IgG₂-Рг в комбинации с высокими уровнями IgA₁-Вр $> 1,41$ у.е. (86,7 % vs 53,3 %; $p = 0,026$). У 73 больных (группа 3) с высокими уровнями IgG₂-Рг $> 3,6$ у.е. метастазы выявлялись в 38,4 %, реже, чем в группах 2.1 ($p = 0,002$) и 2.2 ($p = 0,04$). **Заключение.** IgG₂-Рг способны угнетать, а IgA₁-Вр – стимулировать метастазирование опухолей у больных II стадии РМЖ в определенных индивидуальных комбинациях друг с другом. **Ключевые слова:** рак молочной железы, эстрадиол, прогестерон, бензо[а]пирен, антитела

Корреспонденцию адресовать:

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

© Глушков А.Н. и др.

Соответствие принципам этики. Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (протокол № 97/1 от 20.03.2025 г.).**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование.** Работа выполнена по государственному заданию Министерства науки и образования Российской Федерации (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 Гурова Е.А., Аверьянова А.В. за техническую поддержку настоящей работы.**Для цитирования:** Глушков А. Н., Поленок Е. Г., Аносова Т. П., Аносов М. П., Гордеева Л. А., Мун С. А., Костянко М. В., Студенников А. Е., Елисейкин А. М., Захаров В. Н., Антонов А. В., Байрамов П. В., Вержбицкая Н. Е., Колпинский Г. И. Иммуно-гормональная регуляция метастазирования опухоли у больных раком молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2026;11(1):25-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-1-25-36>**Поступила:**

30.06.2025

Поступила после доработки:

10.07.2025

Принята в печать:

27.02.2026

Дата печати:

31.03.2026

Сокращения

РМЖ – рак молочной железы

Вр – бензо[а]пирен

ER – эстрогеновые рецепторы

PR – прогестероновые рецепторы

Е2 – эстрадиол

IgA₁-Вр – аутоантитела класса А,

специфичные к бензо[а]пирену

IgA₁-Е2 – аутоантитела класса А,

специфичные к эстрадиолу

IgA₁-Рг – аутоантитела класса А,

специфичные к прогестерону

IgG₁-Вр – аутоантитела класса G,

специфичные к бензо[а]пирену

IgG₁-Е2 – аутоантитела класса G,

специфичные к эстрадиолу

IgG₁-Рг – аутоантитела класса G,

специфичные к прогестерону

IgG₂-Е2 – антиидиотипические аутоантитела

класса G, специфичные к эстрадиолу

IgG₂-Рг – антиидиотипические аутоантитела

класса G, специфичные к прогестерону

Ki67 – маркер пролиферативной активности

опухолевой клетки

HER-2 – рецептор эпидермального фактора

роста

Рг – прогестерон

ORIGINAL RESEARCH
PATHOPHYSIOLOGY

IMMUNO-HORMONAL REGULATION OF TUMOR METASTASIS IN BREAST CANCER PATIENTS

ANDREY N. GLUSHKOV¹, ELENA G. POLENOK¹✉, TATIANA P. ANOSOVA¹, MIKHAIL P. ANOSOV¹, LYUDMILA A. GORDEEVA¹, STELLA A. MUN¹, MIKHAIL V. KOSTYANKO², ARTEM E. STUDENNIKOV¹, ELISEIKIN A.M.¹, VADIM N. ZAKHAROV³, ALEXANDER V. ANTONOV³, PAVEL V. BAYRAMOV³, NATALIA E. VERZHBITSKAYA³, GLEB I. KOLPINSKY^{4,5}

¹Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Leningradsky Prospect, 10, Kemerovo, 650065, Russia

²Kemerovo State University, Krasnaya Street, 6, Kemerovo, 650000, Russia

³Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Volgogradskaya Street, 17, Kemerovo, 650036, Russia

⁴Kemerovo State Medical University, Voroshilova Street, 22a, Kemerovo, 650056, Russia

⁵Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Oktyabrsky Prospekt, 53/1, Kemerovo, 650066, Russia

HIGHLIGHTS

Associations of breast cancer metastasis in II stage patients with blood serum hormones and antibodies to estradiol, progesterone and benzo[a]pyrene were studied using CART-analysis. It was revealed that antiidiotypic antibodies to progesterone may inhibit, but antibodies against benzo[a]pyrene may stimulate the tumor metastasis.

Abstract

Aim. To determine the participation of estradiol and progesterone (E2 and Pg), hormone-specific idiotypic and antiidiotypic antibodies and antibodies against benzo[a]pyrene (Bp) in the regulation of tumor metastasis in breast cancer patients (BCP). **Materials and Methods.** There were studied 475 BCP II stage (254 – without metastases and 221 – with metastases). Test-systems “ImmunoEA-Estradiol” and “ImmunoEA-Pg” (Immunotech, Moscow) were performed for blood serum E2 and Pg concentration analysis before anti-tumor treatment. Enzyme-linked immunosorbent assay was used for study of IgA₁ and IgG₁ antibodies against E2, Pg and Bp and antiidiotypic antibodies (IgG₂). Associations of these serum factors with tumor metastasis were studied by CART-analysis. **Results.** There were revealed the correlation of IgA₁-Bp with IgA₁-E2 and IgA₁-Pg ($r_s = 0.71$ and $r_s = 0.60$; $p < 0.01$), IgG₁-Bp with IgG₁-E2 and IgG₁-Pg ($r_s = 0.75$ and $r_s = 0.69$; $p < 0.01$). Concentration of E2 and Pg

were no correlated with studied idiotypic and antiidiotypic antibodies levels. There was revealed 5 groups of BCP with definite personal IgG₂-Pg + IgA₁-Bp combinations associated with metastases significantly. Metastatic tumors were revealed in 51 BCP (group 1.1) with low levels of IgG₂-Pg ≤ 2.19 cu + IgA₁-Bp ≤ 2.21 cu rarely than in 137 BCP (group 2) with IgG₂-Pg ≤ 2.19 cu + IgA₁-Bp > 2.21 cu (21.6% vs 46.0%; $p = 0,004$). Metastasis were detected in 15 BCP (group 2.1) with IgG₂-Pg 2.19–3.6 cu + IgA₁-Bp levels ≤ 1.41 cu frequently than in 199 (group 2.2) with IgG₂-Pg 2.19– 3.6 cu + IgA₁-Bp > 1.41 cu (86.7 vs 53.3; $p = 0,026$). Metastases were found in 73 BCP (group 3) with high IgG₂-Pg > 3.6 cu rarely (38.4%), vs groups 2.1 ($p = 0.002$) and group 2.2 ($p = 0.04$). **Conclusion.** IgG₂-Pg may inhibit whereas IgA₁-Bp may stimulate the tumor metastasis in BCP II stage with definite personal combinations.

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

Corresponding author:

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

© Andrey N. Glushkov, et al.

Ethics statements. The study approved by Ethics Committee of Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS (protocol No. 97/1 dated March, 2025).

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation (project FWEZ-2024-0012).

Acknowledgments. The authors thank Academician L.I. Ivanova for support of the chosen direction of research, as well as employees of the immunochemistry laboratory of the Institute of Human Ecology E.A. Gurov and A.V. Averyanov for technical support of this work.

For citation: Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Tatiana P. Anosova, Mikhail P. Anosov, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Mikhail V. Kostyanko, Artem E. Studennikov, Eliseikin A.M., Vadim N. Zakharov, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinsky. Immuno-hormonal regulation of tumor metastasis in breast cancer patients. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2026;11(1):25-36. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-1-25-36>

Received:
30.06.2025

Received in revised form:
10.07.2025

Accepted:
27.02.2026

Published:
31.03.2026

Введение

Обнаружение метастазов является обязательным в диагностике рака молочной железы (РМЖ), наряду с определением молекулярно-биологических маркеров в опухоли: рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER и PR), протеина Ki67, рецепторов эпидермального фактора роста (HER-2) для выбора персонализированной тактики лечения [1–6]. В связи с этим особое значение имеет изучение внеклеточных гуморальных факторов, участвующих в патогенезе метастазирования. В частности, обнаружена сопряженность цитокинового профиля супернатанта РМЖ с наличием метастазов и пролиферативной активностью опухоли [7, 8], ассоциации IL6 плазмы крови с экспрессией в опухоли HER-2 и Ki67 [9] и участие эстрадиола и прогестерона (E2 и Pg) в регуляции иммунных реакций [10–12].

С другой стороны, экспериментально доказаны гормон-регулирующие способности антител против стероидных гормонов [13, 14], а также внегеномные эффекты антител против стероидных рецепторов на клетки-мишени [15, 16] и антиидиотипических антител против гормон-связывающих активных центров моноклональных антител, специфичных к E2 [17]. Кроме того, в иммунорегуляции прогрессии злокачественных опухолей, по-видимому, принимают участие антитела против химических канцерогенов, в частности, против бензо[а]пирена (Bp), способные модифицировать его перераспределение по органам и тканям [18].

Ранее в отдельных обособленных исследованиях были показаны взаимосвязи антител против Bp, E2 и Pg, а также антиидиотипических антител, специфичных к активным центрам моноклональных антител против E2 и Pg с возникновением РМЖ, динамикой пролиферативной активности и изменениями рецепторного статуса опухоли в процессе ее роста [19, 21]. Однако комбинированное участие в регуляции метастазирования опухоли всех потенциально действующих факторов, одновременно присутствующих в сыворотке крови больных РМЖ (гормонов, антител против Bp, E2 и Pg, антиидиотипических антител, способных к связыванию с мембранными ER и PR), не было изучено.

Цель исследования

Определить участие E2 и Pg, специфичных к ним идиотипических и соответствующих анти-

идиотипических антител, а также антител против Bp в регуляции метастазирования опухоли у больных РМЖ.

Материалы и методы

В настоящей работе обследовали 475 женщин в постменопаузе с установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа» II стадии ($T_2N_{0-1}M_0$). Все женщины впервые обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта г. Кемерово. Медиана возраста составила 65 лет (интерквартильный размах 59–71 год).

Маркер пролиферативной активности опухолевых клеток Ki67 определяли стандартным иммуногистохимическим методом в трепан-биоптатах, используя кроличьи антитела против Ki67 (клон 30-9 CONFIRM, Ventana, США).

Забор венозной крови у женщин осуществляли до начала лечения и с письменного информированного согласия всех женщин на участие в данном исследовании. При этом руководствовались этическими принципами Хельсинской декларации (2013 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.).

Идиотипические антитела классов А и G, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA₁-Bp, IgA₁-E2, IgA₁-Pg, IgG₁-Bp, IgG₁-E2, IgG₁-Pg), определяли в сыворотке крови методом неконкурентного иммуноферментного анализа согласно методике [21]. В качестве антигенов для сенсibilизации иммунологических планшетов использовали конъюгаты Bp, E2 или Pg с бычьим сывороточным альбумином. Идиотипические антитела, реагирующие с иммобилизованными антигенами, выявляли с помощью меченных пероксидазой хрена козьих антител против IgA или IgG человека (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 [1] с учетом фонового связывания с белком-носителем.

Антиидиотипические антитела класса G, специфичные к E2 и Pg (IgG₂-E2, IgG₂-Pg), определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) с имму-

билизированными на пластике моноклональными антителами против E2 или Pg согласно методике [21]. Связавшиеся с иммобилизованными моноклональными антителами IgG₂-E2 и IgG₂-Pg выявляли с помощью меченных пероксидазой хрена козьих антител против IgG человека (Invitrogen, США) в разведении 1/30000. Уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg выражали в условных единицах (у.е.) и рассчитывали по формуле [21] с учетом фонового связывания меченных пероксидазой хрена козьих антител против IgG человека с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 или Pg без добавления сыворотки крови.

Концентрацию стероидных гормонов (E2, Pg) в сыворотке крови женщин определяли с помощью наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции.

Все полученные данные были обработаны с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA). Для оценки типа распределения полученных показателей использовали W-критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение полученных показателей носило ненормальный характер, различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Взаимосвязь между исследуемыми показателями оценивали с помощью ранговой корреляции по Спирмену. 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 с метастазами (Met+) и без них (Met-). Для построения циф-

ровых моделей ассоциаций исследованных антител и гормонов с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах 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

Сначала исследовали взаимосвязи уровней исследуемых гормонов и антител в сыворотке крови больных РМЖ II стадии между собой. Результаты корреляционного анализа представлены в **таблице 1**. Не обнаружили искомым взаимосвязей между концентрациями E2 и Pg ($r_s = 0,01$), а также между содержанием этих гормонов и уровнями всех исследуемых антител ($r_s < 0,09$). Статистически значимые корреляции ($p < 0,01$) средней силы выявлены между уровнями IgA₁-Bp и IgA₁-E2 ($r_s = 0,71$) и IgA₁-Pg ($r_s = 0,60$); между уровнями IgG₁-Bp и IgG₁-E2 ($r_s = 0,75$) и IgG₁-Pg ($r_s = 0,69$), а также между уровнями IgG₁-E2 и IgG₁-Pg ($r_s = 0,76$). Слабые ($r_s = 0,32$), но статистически достоверные корреляционные связи проявились между уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg, с одной стороны, и IgG₁-E2 и IgG₁-Pg, с другой стороны.

Не было обнаружено взаимосвязей уровней IgG₂-E2 с IgG₂-Pg ($r_s = 0,2$), как и уровней этих антиидиотипических антител с соответствующими идиотипическими антителами ($r_s < 0,05$) и с гормонами ($r_s < 0,09$).

Таблица 1.
Корреляции (r) между уровнями исследуемых гормонов и антител в сыворотке крови больных РМЖ II стадии

Гормоны, Антитела Hormones, Antibodies	E2	Pg	IgA ₁ -Bp	IgG ₁ -Bp	IgA ₁ -E2	IgG ₁ -E2	IgA ₁ -Pg	IgG ₁ -Pg	IgG ₂ -E2	IgG ₂ -Pg
E2	-	0,01	-0,09	-0,12	0,04	-0,02	0,03	0,01	-0,10	-0,07
Pg	0,01	-	0,03	0,03	-0,01	-0,01	0,04	0,05	0,09	-0,01
IgA ₁ -Bp	-0,09	0,03	-	0,27	0,71*	0,21	0,60*	0,22	0,03	-0,04
IgG ₁ -Bp	-0,12	0,03	0,27	-	0,20	0,75*	0,12	0,69*	0,10	-0,01
IgA ₁ -E2	0,04	-0,01	0,71*	0,20	-	0,32*	0,70*	0,32*	-0,03	-0,06
IgG ₁ -E2	-0,02	-0,01	0,21	0,75*	0,32*	-	0,22	0,76*	0,01	0,03
IgA ₁ -Pg	0,03	0,04	0,60*	0,12	0,70*	0,22	-	0,32*	-0,04	0,02
IgG ₁ -Pg	0,01	0,05	0,22	0,69*	0,32*	0,76*	0,32	-	0,05	0,05
IgG ₂ -E2	-0,10	0,09	0,03	0,10	-0,03	0,01	-0,04	0,05	-	0,20
IgG ₂ -Pg	-0,07	-0,01	-0,04	-0,01	-0,06	0,03	0,02	0,05	0,20	-

Примечание: * $p < 0,01$

Note: * $p < 0.01$

Table 1.
Correlations (r) between the levels of the studied hormones and antibodies in the blood serum of BCP II stage

Гормоны, Антитела Hormones, Antibodies	РМЖ II стадия BCP II stage (N = 475)			
	Met - Met -	Met + Met +	Ki67 ≤ 20 %	Ki67 >20 %
	n / %	n / %	n / %	n / %
1.1 E2 ≤ 200	150 / 54,3	126 / 45,7	116 / 42,0	160 / 58,0
1.2 E2 > 200	104 / 52,3	95 / 47,7	75 / 36,7	124 / 62,3
2.2 Pg ≤ 800	146 / 56,2	114 / 43,8	95 / 36,5	165 / 63,5
2.2 Pg > 800	108 / 50,2	107 / 49,8	96 / 44,7	119 / 55,3
3.1 IgA ₁ -E2 ≤ 3	136 / 53,1	120 / 46,9	109 / 42,6	147 / 57,4
3.2 IgA ₁ -E2 > 3	118 / 53,9	101 / 46,1	82 / 37,4	137 / 62,6
4.1 IgG ₁ -E2 ≤ 8	123 / 53,7	106 / 46,3	90 / 39,3	139 / 60,7
4.2 IgG ₁ -E2 > 8	131 / 53,3	115 / 46,7	101 / 41,1	145 / 58,9
5.1 IgA ₁ -Pg ≤ 2	140 / 55,6	112 / 44,4	103 / 40,9	149 / 59,1
5.2 IgA ₁ -Pg > 2	114 / 51,1	109 / 48,9	88 / 39,5	135 / 60,5
6.1 IgG ₁ -Pg ≤ 5	140 / 56,2	109 / 43,8	107 / 43,0	142 / 57,0
6.2 IgG ₁ -Pg > 5	114 / 50,4	112 / 49,6	84 / 37,2	142 / 62,8
7.1 IgG ₂ -E2 ≤ 4	133 / 55,2	108 / 44,8	92 / 38,2	149 / 61,8
7.2 IgG ₂ -E2 > 4	121 / 51,7	113 / 48,3	99 / 42,3	135 / 57,7
8.1 IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	135 / 57,2	101 / 42,8	83 / 35,2	153 / 64,8*
8.2 IgG ₂ -Pg > 2,5	119 / 49,8	120 / 50,2	108 / 45,2	131 / 54,8
9.1 IgA ₁ -Bp ≤ 3	109 / 55,6	87 / 44,4	88 / 44,9	108 / 55,1
9.2 IgA ₁ -Bp > 3	145 / 52,0	134 / 48,0	103 / 36,9	176 / 63,1
10.1 IgG ₁ -Bp ≤ 11	141 / 53,8	121 / 46,2	110 / 42,0	152 / 58,0
10.2 IgA ₁ -Bp > 11	113 / 53,1	100 / 46,9	81 / 38,0	132 / 62,0

Примечание: *p<0,033

Note: *p < 0.033

Искомые взаимосвязи содержания в сыворотке крови исследуемых гормонов и антител с наличием лимфогенных метастазов у больных II стадии РМЖ определяли с помощью двух методов медико-биологической статистики. Используя ROC-анализ, рассчитали пограничные значения (cut-off) уровней гормонов и антител, по которым больные с метастазами и без них имели наибольшие различия, и попытались выявить эти различия в зависимости от низких и высоких уровней исследуемых факторов сыворотки. У этих же больных исследовали взаимосвязи этих же факторов с метастазированием с помощью CART-анализа.

В **таблице 2** приведены абсолютные значения (n) и частота обнаружения (%) больных с метастазами и без них в зависимости от уровней каждого из исследованных факторов по отдельности. Выяснилось, что наличие метастазов не зависело от содержания этих гормонов и антител. По этим же границам (cut-off) исследовали содержание в опухоли Ki67 положительных клеток. Искомая взаимосвязь обнаружена только с IgG₂-Pg. При их низких уровнях больных с высоким содержанием в опу-

холи Ki67экспрессирующих клеток (>20%) было больше, чем при высоких уровнях IgG₂-Pg (64,8 % vs 54,8 %, p = 0,033).

Совокупное влияние гормонов и антител на метастазирование опухоли у больных со II стадией РМЖ исследовали с помощью CART-анализа (**рисунок 1**).

У 221 пациентки из 475 (46,5 %) были обнаружены лимфогенные метастазы. Основным фактором, взаимосвязанным с метастазированием, оказался IgG₂-Pg. При высоких уровнях этих антител (> 2,19 у.е.) метастазы выявлены в 51,2 %, а при низких – в 39,4 % (p = 0,015). В свою очередь, у этих больных с низкими уровнями IgG₂-Pg частота обнаружения метастазов зависела от содержания в сыворотке IgA₁-Bp: при низких уровнях этих антител (≤ 2,21у.е.) она составляла 21,6%, а при высоких – 46,0 % (p = 0,004).

Группа из 287 больных с уровнями IgG₂-Pg > 2,19 у.е. разделилась на две подгруппы. У 73 из них уровни IgG₂-Pg оказались выше 3,6 у.е. и метастазы у них обнаружены в 38,4%. А в подгруппе с уровнями IgG₂-Pg в интервале 2,19–3,6 у.е. (214 человек) метастазы выявлены в 55,6 %

Таблица 2.

Число (n) и удельный вес (%) больных РМЖ II стадии с метастазами (+) и без них (-), с низким (≤ 20 %) и высоким (> 20 %) содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток в зависимости от низких (≤) и высоких (>) уровней исследуемых гормонов и антител в сыворотке крови (по ROC-анализу)

Table 2.

Number (n) and prevalence (%) of BCP II stage with and without (+ and -) metastases, with low (≤ 20 %) and high (> 20 %) Ki67 positive tumor cells levels depending on low (≤) and high (>) levels of studied hormones and antibodies in the blood serum (ROC-analysis)

Рисунок 1. CART-анализ исследуемых антител в соответствии с наличием (Met+) или отсутствием (Met-) метастазов у больных II стадии РМЖ

Figure 1. CART analysis of the studied antibodies in accordance with the presence (Met+) or absence (Met-) of metastases in II stage BCP

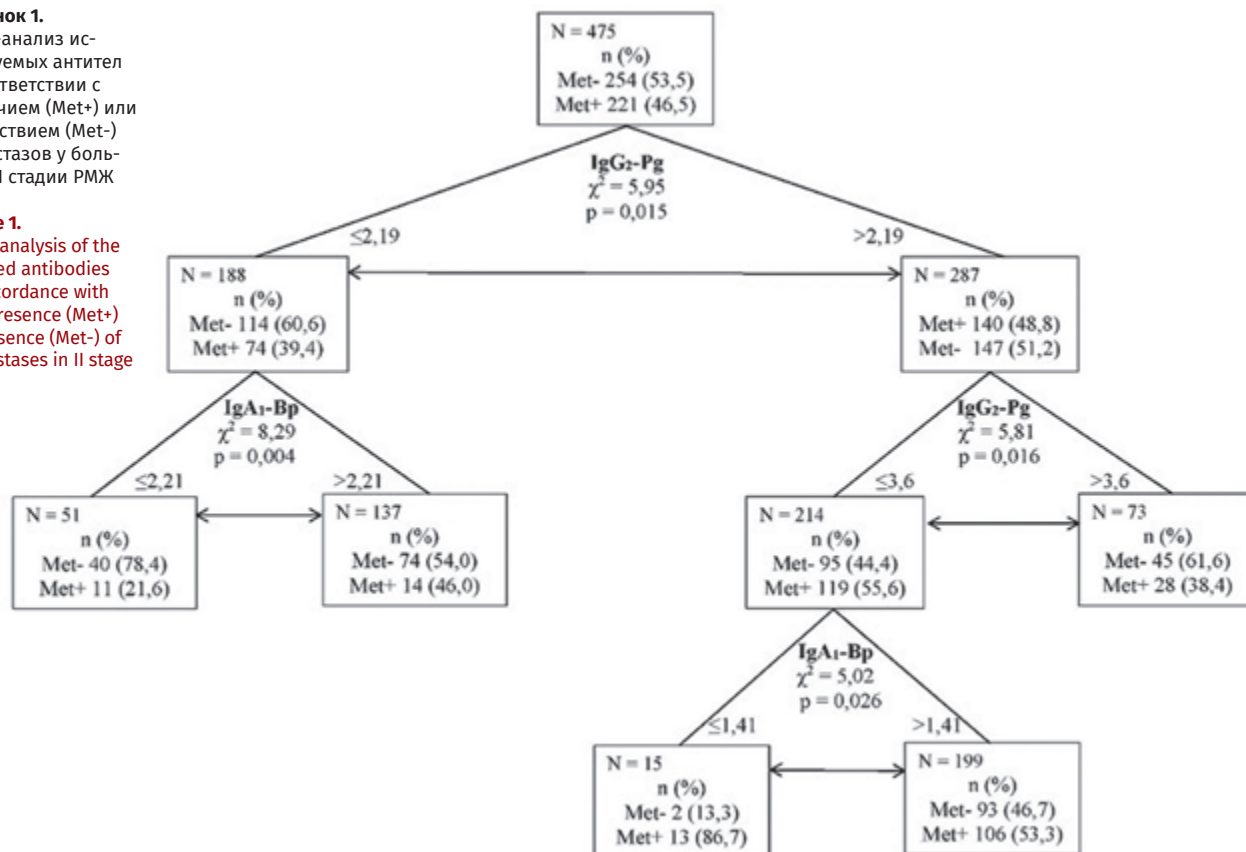


Таблица 3. Число (n) и удельный вес (%) больных РМЖ II стадии с метастазами (+) и без них (-), с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($> 20\%$) содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток при отдельных комбинациях уровней IgG2-Pg + IgA1-Bp в сыворотке крови

Комбинации антител по CART Combinations of antibodies CART	n / %	Met -	Met +	Ki67	Ki67
		Met -	Met +	$\leq 20\%$	$>20\%$
		n / %	n / %	n / %	n / %
1.1 IgG ₂ -Pg $\leq 2,19$ + IgA ₁ -Bp $\leq 2,21$	51 / 10,3	40 / 78,4	11 / 21,6	23 / 45,1	28 / 54,9
1.2 IgG ₂ -Pg $\leq 2,19$ + IgA ₁ -Bp $> 2,21$	137 / 28,8	74 / 54,0	63 / 46,0	38 / 27,5	99 / 72,5
2.1 IgG ₂ -Pg 2,19–3,6 + IgA ₁ -Bp $\leq 1,41$	15 / 3,2	2 / 13,3	13 / 86,7	10 / 66,6	5 / 33,3
2.2 IgG ₂ -Pg 2,19–3,6 + IgA ₁ -Bp $> 1,41$	199 / 41,9	93 / 46,7	106 / 53,3	89 / 44,7	110 / 55,3
3 IgG ₂ -Pg $> 3,6$	73 / 15,4	45 / 61,6	28 / 38,4	31 / 42,5	42 / 57,5
χ^2 (p)	1.1–1.2 2.1–2.2 2.1–3 2.2–3	8,29 (0,004) 5,02 (0,026) 9,81 (0,002) 4,17 (0,042)		4,349 (0,038) 1,891 (0,17)	

Table 3. Number (n) and prevalence (%) of BCP II stage with and without (+ and -) metastases, with low ($\leq 20\%$) and high ($> 20\%$) Ki67 positive tumor cells levels depending on personal combinations of blood serum IgG2-Pg + IgA1-Bp levels

($p = 0,016$). В свою очередь, из этих 214 больных у 15 женщин уровни IgA₁-Bp были ниже 1,41 у.е. и метастазы обнаружены в 86,7 %, а у 199 – уровни IgA₁-Bp оказались выше 1,41 у.е. и метастазы выявлены в 53,3 % ($p = 0,026$).

Таким образом, при совокупной оценке всех исследуемых факторов с помощью CART-анализа значимо взаимосвязанными с метастазированием опухоли оказались только IgG₂-Pg и IgA₁-Bp. Выделенные в «дереве решений» подгруппы по определенным комбинациям

уровней IgG₂-Pg + IgA₁-Bp представлены в **таблице 3**. В дополнение к указанным на рисунке 1 различиям между выделенными подгруппами по **таблице 3** видно, что у больных с высокими уровнями IgG₂-Pg (подгруппа 3) метастазы обнаруживались реже, чем у больных со средними уровнями IgG₂-Pg, в комбинации как с низкими уровнями IgA₁-Bp ($p = 0,002$), так и с высокими ($p = 0,042$).

Кроме того, в таблице 3 приведены результаты исследования экспрессии маркера пролифе-

рации клеток опухоли, протеина Ki67, у больных с выделенными по CART-анализу комбинациями IgG₂-Pg + IgA₁-Bp. Опухоли с высоким содержанием Ki67 положительных клеток встречались чаще у больных в подгруппе 1.2, чем в подгруппе 1.1 (72,5 % vs 54,9 %, $p = 0,038$).

Такое сопоставление сочли целесообразным для дальнейшего обсуждения механизмов влияния исследуемых антител на метастазирование и пролиферацию опухоли и обоснования новых подходов к иммунотерапии РМЖ.

Обсуждение

В результате корреляционного анализа между содержанием в сыворотке крови больных РМЖ со II стадией исследуемых факторов выяснилось следующее. Искомые взаимосвязи между уровнями E2 и Pg, с одной стороны и уровнями антител, специфичных к этим гормонам, отсутствовали. Это означает, что такие антитела не влияли на содержание соответствующих гормонов в сыворотке крови, как можно было ожидать по ранее полученным данным о повышении концентрации E2 и Pg после иммунизации животных против этих стероидов [13, 14].

Между уровнями антител против E2 и Pg (A и G классов) обнаружены взаимосвязи средней силы ($r_s = 0,70-0,76$, $p < 0,01$), что свидетельствует о том, что метаболиты E2 в составе аддуктов с макромолекулярным носителем ДНК, описанные ранее у больных РМЖ [22], будучи гаптенами, индуцируют синтез антител, специфичных не только к E2, но и к Pg. Не исключено, что выявленные взаимосвязи обусловлены кросс-активностью, способностью антител против E2 реагировать и с Pg.

Статистически значимые взаимосвязи средней силы ($r_s = 0,60-0,75$) обнаружили между уровнями антител против Bp, с одной стороны, и уровнями антител против E2 и Pg, с другой стороны. Очевидно, этот результат отражает ранее описанное образование макромолекулярных аддуктов метаболитов Bp и стероидных гормонов с ДНК у больных РМЖ [23, 24]. Указанные корреляции были характерны для антител и класса А, и класса G. По-видимому, выявленные нами взаимосвязи отражают одновременное присутствие аддуктов Bp и стероидов в клетках у одной и той же больной РМЖ, хотя такого совместного образования этих аддуктов ранее не исследовалось.

Слабые ($r_s = 0,27-0,32$), но статистически достоверные ($p < 0,01$) корреляции имели место между антителами классов А и G, специфичных к Bp, E2 и Pg. Относительная независимость образования антител одной специфичности, но разных классов, указывает на необходимость исследования роли каждого из них в процессах канцерогенеза.

Особый интерес представляет отсутствие каких-либо взаимосвязей между уровнями антител против E2 и Pg (как А, так и G классов) и уровнями соответствующих антиидиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg ($r_s < 0,05$), хотя по теории иммунологических связей Йерне [25] индукторами образования антиидиотипических антител должны были быть именно первые, идиотипические антитела против этих гормонов.

По-видимому, причинами образования выявленных нами IgG₂-E2 и IgG₂-Pg могли бы быть соматические мутации рецепторов стероидных гормонов, обнаруженные в опухолевых клетках у больных РМЖ [26, 27]. В таком случае, индуцированные мутантными формами стероидных рецепторов антитела действительно могли бы связываться с моноклональными антителами против E2 и Pg, как это проявилось в описанном нами варианте, по той же теории Йерне.

Кроме того, не обнаружено значимой взаимосвязи между уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg между собой ($r_s = 0,20$). Очевидно, что причины образования этих двух антител разные – независимые мутации рецепторов E2 и Pg.

Независимое образование перечисленных факторов (антиидиотипических антител друг от друга, от соответствующих идиотипических антител против E2 и Pg, от антител против Bp и от содержания в сыворотке E2 и Pg), каждый из которых потенциально способен влиять на процессы канцерогенеза, предполагает, что их результирующее действие зависит от их случайного сочетания, индивидуальной комбинации их содержания в сыворотке крови.

Исследование взаимосвязей каждого из указанных факторов по отдельности с наличием метастазов и высокого содержания в опухоли Ki67 положительных клеток (> 20%) показало следующее. Удельный вес больных со II стадией РМЖ с метастазами в лимфоузлы и без метастазов не зависел от низких и высоких уровней гормонов и антител, рассчитанных с помощью ROC-анализа. Не обнаружено искомым взаимосвязей с пролиферативной активностью

опухоли за одним исключением. У больных с высокими уровнями IgG₂-Pg (> 2,5 у.е.) опухоли с высоким содержанием Ki67 положительных клеток встречались реже, чем у больных с низкими уровнями этих антител ($p = 0,033$).

Дальнейший поиск искомым взаимосвязей проводили с помощью CART-анализа, позволяющего оценить совокупное влияние исследуемых факторов на канцерогенез молочной железы и выделить статистически значимые их индивидуальные комбинации, ассоциированные, в частности, с метастазированием опухоли. Выяснилось, что основными факторами, взаимосвязанными с метастазированием, оказались IgG₂-Pg в комбинации с IgA₁-Bp.

У больных с низкими уровнями IgG₂-Pg ($\leq 2,19$ у.е.) в комбинации с низкими уровнями IgA₁-Pg ($\leq 2,21$ у.е.) метастазы обнаруживались реже, чем в комбинации IgA₁-Bp (> 2,21 у.е.): 21,6 % vs 46,0 % ($p = 0,004$) и реже, чем во всей исследуемой когорте больных РМЖ II стадии (46,5 %).

У больных с IgG₂-Pg в интервале 2,19–3,6 у.е. в комбинации с высокими уровнями IgA₁-Bp (> 1,41 у.е.) метастазы выявлялись реже, чем в комбинации с низкими уровнями IgA₁-Bp (< 1,41 у.е.) 53,3 % vs 86,7 % ($p = 0,026$). Однако малое количество наблюдений в последней подгруппе 2.1 в **таблице 3** ($n = 15$) вызывает сомнение в достоверности значения 86,7 %. При этом частота обнаружения метастазов среди 199 больных с уровнями IgG₂-Pg 2,19–3,6 у.е. в комбинации с высокими уровнями IgA₁-Bp (> 1,41 у.е.) в подгруппе 2.2 в **таблице 3**, равная 53,3 %, все же больше, чем по всей исследуемой когорте больных РМЖ II стадии (46,5 %).

У больных с высокими уровнями IgG₂-Pg (> 3,6 у.е.) в подгруппе 3 в **таблице 3** метастазы обнаруживались реже (38,4 %), чем у всех больных с IgG₂-Pg в интервале 2,19–3,6 у.е. (55,6%, $p = 0,016$), как в комбинации IgG₂-Pg с низкими уровнями IgA₁-Bp $\leq 1,41$ у.е. ($p = 0,002$) в подгруппе 2.1, так и в комбинации IgG₂-Pg с высокими уровнями IgA₁-Bp > 1,41 у.е. ($p = 0,042$) в подгруппе 2.2 в **таблице 3**.

Меньшая доля больных с метастазами при высоких уровнях IgG₂-Pg (> 3,6 у.е.), по сравнению с больными при средних уровнях IgG₂-Pg (2,9–3,6 у.е.), в комбинации с любыми уровнями IgA₁-Bp позволяет предположить, что данные антиидиотипические антитела угнетают лимфогенное метастазирование при II стадии РМЖ. Вероятно, описанные IgG₂-Pg действи-

тельно способны связываться с мембранными рецепторами Pg и за счет этого проявлять более выраженный антиметастатический эффект, чем сам Pg, поскольку наличие метастазов не зависело от концентрации последнего в сыворотке крови в нашем исследовании ни по ROC-анализу, ни по CART-анализу.

Большая доля больных с метастазами при высоких уровнях IgA₁-Bp (> 2,21 у.е.) по сравнению с больными при низких уровнях IgA₁-Bp ($\leq 2,21$ у.е.) в комбинации с низкими уровнями IgG₂-Pg ($\leq 2,19$ у.е.) позволяет предположить, что антитела класса A, специфичные к Bp, стимулирует метастазирование в условиях ослабленного антиметастатического действия IgG₂-Pg. Вероятно, циркулирующие IgA₁-Bp стимулируют проникновение Bp из окружающей среды в кровь, как было показано в модельных экспериментах *in vitro* [28] и *in vivo* [29]. При этом, будучи секреторными, они вместе со связанным Bp проникают в эпителиальные клетки протоков молочной железы и способствуют накоплению в них генотоксических метаболитов Bp, тем самым стимулируя возникновение метастатических клонов злокачественных клеток.

Поскольку нами обнаружена выраженная корреляция между уровнями IgA₁-Bp и IgA₁-E2 ($r_s = 0,71$, $p < 0,01$), не исключено, что IgA₁-E2, обладая такими же свойствами, способствуют накоплению в клетках-мишенях генотоксических метаболитов E2, что усугубляет стимулирующее метастазирование действие IgA₁-Bp. При этом стимулирующий эффект IgA₁-E2 менее выражен, так как в CART-анализе проявилось только про-метастатическое действие IgA₁-Bp, как более статистически значимое.

Интересно, что у больных с дефицитом IgG₂-Pg в комбинации с высокими уровнями IgA₁-Bp обнаруживали не только большее количество метастазирующих опухолей, но и большее количество опухолей с высоким содержанием Ki67 положительных клеток, чем в комбинации с низкими уровнями IgA₁-Bp (72,5 % vs 54,9 %, $p = 0,038$). Такое двойное проявление комбинированного действия IgG₂-Pg + IgA₁-Bp подтверждает предположение об антиканцерогенном влиянии IgG₂-Pg и проканцерогенном IgA₁-Bp.

Если метастазирование опухоли у больных РМЖ действительно тормозится IgG₂-Pg (или антителами против PR) и стимулируется IgA₁-Bp, то восполнение дефицита IgG₂-Pg и/или блокировка патогенного действия IgA₁-Bp

представляются перспективными вариантами антиметастатической терапии. Например, при обнаружении у больной средних уровней IgG₂-Pg (2,19–3,6 у.е.) с вероятностью развития метастазов 53,3–86,7 % повышение уровней IgG₂-Pg выше 3,6 у.е. теоретически могло бы снизить эту вероятность до 38,4 %. При обнаружении у больной высоких уровней IgA₁-Bp (>2,21 у.е.) при дефиците IgG₂-Pg (≤ 2,19 у.е.) с вероятностью развития метастазов 46,0 % блокировка патогенного действия IgA₁-Bp теоретически могла бы снизить эту вероятность до 21,6 %. При этом и вероятность активной пролиферации опухолевых клеток (высокого содержания Ki67 положительных клеток > 20 %) могла бы снизиться с 72,5 % до 54,9 %.

Заключение

Впервые исследовано комплексное участие половых стероидных гормонов, гормонспецифических антител и соответствующих антиидиотипических антител, а также антител против канцерогенов окружающей среды в метастазировании РМЖ. Доказано значимое влияние на метастазирование антител класса А против Bp в комбинации с антиидиотипическими антителами класса G к Pg.

Полученные результаты представляются достаточным основанием для дальнейшего изучения иммуно-гормональных механизмов регуляции роста и метастазирования РМЖ и других канцероген-индуцированных гормонозависимых новообразований, а также поиска новых средств их адъювантной иммунотерапии.

Вклад авторов

А. Н. Глушков: обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи, полная ответственность за содержание.

Е. Г. Поленок: анализ и интерпретация результатов научной работы, статистическая обработка результатов, подготовка текста рукописи.

Т. П. Аносова: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

М. П. Аносов: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

Л. А. Гордеева: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, полная ответственность за содержание.

С. А. Мун: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

М. В. Костянко: сбор и анализ данных, их интерпретация.

А. Е. Студенников: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

А. М. Елисейкин: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов.

В. Н. Захаров: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

А. В. Антонов: сбор и анализ данных, их интерпретация, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

П. В. Байрамов: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Н. Е. Верзбицкая: сбор и анализ данных, их интерпретация.

Г. И. Колпинский: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Andrey N. Glushkov: justification of the aim, discussion of the results, writing of the manuscript, fully responsible for the content.

Elena G. Polenok: analysis and interpretation of the results of scientific work, statistical processing of results, preparation of the manuscript text.

Tatiana P. Anosova: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Mikhail P. Anosov: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Lyudmila A. Gordeeva: critical revision of the manuscript for important intellectual content, fully responsible for the content.

Stella A. Mun: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Mikhail V. Kostyanko: acquisition and analysis of data, their interpretation.

Artem E. Studennikov: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Alexey M. Eliseikin: acquisition and analysis of data, statistical processing of results.

Vadim N. Zakharov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Alexander V. Antonov: acquisition and analysis of data, their interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Pavel V. Bayramov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Natalia E. Verzhbitskaya: acquisition and analysis of data, their interpretation.

Gleb I. Kolpinsky: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

- Howlander N., Altekruze S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A. et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
- 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;18(1):25–39. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39>
- Li Z., Wei H., Li S., Wu P., Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des. Devel. Ther.* 2022;16:305–314. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>
- Chen P., Li B., Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:839005. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005>
- 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>
- Zhu K., Yang X., Tai H., Zhong X., Luo T., Zheng H. HER2-targeted therapies in cancer: a systematic review. *Biomark. Res.* 2024;12(1):16. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00565-1>
- Аутеншлос А. И., Архипов С. А., Михайлова Е. С., Архипова В. В., Вараксин Н. А. Сопряженность цитокинового профиля пернгантата инвазивной карциномы молочной железы с ее молекулярными и гистопатологическими характеристиками. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(6):92–102. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-92-102>
- Студеникина А. А., Михайлова Е. С., Архипов С. А., Вараксин Н. А., Проскура А. В., Аутеншлос А. И. Биомаркеры крови и маркер пролиферации Ki-67 при раке молочной железы. *Медицинская иммунология.* 2023;25(2):357–366. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-BBA-2570>
- 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;10(8):5843–5854 <https://doi.org/10.15419/bmr.v10i8.826>
- Chakraborty B., Byemerwa J., Krebs T., Lim F., Chang C.Y., McDonnell D.P. Estrogen Receptor Signaling in the Immune System. *Endocr. Rev.* 2023;44(1):117–141. <https://doi.org/10.1210/endo/bnac017>
- Fedotcheva T.A., Fedotcheva N.I., Shimanovsky N.L. Progesterone as an Anti-Inflammatory Drug and Immunomodulator: New Aspects in Hormonal Regulation of the Inflammation. *Biomolecules.* 2022;12(9):1299. <https://doi.org/10.3390/biom12091299>
- Altwegg K.A., Vadlamudi R.K. Role of estrogen receptor coregulators in endocrine resistant breast cancer. *Explor. Target. Anti-tumor Ther.* 2021;2(4):385–400. <https://doi.org/10.37349/etat.2021.00052>
- 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;58(1):213–218. <http://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
- Bochskanl 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. *J. Steroid Biochem.* 1989;33(3):349–355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
- Tassignon J., Haeseleer F., Borkowski A. Natural antiestrogen receptor autoantibodies in man with estrogenic activity in mammary carcinoma cell culture: study of their mechanism of action; evidence for involvement of estrogen-like epitopes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(10):3464–3470. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4313>
- Chaudhri R.A., Schwartz N., Elbaradie K., Schwartz Z., Boyan B.D. Role of ER α 36 in membrane-associated signaling by estrogen. *Steroids.* 2014;81:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.10.020>
- 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;65(1):53–66. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4644\(199704\)65:1<53::aid-jcb6>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4644(199704)65:1<53::aid-jcb6>3.0.co;2-y)
- Černohorská H., Klimešová S., Lepša L., Jinoch P., Milcová A., Schmuczerová J. et al. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut. Res.* 2012;742(1-2):2–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.10.016>
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В. и др. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал.* 2019;13(1):44–52. <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
- Глушков А. Н., Поленок Е. Г., Мун С. А., Гордеева Л. А., Костянко М. В., Антонов А. В. и др. Ki-67, ER и PR в опухоли и антитела к эстрадиолу и прогестерону в сыворотке крови больных раком молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023;8(3):8–17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>
- Глушков А. Н., Поленок Е. Г., Гордеева Л. А., Байрамов П. В., Вержбицкая 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):73–85. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85>
- Reding K.W., Han C.J., Whittington D., Zahid M., Rogan E.G., Langford D. et al. Risk of Breast Cancer Associated with Estrogen DNA Adduct Biomarker. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020;29(10):2096–2099. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0133>
- Sagiv SK, Gaudet MM, Eng SM, Abrahamson PE, Shantakumar S, Teitelbaum SL et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ. Res.* 2009;109(3):287–291. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2008.11.005>
- Lin C.H., Zahid M., Kuo W.H., Hu F.C., Wang M.Y., Chen I.C. et al. Estrogen-DNA Adducts and Breast Cancer Risk in Premenopausal Asian Women. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2023;16(3):153–161. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0415>
- 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>
- Alluri P.G., Speers C., Chinnaiyan A.M. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* 2014;16(6):494–502. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0494-7>
- Fowler A.M., Salem K., DeGrave M., Ong I.M., Rassman S., Powers G.L. et al. Progesterone Receptor Gene Variants in Metastatic Estrogen Receptor Positive. *Breast Cancer. Horm. Cancer.* 2020;11(2):63–75. <https://doi.org/10.1007/s12672-020-00377-3>
- 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;313(2):640–646. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.104.081034>
- Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunization with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine.* 2009;27(31):4142–4151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.052>

References:

- Howlander N, Altekruze SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
- Strunkin DN, Kononchuk VV, Gulyaeva LF, Bogachev SS, Proskurina AS. Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2022;18(1):25–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39>
- Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:305–314. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>
- Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:839005. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005>

5. 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>
6. Zhu K, Yang X, Tai H, Zhong X, Luo T, Zheng H. HER2-targeted therapies in cancer: a systematic review. *Biomark Res*. 2024;12(1):16. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00565-1>
7. Autenshlyus AI, Arkhipov SA, Mikhaylova ES, Arkhipova VV, Varaksin NA. Relationship between the cytokine profile of supernatants of invasive breast carcinoma and its molecular and histopathological characteristics. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(6):92–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-92-102>
8. Studenikina AA, Mikhaylova ES, Arkhipov SA, Varaksin NA, Proskura AV, Autenshlyus AI. Blood biomarkers and Ki-67 proliferation marker in breast cancer. *Medical Immunology*. 2023;25(2):357–366. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-BBA-2570>
9. 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;10(8):5843–5854 <https://doi.org/10.15419/bmrat.v10i8.826>
10. Chakraborty B, Byemerwa J, Krebs T, Lim F, Chang CY, McDonnell DP. Estrogen Receptor Signaling in the Immune System. *Endocr Rev*. 2023;44(1):117–141. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac017>
11. Fedotcheva TA, Fedotcheva NI, Shimanovsky NL. Progesterone as an Anti-Inflammatory Drug and Immunomodulator: New Aspects in Hormonal Regulation of the Inflammation. *Biomolecules*. 2022;12(9):1299. <https://doi.org/10.3390/biom12091299>
12. Altwegg KA, Vadlamudi RK. Role of estrogen receptor coregulators in endocrine resistant breast cancer. *Explor. Target Anti-tumor Ther*. 2021;2(4):385–400. <https://doi.org/10.37349/etat.2021.00052>
13. Elsaesser F. Effects of active immunization against estradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J Reprod Fertil*. 1980;58(1):213–218. <http://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
14. Bochskanl R, Thie M, Kirchner CJ. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem*. 1989;33(3):349–355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
15. Tassignon J, Haeseleer F, Borkowski A. Natural antiestrogen receptor autoantibodies in man with estrogenic activity in mammary carcinoma cell culture: study of their mechanism of action; evidence for involvement of estrogen-like epitopes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3464–3470. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4313>
16. Chaudhri RA, Schwartz N, Elbaradie K, Schwartz Z, Boyan BD. Role of ER α 36 in membrane-associated signaling by estrogen. *Steroids*. 2014;81:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.10.020>
17. 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;65(1):53–66. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4644\(199704\)65:1<53::aid-jcb6>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4644(199704)65:1<53::aid-jcb6>3.0.co;2-y)
18. Černohorská H, Klimešová S, Lepša L, Jinoch P, Milcová A, Schmutzová J et al. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut Res*. 2012;742(1-2):2–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.10.016>
19. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, et al. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Rus J Immunol*. 2019;13(1):44–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
20. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, et al. Tumor Ki-67, ER and PR, and antibodies against estradiol and progesterone in breast cancer patients. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(3):8–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>
21. 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>
22. Reding KW, Han CJ, Whittington D, Zahid M, Rogan EG, Langford D et al. Risk of Breast Cancer Associated with Estrogen DNA Adduct Biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(10):2096–2099. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0133>
23. Sagiv SK, Gaudet MM, Eng SM, Abrahamson PE, Shantakumar S, Teitelbaum SL, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ Res*. 2009;109(3):287–291. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2008.11.005>
24. Lin CH, Zahid M, Kuo WH, Hu FC, Wang MY, Chen IC et al. Estrogen-DNA Adducts and Breast Cancer Risk in Premenopausal Asian Women. *Cancer Prev Res. (Phila)*. 2023;16(3):153–161. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-22-0415>
25. 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>
26. Alluri PG, Speers C, Chinnaiyan AM. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):494–502. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0494-7>
27. Fowler AM, Salem K, DeGrave M, Ong IM, Rassman S, Powers GL et al. Progesterone Receptor Gene Variants in Metastatic Estrogen Receptor Positive. *Breast Cancer Horm Cancer*. 2020;11(2):63–75. <https://doi.org/10.1007/s12672-020-00377-3>
28. De Buck SS, Augustijns P, Muller CP. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J Pharmacol Experim Therap*. 2005;313(2):640–646. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.104.081034>
29. Grova N, Prodhomme EJ, Schellenberger MT, Farinelle S, Muller CP. Modulation of carcinogen bioavailability by immunization with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27(31):4142–4151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.052>

Сведения об авторах

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 Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0000-0002-8560-6719

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 Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0000-0002-9368-2340

Аносова Татьяна Петровна, ведущий инженер-биолог лаборатории иммунохимии Института экологии человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0009-0008-9559-4396

Authors

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

Dr. Elena G. Polenok ✉, MD, Cand. Sci. (Pharmacy), Leading Researcher, Laboratory of Immunochimistry, 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

Mrs. Tatiana P. Anosova, Leading Biological Engineer, Immunochimistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0009-0008-9559-4396

Аносов Михаил Петрович, ведущий инженер-биолог лаборатории иммунохимии Института экологии человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0009-0009-7248-5987

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты Сибирского отделения Российской академии наук».
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 углекислоты Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0000-0002-5530-3469

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

Студенников Артем Евгеньевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии Института экологии человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0000-0002-6623-8818

Елисейкин Алексей Михайлович, ведущий инженер-технолог лаборатории биотехнологии Института экологии человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты Сибирского отделения Российской академии наук».
ORCID: 0000-0002-9134-5586

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 кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач государственного автономного учреждения здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского».
ORCID: 0000-0002-5526-2687

Mr. Mikhail P. Anosov, Leading Biological Engineer, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0009-0009-7248-5987

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

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

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

Mr. Alexey M. Eliseikin, Leading Biological Engineer, Biotechnology Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
ORCID: 0000-0002-9134-5586

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. Kolpinisky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University; Chief Executive Officer, I. Kolpinisky Kemerovo Clinical Diagnostic Center.
ORCID: 0000-0002-5526-2687