

УДК 618.19-006.6-037:575.191

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-51-62>

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГЛУШКОВ А.Н.<sup>1</sup>, ПОЛЕНКО Е.Г.<sup>1</sup>, ГОРДЕЕВА Л.А.<sup>1</sup>, МУН С.А.<sup>1\*</sup>, ВОРОНИНА Е.Н.<sup>2</sup>, КОСТЯНКО М.В.<sup>3</sup>, АНТОНОВ А.В.<sup>4</sup>,  
ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.<sup>4</sup>, КОЛПИНСКИЙ Г.И.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

<sup>4</sup>ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия.

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

<sup>6</sup>ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия.

## Резюме

**Цель.** Выявить предполагаемые ассоциации идиотипических антител класса А против бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона (IgA<sub>1</sub>-Bp, IgA<sub>1</sub>-E2, IgA<sub>1</sub>-Pg) в комбинации с антиидиотипическими антителами класса G к эстрадиолу и прогестерону (IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg), а также полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTM1* с раком молочной железы (РМЖ) I стадии.

**Материалы и методы.** Идиотипические и антиидиотипические антитела исследовали с помощью ELISA в сыворотке крови 240 здоровых женщин и 505 больных РМЖ I стадии. Генотипирование *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *CYP1B1* (rs1056836), *CYP19A1* (rs2470152), *GSTM1*(del), *GSTT1*(del) и *GSTP1* (rs1695) 530 здоровых женщин и 694 больных РМЖ I стадии проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты.** Низкие значения индивидуальных соотношений IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1 в комбинации с низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 ≤ 4 и высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg > 2 были обнаружены в сыворотке крови 20,6% здоровых женщин и 4,5% больных РМЖ (p < 0,0001; OR = 0,2). Низкие значения IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg и высокие

IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg в комбинации с низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и высокими IgG<sub>2</sub>-Pg выявлены соответственно в 7,4% и 2,8% случаев (p = 0,009, OR = 0,4). Эти два варианта были объединены и обозначены как протективный иммунологический фенотип. Высокие значения IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg и IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg в комбинации с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg и высокими или низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 обнаружены у 17,2% здоровых женщин против 27,2% больных РМЖ (p = 0,006; OR = 1,8) и у 6,4% против 18,3% соответственно (p < 0,0001; OR = 3,3). Эти два варианта были объединены и обозначены как проканцерогенный иммунологический фенотип. Выявленные ассоциации были характерными только для больных РМЖ с ER+ опухолями. Полиморфизм гена rs1695 *GSTP1* оказался ассоциированным только с ER- РМЖ (p = 0,004; OR = 1,56). Не было обнаружено никаких взаимосвязей между исследованными антителами и полиморфизмами в генах *CYP* и *GST*.

**Заключение.** Проканцерогенный иммунологический фенотип и полиморфизм rs1695 *GSTP1* можно рассматривать как независимые предикторы соответственно ER+ и ER- РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; антитела; бензо[а]пирен; эстрадиол; прогестерон; *CYP*; *GST*.

## Для цитирования:

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Иммунологические и генетические предикторы рака молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 51-62. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-51-62>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Мун Стелла Андреевна, 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10, E-mail: stellamun@yandex.ru  
© Глушков А.Н. и др.

**Конфликт интересов**

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

**Источник финансирования**

Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию № 0286-2022-0008 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН).

**ORIGINAL RESEARCH**

# IMMUNOLOGICAL AND GENETIC PREDICTORS OF BREAST CANCER

ANDREY N. GLUSHKOV<sup>1</sup>, ELENA G. POLENOK<sup>1</sup>, LYUDMILA A. GORDEEVA<sup>1</sup>, STELLA A. MUN<sup>1\*</sup>, ELENA N. VORONINA<sup>2</sup>, MIKHAIL V. KOSTYANKO<sup>3</sup>, ALEXANDER V. ANTONOV<sup>4</sup>, NATALIA E. VERZHBITSKAYA<sup>4</sup>, GLEB I. KOLPINSKIY<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup>Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>4</sup>Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

<sup>5</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>6</sup>Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

**English ►****Abstract**

**Aim.** To investigate the associations of idiotypic IgA antibodies against benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (IgA<sub>1</sub>-Bp, IgA<sub>1</sub>-E2, and IgA<sub>1</sub>-Pg) with the corresponding anti-idiotypic IgG antibodies to estradiol and progesterone (IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg) and with gene polymorphisms of *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* in patients with stage 1 breast cancer.

**Materials and Methods.** Idiotypic and anti-idiotypic antibodies in the serum of 240 healthy women and 505 patients with stage 1 breast cancer were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Prevalence of *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *CYP1B1* (rs1056836), *CYP19A1* (rs2470152), *GSTM1* (del), *GSTT1* (del), and *GSTP1* (rs1695) polymorphisms in 530 healthy women and 694 patients with stage 1 breast cancer were determined by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** Low personal IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg < 1 and IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg < 1 ratios in combination with

low IgG<sub>2</sub>-E2 ≤ 4 and high IgG<sub>2</sub>-Pg > 2 levels were found in 20.6% of healthy women and in 4.5% of breast cancer patients (p < 0.0001; OR = 0.2). Low IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg and high IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg ratios in combination with low IgG<sub>2</sub>-E2 and high IgG<sub>2</sub>-Pg levels were revealed in 7.4% of healthy women and 2.8% of breast cancer patients (p = 0.009; OR = 0.4). These two variants were integrated and marked as protective immunological phenotype. High IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg and high IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg ratios combined with high IgG<sub>2</sub>-Pg and high or low IgG<sub>2</sub>-E2 levels were found in 17.2% of healthy women and 27.2% of breast cancer patients (p = 0.006; OR = 1.8) and in 6.4% of healthy women and in 18.3% of breast cancer patients (p < 0.0001; OR = 3.3), correspondingly. These two variants were integrated and marked as pro-carcinogenic immunological phenotype. These associations were found only with estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer. *GSTP1* (rs1695) gene polymorphism was associated exclusively with estrogen receptor-negative (ER-) breast cancer (p = 0.004; OR = 1.56). No interrelations be-

**For citation:**

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Elena N. Voronina, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy. Immunological and genetic predictors of breast cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 51-62. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-51-62>

**\*Corresponding author:**

Dr. Stella A. Mun, 10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation, E-mail: stellamun@yandex.ru  
© Andrey N. Glushkov, et al.

tween immunological phenotypes and studied polymorphisms of *CYP* and *GST* genes have been found.

**Conclusion.** Pro-carcinogenic immunological phenotype and rs1695 gene polymorphism within the *GSTP1* gene were independent predictors of ER+ and ER- breast cancer correspondingly.

**Keywords:** breast cancer; antibodies; benzo[a]pyrene; estradiol; progesterone; *CYP*; *GST*.

#### Conflict of Interest

None declared.

#### Funding

Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task No. 0286-2022-0008 (project VI.59.1.1 of the Program of Fundamental Scientific Research SB RAS).

## Введение

Наиболее распространённым онкологическим заболеванием у женщин с устойчивой тенденцией к росту в мире и в России является рак молочной железы (РМЖ) [1,2]. Эффективность лечения РМЖ во многом зависит от стадии впервые выявленного заболевания. В настоящее время для раннего выявления РМЖ широко применяются методы молекулярно-генетической диагностики семейного РМЖ, такие как анализ *BRCA*, *CHEK*, *ATM* и других генов [3]. Для диагностики персонального риска возникновения РМЖ используют анализ менее пенетрантных генов, кодирующих ферменты биотрансформации химических канцерогенов окружающей среды и эндогенных стероидных гормонов, *CYP* и *GST* [4,5,6]. Ассоциации полиморфных вариантов этих генов с РМЖ исследуют путём сравнения частоты их встречаемости в общем пуле больных РМЖ и у условно здоровых женщин. Однако с целью изучения риска или ранней диагностики РМЖ представляется более корректным аналогичное сравнение здоровых женщин с больными РМЖ I стадии.

Учитывая то, что ключевым звеном инициации РМЖ является образование ДНК-аддуктов метаболитов химических канцерогенов и стероидных гормонов [7–11], способных индуцировать специфические иммунные реакции, ранее исследовали особенности образования идиотипических антител против бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона (IgA<sub>1</sub>-Bp, IgA<sub>1</sub>-E2, IgA<sub>1</sub>-Pg) у больных РМЖ в сравнении с условно здоровыми женщинами в постменопаузе. По индивидуальным соотношениям уровней IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg и IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg выделили проканцерогенный и протективный иммунологические фенотипы, ассоциированные с высоким и низким рисками РМЖ [12]. Однако при этом не учитывали вероятного участия антиидиотипических антител к стероидным гормонам (IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg) в формировании имму-

нологических фенотипов. Кроме того, не были исследованы взаимосвязи указанных иммунологических фенотипов с генетическими полиморфизмами *CYP* и *GST*.

Комплексное изучение особенностей иммунологических фенотипов и генетических полиморфизмов ферментов биотрансформации у больных РМЖ I стадии представляется перспективным в поиске информативных предикторов РМЖ.

## Цель исследования

Выявить предполагаемые ассоциации идиотипических антител IgA<sub>1</sub>-Bp, IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg в комбинации с антиидиотипическими антителами IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, а также полиморфных вариантов генов *CYP1A1\*1F* (rs4646903), *CYP1A2\*2A* (rs762551), *CYP1B1* (rs1056836), *CYP19A1* (rs2470152), *GSTM1(del)*, *GSTT1(del)* и *GSTP1* (rs1695) с РМЖ I стадии.

## Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 1224 женщины в постменопаузе. 694 женщины с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы» I стадии были включены в исследуемую группу. Все женщины впервые обратились в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Данные о наличии/отсутствии эстрогеновых рецепторов (ER+/-) были взяты из протоколов патологоанатомического отделения. Медиана возраста женщин в исследуемой группе составила 64 года (интерквартильный размах 59–70). 530 условно здоровых женщин без патологии молочной железы были включены в группу сравнения. У здоровых женщин медиана возраста составила 57 лет (интерквартильный размах 53–61).

Материалом для исследования послужила периферическая кровь, которую забирали у женщин в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и со-

гласно «Правила клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Анализ IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg проводили методом неконкурентного иммуноферментного анализа по описанной в работе [13] методике. Далее были рассчитаны индивидуальные соотношения уровней антител IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg и IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg.

IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg определяли на коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 в Pg в качестве антигенов согласно методике [13]. Уровни IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg также выражали в условных единицах [13].

**Генотипирование.** Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови мето-

дом фенол-хлороформной экстракции. Образцы ДНК хранили при -20°C.

Типирование полиморфных локусов генов *CYP1A1*\*2A (rs4646903, T3801C), *CYP1A2*\*1F (rs762551, -163C>A), *CYP1B1* (rs1056836, 4326 C>G), *CYP19A1* (rs2470152, с.-39+15658 C>T), *GSTM1*(del), *GSTP1* (rs1695, с.313A>G) и *GSTT1* (del) выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация (96°C – 3 мин); затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 с, отжиг праймеров при 58°C – 40 с и последующую элонгацию при 72°C – 8 с. Общий объем реакционной смеси был 20 мкл. Смесь содержала: 65 мМ Трис-HCl (pH 8,9), 24 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3,0 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,05% Tween 20; 0,2 мМ dNTP; 20–100 нг ДНК; 300 мкМ каждого праймера; 100–200 мкМ TaqMan-зондов; 0,5 единиц активности термостабильной Taq-полимеразы (таблица 1).

**Таблица 1.**

Праймеры и зонды для определения нуклеотидной последовательности полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков I и II фазы.

**Table 1.**

Primers and probes for determining the gene polymorphisms within the genes encoding phase I and phase II xenobiotic biotransformation enzymes.

Полиморфные локусы <i>Gene polymorphisms</i>	Праймеры <i>Primers</i>	Последовательность праймеров <i>Primer sequence</i>	Последовательность зондов <i>Probe sequence</i>
<i>CYP1A1</i> (rs4646903)	прямой <i>direct</i>	5'-AGTGAGAAGGTGATTATCTTTGG-3'	5'-FAM-TGAGACCATTGCCCGCTG-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-AGCAGGATAGCCAGGAAGAG-3'	5'-R6G-TGAGACCGTTGCCCGCTG-BHQ-3'
<i>CYP1A2</i> (rs762551)	прямой <i>direct</i>	5'-ATTCTGTGATGCTCAAAGGGTG-3'	5'-FAM-CTGTGGGCACAGGACGCA-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-AAGGAGGGACTAGGCTGAGG-3'	5'-R6G-CTGTGGGCCACAGGACGCG-BHQ-3'
<i>CYP1B1</i> (rs1056836)	прямой <i>direct</i>	5'-GCTACCACATTCCTCAAGG-3'	5'-FAM-CATGACCCAGTGAAGTGGC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-TTAGAAAGTTCTTCGCCAATG-3'	5'-HEX-CATGACCCAGTGAAGTGGC-BHQ-3'
<i>CYP17A1</i> (rs743572)	прямой <i>direct</i>	5'-TGCCCTAGAGTTGCCACAGC-3'	5'-HEX-CTACTCCACCGCTGTCTATC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-CAGGCAAGATAGACAGCG-3'	
<i>CYP19A1</i> (rs2470152)	прямой <i>direct</i>	5'-GGCAATTTCAAGGGTTGTG-3'	5'-FAM-CCAGCCCACATCTTTCTCTC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-ATGCGACCTCCTCTGGCAG-3'	5'-R6G-CCAGCCCACGCTTTCTCTC-BHQ-3'
<i>GSTP1</i> (rs1695)	прямой <i>direct</i>	5'-GATGCTCACATAGTTGGTGTAG-3'	5'-FAM-CTGCAAATACATCTCCCTCAT-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-GGTGGACATGGTGAATGAC-3'	5'-R6G-CTGCAAATACGCTCCCTCAT-BHQ-3'
<i>GSTM1</i> (del)	прямой <i>direct</i>	5'-CGGTTTCCCATCCATCCAG-3'	5'-HEX-CCTACTTGATTGATGGGGCTC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-AGCCACCCACACTCACACAG-3'	
<i>GSTT1</i> (del)	прямой <i>direct</i>	5'-AGCATAAGCAGGACTTCAGCAACT-3'	5'-ROX-CTCGTAGCCATCACGGAGC-BHQ-3'
	обратный <i>reverse</i>	5'-CCTTCCTACTGGTCTCAGATCTC-3'	

Типирование однонуклеотидной замены *CYP17A1* (rs743572, с.-34 С>Т) осуществляли с помощью метода асимметричной ПЦР в режиме реального времени с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда и последующим анализом кривых плавления. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация (96°C – 3 мин); затем 54 цикла, включающих денатурацию при 96°C – 6 с, отжиг праймеров при 56°C – 6 с и последующую элонгацию при 72°C – 6 с; регистрировали кривые плавления в диапазоне температур 35–85°C, повышая температуру на 0,5°C в каждом цикле от начальной температуры, каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазоне, соответствующему интервалу флуорофора. Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл: 10 mM Трис-НСl (рН 8,9), 55 mM KCl, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,05% Tween 20; 0,2 mM dNTP; 20–100 нг ДНК; 1 единиц активности KlenTaq-ДНК-полимеразы; растворы олигонуклеотидных праймеров и зонда в следующих концентрациях: лимитирующий праймер – 0,1 мкМ, избыточный праймер – 1 мкМ и зонд – 0,1 мкМ (таблица 1). Амплификацию проводили с помощью термоциклера CFX-96 (Bio-Rad, США).

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA), онлайн калькулятор <https://www.snpstats.net/start.htm>. Соответствие частот генотипов изучаемых генов равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Характер распределения признаков оценивали с помощью W-критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, далее использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался  $p < 0,05$ . Значения порогов отсекания уровней антител (cut-off) были рассчитаны с помощью ROC-анализа [14]. Для оценки взаимосвязи исследуемых антител с РМЖ применяли показатель отношения шансов (OR) с доверительным интервалом при 95% уровне значимости. Силу ассоциации вариантов генов с РМЖ I стадии оценивали с помощью логистического регрессионного анализа (функция «glm» программы R, GenABEL, пакет Genetics программного обеспечения R-project ([www.r-project.org](http://www.r-project.org))). В качестве базовой модели исследовали аддитивную модель наследования признака.

## Результаты

Ранее обнаружили, что одновременное превышение уровней сывороточных IgA<sub>1</sub>-Bp и IgA<sub>1</sub>-E2 над уровнем IgA<sub>1</sub>-Pg (IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg > 1 + IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg > 1) встречается чаще у больных РМЖ, чем у здоровых женщин в постменопаузе. Такой иммунологический фенотип обозначили как проканцерогенный. Одновременное превышение уровней IgA<sub>1</sub>-Pg над уровнями IgA<sub>1</sub>-Bp и IgA<sub>1</sub>-E2 (IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1 + IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1) встречалось чаще у здоровых женщин (протективный иммунологический фенотип). Превышение уровней только IgA<sub>1</sub>-Bp или только IgA<sub>1</sub>-E2 над уровнем IgA<sub>1</sub>-Pg (компенсаторный иммунологический фенотип) выявляли с одинаковой частотой в сравниваемых группах. В настоящей работе исследовали участие антиидиотипических антител к стероидным гормонам в формировании иммунологических фенотипов у женщин в постменопаузе.

Предварительно рассчитали пограничные значения уровней антиидиотипических антител IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, по которым больные РМЖ значимо отличались от здоровых женщин (cut-off). Оказалось, что IgG<sub>2</sub> > 4 и IgG<sub>2</sub>-Pg > 2 чаще встречались у больных РМЖ. Затем в сравниваемых группах выделили все возможные варианты индивидуальных комбинаций низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg и IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg с низкими (≤ 4) и высокими (> 4) уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и низкими (≤ 2) и высокими (> 2) уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg. Результаты представлены в таблице 2.

Выяснилось, что у здоровых женщин индивидуальная комбинация IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1 + IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1 + IgG<sub>2</sub>-E2 ≤ 4 + IgG<sub>2</sub>-Pg > 2 встречалась чаще, чем у больных РМЖ I стадии (позиция 1.3: 20,6% против 4,5%;  $p < 0,0001$ ; OR=0,2). Аналогичная ситуация наблюдалась и в комбинации 3.3: IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1 + IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg > 1 + IgG<sub>2</sub>-E2 ≤ 4 + IgG<sub>2</sub>-Pg > 2 (7,4% против 2,8%;  $p = 0,009$ ; OR=0,4). Поэтому только эти сочетания исследованных идиотипических и антиидиотипических антител оказались протективными.

Напротив, только одновременно высокие значения IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg > 1 и IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg > 1 в комбинациях с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg > 2 и низкими (≤ 4) или высокими (> 4) уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 (позиции 4.3 и 4.4) обнаруживали чаще у больных РМЖ, чем у здоровых женщин (27,2% против 17,2%;  $p = 0,006$ ; OR=1,8



Таблица 2.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких ( $\leq$ ) и высоких ( $>$ ) значений индивидиальных соотношений IgA1-Bp/IgA1-Pg и IgA1-E2/IgA1-Pg в комбинациях с низкими ( $\leq$ ) и высокими ( $>$ ) уровнями IgG2-E2 и IgG2-Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ I стадии.

Table 2.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low ( $\leq$ ) and high ( $>$ ) IgA1-Bp/IgA1-Pg and IgA1-E2/IgA1-Pg ratios in combinations with low ( $\leq$ ) and high ( $>$ ) IgG2-E2 and IgG2-Pg levels in the serum of healthy women and stage 1 breast cancer patients.

Антиидиотипические антитела Antiidiotypic antibodies	Здоровые женщины Healthy women n = 204	Больные РМЖ I стадии Stage 1 breast cancer n = 505	$\chi^2, (p) (df=1)$
	n (%)	n (%)	
IgA <sub>1</sub> -Bp/IgA <sub>1</sub> -Pg ≤ 1 + IgA <sub>1</sub> -E2/IgA <sub>1</sub> -Pg ≤ 1			
1.1 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	2 (1,0)	9 (1,8)	0,19 (0,66)
1.2 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	0 (0,0)	5 (1,0)	0,86 (0,35)
1.3 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	42 (20,6)	23 (4,5)	<b>42,9 (&lt; 0,0001)</b> 0,2 [0,1–0,3]*
1.4 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	10 (4,9)	15 (3,0)	1,1 (0,29)
IgA <sub>1</sub> -Bp/IgA <sub>1</sub> -Pg >1 + IgA <sub>1</sub> -E2/IgA <sub>1</sub> -Pg ≤ 1			
2.1 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	4 (2,0)	16 (3,2)	0,39 (0,53)
2.2 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	0 (0,0)	5 (1,0)	0,86 (0,35)
2.3 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	9 (4,4)	23 (4,5)	0,01 (0,91)
2.4 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	5 (2,5)	19 (3,7)	0,4 (0,52)
IgA <sub>1</sub> -Bp/IgA <sub>1</sub> -Pg ≤ 1 + IgA <sub>1</sub> -E2/IgA <sub>1</sub> -Pg >1			
3.1 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	6 (2,9)	9 (1,8)	0,47 (0,49)
3.2 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	1/0,5	1/0,2	0,01 (0,91)
3.3 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	15 (7,4)	14 (2,8)	<b>6,6 (0,009)</b> 0,4 [0,2–0,8]*
3.4 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	5 (2,5)	9 (1,8)	0,08 (0,77)
IgA <sub>1</sub> -Bp/IgA <sub>1</sub> -Pg > 1 + IgA <sub>1</sub> -E2/IgA <sub>1</sub> -Pg > 1			
4.1 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	48 (23,5)	88 (17,4)	3,1 (0,07)
4.2 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2	9 (4,4)	38 (7,5)	1,8 (0,18)
4.3 IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	35 (17,2)	138 (27,2)	<b>7,5 (0,006)</b> 1,8 [1,2–2,7]*
4.4 IgG <sub>2</sub> -E2 > 4 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2	13 (6,4)	93 (18,3)	<b>15,6 (&lt; 0,0001)</b> 3,3 [1,8–6,1]*

Примечание: \* – OR [с доверительным интервалом при 95% уровне значимости]

\*odds ratio [95% confidence interval]

и 18,3% против 6,3%;  $p < 0,0001$ ;  $OR = 3,3$ , соответственно). Поэтому только эти сочетания идиотипических и антиидиотипических антител оказались проканцерогенными.

По частоте обнаружения всех остальных исследованных сочетаний сравниваемые группы не имели статистически значимых различий. Поэтому их можно отнести к компенсаторным.

Объединив позиции 1.3 + 3.3, как протективный иммунологический фенотип; позиции

4.3 + 4.4, как проканцерогенный, и остальные, как компенсаторный, представили их распределение в сравниваемых группах (таблица 3).

Протективный иммунологический фенотип с учётом совместного участия исследованных идиотипических и антиидиотипических антител в его формировании обнаружен у 28,0% здоровых женщин и у 7,3% из больных РМЖ ( $p < 0,0001$ ,  $OR = 0,2$ ). Проканцерогенный иммунологический фенотип выявлен соответствен-

Иммунологический фенотип (позиции табл. 1) <i>Immunological phenotypes</i> (positions from the Table 1)	Здоровые женщины <i>Healthy women</i> n = 204	Больные РМЖ I стадии <i>Stage 1 breast cancer</i> n = 505	$\chi^2, (p)$ (df = 1)
	n (%)	n (%)	
1. Протективный фенотип (1.3 + 3.3) <i>Protective phenotype (1.3 + 3.3)</i>	57 (28,0)	37 (7,3)	<b>51,9 (&lt; 0,0001)</b> 0,2 [0,1–0,3]*
2. Проканцерогенный фенотип (4.3 + 4.4) <i>Pro-carcinogenic phenotype (4.3 + 4.4)</i>	48 (23,5)	231 (45,8)	<b>29,1 (&lt; 0,0001)</b> 2,7 [1,9–4,0]*
3. Компенсаторный фенотип (остальные) <i>Compensatory phenotype (others)</i>	99 (48,5)	237 (46,9)	0,1 (0,760)

Примечание: \* – OR [с доверительным интервалом при 95% уровне значимости]

\*odds ratio [95% confidence interval]

но в 23,5% и 45,8% случаев ( $p < 0,0001$ ; OR=2,7). По удельному весу компенсаторного фенотипа сравниваемые группы не имели значимых различий (48,5% и 46,9%;  $p = 0,760$ ).

Выявленные различия были характерны только при сравнении здоровых женщин и больных РМЖ I стадии с ER+ опухолями. Протективный иммунологический фенотип выявлен у 6,6% больных с ER+ опухолями ( $p < 0,0001$ ; OR=0,2) и у 15,5% больных с ER-опухолями ( $p = 0,08$ ). Проканцерогенный фенотип обнаружен в 47,3% ( $p < 0,0001$ ; OR=2,9) и 32,8% ( $p = 0,21$ ) случаев соответственно. По удельному весу наличия компенсаторного фе-

нотипа больные с ER+ и ER- опухолями не различались (46,1% и 51,7%).

Анализ полиморфизма в генах ферментов биотрансформации ксенобиотиков в сравниваемых группах показал следующее (таблица 4). Распределение отдельных генотипов исследованных генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* I фазы биотрансформации у здоровых женщин не имело статистически значимых различий от такового у больных РМЖ как с ER+ так и с ER- опухолями. Аналогичное отсутствие различий обнаружили и при анализе полиморфных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* II фазы биотрансформации.

Полиморфный локус Gene polymorphisms	Здоровые женщины <i>Healthy women</i> n (f)	Больные РМЖ I стадия <i>Stage 1 breast cancer</i>		p value <sub>(ER+)</sub>	p value <sub>(ER-)</sub>
		ER+ n (f)	ER- n (f)		
3801T>C <i>CYP1A1</i> (rs4646903) T/T T/C C/C аллель риска C risk allele C	483 (0,911) 45 (0,085) 2 (0,004) 49 (0,046)	536 (0,915) 48 (0,082) 2 (0,003) 52 (0,044)	101 (0,935) 7 (0,065) - 7 (0,065)	0,83	0,37
-163C>A <i>CYP1A2</i> (rs762551) A/A C/A C/C аллель риска C risk allele C	223 (0,422) 243 (0,459) 63 (0,119) 369 (0,349)	269 (0,459) 257 (0,438) 60 (0,103) 377 (0,322)	54 (0,500) 45 (0,417) 9 (0,083) 63 (0,292)	0,17	0,11
4326 C>G <i>CYP1B1</i> (rs1056836) C/C C/G G/G аллель риска G risk allele G	175 (0,351) 242 (0,485) 82 (0,164) 406 (0,407)	206 (0,352) 278 (0,475) 101 (0,173) 480 (0,410)	43 (0,398) 50 (0,463) 15 (0,139) 80 (0,370)	0,87	0,32

Таблица 3.

Число (n) и частота встречаемости (%) иммунологических фенотипов у здоровых женщин и больных РМЖ I стадии.

Table 3.

Absolute numbers (n) and frequency (%) of immunological phenotypes in the serum of healthy women and stage 1 breast cancer patients.

Таблица 4.

Число (n) и удельный вес (f) больных раком молочной железы (РМЖ) с ER+ и ER- опухолями I стадии и здоровых женщин с различными генотипами ферментов биотрансформации (аддитивная модель наследования).

Table 4.

Case numbers (n) and frequencies (%) of stage 1 breast cancer patients with estrogen receptor (ER)+ and ER- tumors and healthy women with different genotypes of biotransformation enzymes (additive model of inheritance, minor allele vs common allele).

c.-34 C>T CYP17A1 (rs743572) T/T T/C C/C аллель риска C risk allele C	163 (0,326) 229 (0,458) 108 (0,216) 445 (0,445)	97 (0,351) 125 (0,453) 54 (0,196) 233 (0,422)	17 (0,250) 37 (0,544) 14 (0,206) 65 (0,478)	0,40	0,48
c.-39 + 15658 C>T CYP19A1 (rs2470152) T/T T/C C/C аллель риска T risk allele T	163 (0,327) 239 (0,479) 97 (0,194) 565 (0,566)	179 (0,306) 293 (0,501) 113 (0,193) 519 (0,443)	28 (0,259) 53 (0,491) 27 (0,250) 107 (0,495)	0,65	0,10
GSTM1 (del) «+» «0/0»	280 (0,531) 247 (0,469)	309 (0,541) 262 (0,459)	56 (0,519) 52 (0,481)	0,74	0,81
GSTT1 (del) «+» «0/0»	433 (0,823) 93 (0,177)	470 (0,823) 101 (0,177)	91 (0,843) 17 (0,157)	0,99	0,63
c.313 A>G GSTP1 (rs1695) A/A A/G G/G аллель риска G risk allele G	265 (0,500) 226 (0,427) 39 (0,073) 304 (0,288)	268 (0,457) 265 (0,452) 53 (0,091) 371 (0,316)	43 (0,398) 47 (0,435) 18 (0,167) 83 (0,384)	0,13	<b>0,004</b> 1,56 [1,14– 2,13]*

Примечание: \* – OR [с доверительным интервалом при 95% уровне значимости]; критерий сравнения – логистический регрессионный анализ.

\*odds ratio [95% confidence interval], logistic regression analysis.

В то же время выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма *GSTP1* (rs1695) с РМЖ I стадии с ER- опухолями ( $p=0,004$ ). Ассоциированным с возникновением ER- РМЖ оказался аллель G (OR=1,56).

Не обнаружили статистически значимых различий по удельному весу протективного, проканцерогенного и компенсаторного иммунологических фенотипов у носителей каждого отдельного генотипа в трех исследованных генов *CYP* и *GST* как у здоровых женщин, так и у больных РМЖ.

## Обсуждение

Ранее было установлено, что одновременное превышение уровней идиотипических антител IgA<sub>1</sub>-Bp и IgA<sub>1</sub>-E2 над уровнем IgA<sub>1</sub>-Pg у здоровых женщин ассоциировано с ER+ РМЖ I стадии в большей степени (OR=4,9), чем с ER-РМЖ I стадии (OR=3,7) [15]. Однако при этом не учитывалось участие антиидиотипических антител IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg в описанных ассоциациях. В настоящем исследовании обнаружили, что повышение уровней IgG<sub>2</sub>-Pg независимо от

уровней IgG<sub>2</sub>-E2 у женщин с одновременно высокими соотношениями IgA<sub>1</sub>-Bp/IgA<sub>1</sub>-Pg >1 + IgA<sub>1</sub>-E2/IgA<sub>1</sub>-Pg >1 характерно только для больных РМЖ I стадии с ER+, но не с ER- опухолями. Таким образом, уточнено ранее введенное понятие «проканцерогенный иммунологический фенотип» [12]. Не касаясь роли антиидиотипических антител к стероидным гормонам в канцерогенезе молочной железы, можно констатировать, что наличие проканцерогенного иммунологического фенотипа у здоровых женщин в постменопаузе является достаточно информативным предиктором возникновения именно ER+ РМЖ (OR=2,9;  $p<0,0001$ ).

Среди всех исследованных генов *CYP* и *GST* только полиморфизм rs1695 *GSTP1* оказался ассоциированным с РМЖ I стадии и только с ER-опухолями ( $p=0,004$ ; аллель риска G; OR=1,56).

Не обнаружено взаимосвязи иммунологических фенотипов с полиморфизмом *GSTP1*. Таким образом, проканцерогенный иммунологический фенотип и полиморфизм rs1695 гена *GSTP1* можно считать независимыми предикторами соответственно ER+ и ER- РМЖ.



Иммуноферментный анализ сывороточных идиотипических антител IgA<sub>1</sub>-Bp, IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg, и антиидиотипических антител IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg в комплексе с молекулярно-генетическим анализом *GSTP1* (rs1695) предлагается использовать для формирования групп высокого риска РМЖ у здоровых женщин с целью повышения эффективности диагностики и лечения РМЖ на ранних стадиях. Кроме того, дифференциальная доклиническая диагностика ER+ и ER- РМЖ может оказаться полезной для профилактики РМЖ селективными модуляторами ER и ингибиторами ароматазы, эффективность которых была продемонстрирована зарубежными авторами именно в отношении к ER+ РМЖ [16,17,18].

## Заключение

Поиск информативных предикторов рака становится всё более актуальным в связи с повсеместным ростом онкологической заболеваемости. Очевидно, что в индустриально развитых регионах предикторы должны отражать участие химических канцерогенов окружающей среды и их взаимодействие с эндогенными факторами в процессах инициации, промоции и прогрессии злокачественных опухолей. При этом анализ маркеров канцерогенеза должен быть технически простым в выполнении и экономически необременительным в проведении масштабных мониторинговых обследований широких слоёв населения, в первую очередь, у работников канцерогенно опасных производств.

Таким условиям вполне соответствует предлагаемый нами иммуноферментный анализ сывороточных антител против наиболее распространённого и характерного для угледобывающих регионов канцерогена Bp в комплексе с антителами против стероидных гормонов. Аддукты Bp с ДНК обнаружены не только у больных РМЖ [19,20], но и раком лёгкого, гор-тани, мочевого пузыря [21,22], раком толстой

кишки [23,24], раком предстательной железы [25,26]. Аддукты E2 с ДНК выявлены у больных РМЖ, раком яичника, раком предстательной железы и неходжкинской лимфомой [27]. В то же время превышение уровней идиотипических IgA<sub>1</sub>-Bp и IgA<sub>1</sub>-E2 над уровнем IgA<sub>1</sub>-Pg оказалось ассоциированным не только с риском РМЖ, но и с раком лёгкого у женщин [28] и у мужчин [29].

Дальнейшее исследование идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к Bp и стероидным гормонам, при других злокачественных опухолях в тканях, экспрессирующих стероидные рецепторы, позволит определить роль иммунологических фенотипов как универсальных предикторов химического канцерогенеза у человека. Учитывая данные о снижении смертности от рака лёгкого у женщин после терапии РМЖ селективными модуляторами ER [30] и обоснованные предложения лечения рака лёгкого этими препаратами [31], обнаружение проканцерогенного иммунологического фенотипа может послужить показателем для превентивного лечения/профилактики этой злокачественной опухоли, а в перспективе – и других стероид-зависимых онкологических заболеваний, индуцированных химическими канцерогенами. Дальнейшее развитие иммунологических и молекулярно-генетических методов дифференциальной доклинической диагностики рака по наличию/отсутствию стероидных рецепторов потребует более широкого применения анализа этих рецепторов в онкологической клинике.

## Благодарность

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

## Литература :

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. Ссылка активна на 28.10.2022. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. *Практическая онкология.* 2019;20(4):261-273. <https://doi.org/10.31917/2004261>
4. Sneha S, Baker SC, Green A, Storr S, Aiyappa R, Martin S, Pors K. Intratumoural Cytochrome P450 Expression in Breast Cancer: Impact on Standard of Care Treatment and New Efforts to Develop Tumour-Selective Therapies. *Biomedicine.* 2021;9(3):290. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9030290>
5. Farmohammadi A, Arab-Yarmohammadi V, Ramzanpour R. Association analysis of rs1695 and rs113827 2 variations in *GSTP1* gene and breast cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(4):1167-1172. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1167>

6. Almeida M, Soares M, Fonseca-Moutinho J, Ramalhinho AC, Breitenfeld L. Influence of Estrogenic Metabolic Pathway Genes Polymorphisms on Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):94. <https://doi.org/10.3390/ph14020094>
7. Ambrosone CB, Abrams SM, Gorlewska-Roberts K, Kadlubar FF. Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys*. 2007;464(2):169-175. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.05.018>
8. Sagiv SK, Gaudet MM, Eng SM, Abrahamson PE, Shantakumar S, Teitelbaum SL, Bell P, Thomas JA, Neugut AI, Santella RM, Gammon MD. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ Res*. 2009;109(3):287-291. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.11.005>
9. Yang L, Zahid M, Liao Y, Rogan EG, Cavalieri EL, Davidson NE, Yager JD, Visvanathan K, Groopman JD, Kensler TW. Reduced formation of depurinating estrogen-DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. *Carcinogenesis*. 2013;34(11):2587-2592. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt246>
10. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids*. 2015;99(0):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.006>
11. Cavalieri EL, Rogan EG, Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1078-1090. <https://doi.org/10.1002/ijc.30728>
12. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(1):44-52. <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
13. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Воронина Е.Н., Колпинский Г.И. Иммунологический дисбаланс, генетический полиморфизм ферментов биотрансформации и рецепторы стероидных гормонов в опухоли у больных раком молочной железы. *Медицинская иммунология*. 2022;24(4):765-778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
14. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med*. 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
15. Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. Ассоциации антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, с эстрогеновыми рецепторами в опухолевой ткани при раке молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1):53-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>
16. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, Wolter K, Thompson JR, Thompson DD, Allred DC, Armstrong R, Cummings SR, Eastell R, Ensrud KE, Goss P, Lee A, Neven P, Reid DM, Curto M, Vukicevic S; PEARL Investigators. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(22):1706-1715. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq415>
17. Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educational Book*. 2014;34:34-40. [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2014.34.34](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34)
18. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, Loibl S, Bonanni B, Evans DG, Howell A; IBIS-II investigators. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10218):117-122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32955-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32955-1)
19. Gammon MD, Sagiv SK, Eng SM, Shantakumar S, Gaudet MM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Wang LW, Wang Q, Stellman SD, Beyea J, Hatch M, Kabat GC, Wolff MS, Levin B, Neugut AI, Santella RM. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch Environ Health*. 2004;59(12):640-649. <https://doi.org/10.1080/00039890409602948>
20. Pruthi S, Yang L, Sandhu NP, Ingle JN, Beseler CL, Suman VJ, Cavalieri EL, Rogan EG. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts as potential biomarkers for breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(1-2):73-79. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2012.02.002>
21. Peluso M, Munnia A, Hoek G, Krzyzanowski M, Veglia F, Airolidi L, Autrup H, Dunning A, Garte S, Hainaut P, Malaveille C, Gormally E, Matullo G, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Kaladidi A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Kumle M, Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Berglund G, Jansson L, Jarvholm B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Vineis P. DNA adducts and lung cancer risk: a prospective study. *Cancer Res*. 2005;65(17):8042-8048. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3488>
22. Ceppi M, Munnia A, Cellai F, Bruzzone M, Peluso MEM. Linking the generation of DNA adducts to lung cancer. *Toxicology*. 2017;390:160-166. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.09.011>
23. Al-Saleh I, Arif J, El-Doush I, Al-Sanea N, Jabbar AA, Billedo G, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed G. Carcinogen DNA adducts and the risk of colon cancer: case-control study. *Biomarkers*. 2008;13(2):201-216. <https://doi.org/10.1080/13547500701775449>
24. Agudo A, Peluso M, Munnia A, Luján-Barroso L, Sánchez MJ, Molina-Montes E, Sánchez-Cantalejo E, Navarro C, Tormo MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Ardanaz E, Amiano P, Dorronsoro M, Quirós JR, Piro S, Bonet C, Sala N, González CA. Aromatic DNA adducts and risk of gastrointestinal cancers: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(4):685-692. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1205>
25. Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Bock CH, Rundle A, Savera AT, Yang JJ, Nock NL, Tang D. Polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA adducts in prostate and biochemical recurrence after prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):750-757. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0986>
26. Tang D, Kryvenko ON, Wang Y, Jankowski M, Trudeau S, Rundle A, Rybicki BA. Elevated polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in benign prostate and risk of prostate cancer in African Americans. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):113-120. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs326>
27. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine*. 2016;5(1):e12. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0088-3>
28. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммунологический дисбаланс при раке молочной железы и раке легкого у женщин в постменопаузе. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):927-934. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-927-934>
29. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Магарилл Ю.А., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммуноанализ антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону в определении индивидуальных рисков возникновения рака лёгкого у мужчин. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):35-43. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-35-43>
30. Bouchardy C, Benhamou S, Schaffar R, Verkooyen HM, Fioretta G, Schubert H, Vinh-Hung V, Soria JC, Vlastos G, Rapiti E. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer*. 2011;117(6):1288-1295. <https://doi.org/10.1002/cncr.25638>
31. Давыдов М.И., Богуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Тюлядин С.А. Эстрогеновые рецепторы  $\beta$  – новая мишень в терапии немелкоклеточного рака легкого. *Вестник ПАМН*. 2012;67(2):16-22. Ссылка активна на 28.10.2022. [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_17708127\\_71061684.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17708127_71061684.pdf)

## References:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. *Zlokhachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevayemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOI imeni P.A. Gertsena - filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdruza Rossii; 2021. (in Russ). <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Imyanitov EN. The role of molecular genetic diagnosis in clinical oncology. *Practical oncology*. 2019;20(4):261-273. (in Russ). <https://doi.org/10.31917/2004261>
4. Sneha S, Baker SC, Green A, Storr S, Aiyappa R, Martin S, Pors K. Intratumoral Cytochrome P450 Expression in Breast Cancer: Impact on Standard of Care Treatment and New Efforts to Develop Tumour-Selective Therapies. *Biomedicines*. 2021;9(3):290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030290>
5. Farmohammadi A, Arab-Yarmohammadi V, Ramzanpour R. Association analysis of rs1695 and rs113827 2 variations in GSTP1 gene and breast cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(4):1167-1172. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1167>
6. Almeida M, Soares M, Fonseca-Moutinho J, Ramalhinho AC, Breitenfeld L. Influence of Estrogenic Metabolic Pathway Genes Polymorphisms on Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):94. <https://doi.org/10.3390/ph14020094>
7. Ambrosone CB, Abrams SM, Gorlewska-Roberts K, Kadlubar FF. Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys*. 2007;464(2):169-175. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.05.018>
8. Sagiv SK, Gaudet MM, Eng SM, Abrahamson PE, Shantakumar S, Teitelbaum SL, Bell P, Thomas JA, Neugut AI, Santella RM, Gammon MD. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ Res*. 2009;109(3):287-291. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.11.005>
9. Yang L, Zahid M, Liao Y, Rogan EG, Cavalieri EL, Davidson NE, Yager JD, Visvanathan K, Groopman JD, Kensler TW. Reduced formation of depurinating estrogen-DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. *Carcinogenesis*. 2013;34(11):2587-2592. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt246>
10. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids*. 2015;99(0):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.006>
11. Cavalieri EL, Rogan EG, Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1078-1090. <https://doi.org/10.1002/ijc.30728>
12. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(1):44-52. (In Russ). <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
13. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Voronina EN, Kolpinckiy GI. Immunological imbalance, genetic polymorphism of biotransformation enzymes and steroid hormone receptors in tumors in breast cancer patients. *Medical Immunology*. 2022;24(4):765-778. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
14. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med*. 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
15. Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Kolpinckiy GI, Glushkov AN. Associations of antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with estrogen receptors in tumor tissue in breast cancer. *Fundamental and clinical medicine*. 2022;7(1):53-63 (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>
16. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, Wolter K, Thompson JR, Thompson DD, Allred DC, Armstrong R, Cummings SR, Eastell R, Ensrud KE, Goss P, Lee A, Neven P, Reid DM, Curto M, Vukicevic S; PEARL Investigators. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(22):1706-1715. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq415>
17. Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educational Book*. 2014;34:34-40. [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2014.34.34](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34)
18. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, Loibl S, Bonanni B, Evans DG, Howell A; IBIS-II investigators. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10218):117-122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32955-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32955-1)
19. Gammon MD, Sagiv SK, Eng SM, Shantakumar S, Gaudet MM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Wang LW, Wang Q, Stellman SD, Beyea J, Hatch M, Kabat GC, Wolff MS, Levin B, Neugut AI, Santella RM. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch Environ Health*. 2004;59(12):640-649. <https://doi.org/10.1080/00039890409602948>
20. Pruthi S, Yang L, Sandhu NP, Ingle JN, Beseler CL, Suman VJ, Cavalieri EL, Rogan EG. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts as potential biomarkers for breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(1-2):73-79. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.02.002>
21. Peluso M, Munnia A, Hoek G, Krzyzanowski M, Veglia F, Airoldi L, Autrup H, Dunning A, Garte S, Hainaut P, Malaveille C, Gormally E, Matullo G, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulos D, Kaladidi A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Kumle M, Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Berglund G, Jansson L, Jarvholm B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Vineis P. DNA adducts and lung cancer risk: a prospective study. *Cancer Res*. 2005;65(17):8042-8048. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3488>
22. Ceppi M, Munnia A, Cellai F, Bruzzzone M, Peluso MEM. Linking the generation of DNA adducts to lung cancer. *Toxicology*. 2017;390:160-166. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.09.011>
23. Al-Saleh I, Arif J, El-Doush I, Al-Sanea N, Jabbar AA, Billedo G, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed G. Carcinogen DNA adducts and the risk of colon cancer: case-control study. *Biomarkers*. 2008;13(2):201-216. <https://doi.org/10.1080/13547500701775449>
24. Agudo A, Peluso M, Munnia A, Luján-Barroso L, Sánchez MJ, Molina-Montes E, Sánchez-Cantalejo E, Navarro C, Tormo MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Ardanaz E, Amiano P, Dorronsoro M, Quirós JR, Piro S, Bonet C, Sala N, González CA. Aromatic DNA adducts and risk of gastrointestinal cancers: a case-cohort study within the EPIC-Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(4):685-692. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1205>
25. Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Bock CH, Rundle A, Savera AT, Yang JJ, Nock NL, Tang D. Polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA adducts in prostate and biochemical recurrence after prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):750-757. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0986>
26. Tang D, Kryvenko ON, Wang Y, Jankowski M, Trudeau S, Rundle A, Rybicki BA. Elevated polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in benign prostate and risk of prostate cancer in African Americans. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):113-120. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs326>
27. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine*. 2016;5(1):e12. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0088-3>
28. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Titov VA, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Immunological imbalance in breast cancer and lung cancer in postmenopausal women. *Medical Immunology*. 2018;20(6):927-934. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-927-934>
29. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Magarill YA, Titov VA, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Immunoassay of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone for determination of personal lung cancer risk in men. *Siberian journal of oncology*. 2019;18(2):35-43. (In Russ). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-35-43>
30. Bouchardy C, Benhamou S, Schaffar R, Verkooijen HM, Fioretta G, Schubert H, Vinh-Hung V, Soria JC, Vlastos G, Rapiti E. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer*. 2011;117(6):1288-1295. <https://doi.org/10.1002/cncr.25638>
31. Davidov MI, Bogush TA, Polotskiy BE, Tylyandin SA. Estrogen receptors  $\beta$  - new target in cellular lung cancer treatment. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(2):16-22. (In Russ). [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_17708127\\_71061684.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17708127_71061684.pdf)



## Сведения об авторах

**Глушков Андрей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).  
**Вклад в статью:** обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи, заключение.

**ORCID:** 0000-0002-8560-6719

**Поленок Елена Геннадьевна**, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).  
**Вклад в статью:** сбор данных, выполнение исследований, анализ полученных данных.

**ORCID:** 0000-0002-9368-2340

**Гордеева Людмила Александровна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).  
**Вклад в статью:** статистический анализ данных.

**ORCID:** 0000-0001-5870-7584

**Мун Стелла Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

**Вклад в статью:** статистический анализ данных.

**ORCID:** 0000-0002-5530-3469

**Воронина Елена Николаевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий группой молекулярной генетики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8).

**Вклад в статью:** анализ полученных данных.

**ORCID:** 0000-0002-3405-6980

**Костянко Михаил Владимирович**, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

**Вклад в статью:** выполнение исследований, анализ полученных данных.

**ORCID:** 0000-0003-0053-1752

**Антонов Александр Витальевич**, заведующий отделением опухолей молочной железы, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

**Вклад в статью:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

**ORCID:** 0000-0003-0802-9759

**Верхбицкая Наталья Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

**Вклад в статью:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

**ORCID:** 0000-0003-3860-825X

**Колпинский Глеб Иванович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 53/1).

**Вклад в статью:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

**ORCID:** 0000-0002-5526-2687

Статья поступила: 11.11.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Prof. Andrey N. Glushkov**, MD, DSc, Professor, Chief Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-8560-6719

**Dr. Elena G. Polenok**, PhD, Leading Research Fellow, 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 (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-9368-2340

**Dr. Lyudmila A. Gordeeva**, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0001-5870-7584

**Dr. Stella A. Mun**, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-5530-3469

**Dr. Elena N. Voronina**, PhD, Senior Research Fellow, Chief of the Molecular Genetics Group, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (8, Akademika Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

**ORCID:** 0000-0002-3405-6980

**Contribution:** performed the data analysis.

**Mr. Mikhail V. Kostyanko**, Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Basic Sciences, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0003-0053-1752

**Dr. Alexander V. Antonov**, MD, Chief of the Breast Cancer Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the clinical data.

**ORCID:** 0000-0003-0802-9759

**Dr. Natalia E. Verzhbitskaya**, MD, PhD, Chief of the Department of Pathology, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the clinical data.

**ORCID:** 0000-0003-3860-825x

**Prof. Gleb I. Kolpinskiy**, MD, DSc, Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Chief Executive Officer, Kemerovo Clinical Diagnostic Center (53/1, Oktyabr'sky Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the clinical data.

**ORCID:** 0000-0002-5526-2687

Received: 11.11.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.