

УДК 618.19-006.6-036:616-097.3

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>

КООПЕРАТИВНОЕ УЧАСТИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ГОРМОН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ В ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГЛУШКОВ А.Н.¹, ПОЛЕНКО Е.Г.¹, МУН С.А.^{1*}, ГОРДЕЕВА Л.А.¹, КОСТЯНКО М.В.², АНТОНОВ А.В.³, БАЙРАМОВ П.В.³, ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.³, КОЛПИНСКИЙ Г.И.^{4,5}

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

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

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

Резюме

Цель. Выявить предполагаемое кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител и анти-аутоантител в конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- у больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Исследовали содержание эстрадиола (E2), прогестерона (Pg) и соответствующих идиотипических антител класса А (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg), а также анти-идиотипических антител класса G (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) в сыворотке крови 979 женщин, больных РМЖ (432 – I стадии; 547 – II–IV стадии), с помощью иммуноферментного анализа. Рассчитали медианы исследованных компонентов у больных РМЖ I стадии с ER+/PR+ опухолями. Наличие стероидных рецепторов (ER и PR) в опухоли определяли с помощью иммуногистохимических методов.

Результаты. У больных РМЖ ER+/PR+ опухолями одновременное повышение уровней IgA₁-E2 и IgG₂-E2 было ассоциировано с повышением концентрации E2 в сыворотке крови (p = 0,007). И наоборот, одновременное повышение уровней IgA₁-Pg и IgG₂-Pg было ассоциировано со снижением концентрации Pg (p = 0,04). У больных РМЖ II–IV стадий по сравнению с I стадией удельный вес ER+/PR+ опухолей был

ниже, а ER-/PR- выше только при: одновременно высоких уровнях IgA₁-E2 и IgG₂-E2 независимо от концентрации в сыворотке крови E2 (p = 0,004); высоких уровнях IgG₂-E2 в комбинации с низкими уровнями IgA₁-E2 и низкой концентрацией E2 (p = 0,002); высоких уровнях IgG₂-Pg и высоком содержании Pg независимо от уровней IgA₁-Pg (p < 0,001); одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg независимо от концентрации E2 и Pg и уровней IgA₁-E2 и IgA₁-Pg (p < 0,001). При всех других комбинациях содержания гормонов и уровней гормон-специфических антител указанной разницы между больными РМЖ I и II–IV стадиями не было.

Заключение. Обнаружено совместное влияние гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических аутоантител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови больных РМЖ. Впервые описано кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических аутоантител в конверсии стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ. Полученные результаты могут быть полезными для повышения эффективности адъювантной гормонотерапии РМЖ.

Для цитирования:

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител в прогрессии рака молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 19-32. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>

*Корреспонденцию адресовать:

Мун Стелла Андреевна, 650065, г. Кемерово, проспект Ленинградский, 10, E-mail: stellamun@yandex.ru

© Глушков А.Н. и др.

Ключевые слова: рак молочной железы, эстрадиол, прогестерон, антитела, анти-антитела, стероидные рецепторы.

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 АААА-А21-121011590009-9 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН).

ORIGINAL RESEARCH

SYNERGISTIC ACTION OF STEROID HORMONES AND HORMONE-SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN BREAST CANCER PROGRESSION

Andrey N. Glushkov¹, Elena G. Polenok¹, Stella A. Mun^{1*}, Lyudmila A. Gordeeva¹, Mikhail V. Kostyanko², Alexander V. Antonov³, Pavel V. Bayramov³, Natalia E. Verzhbitskaya³, Gleb I. Kolpinskiy^{4,5}

¹Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State University Kemerovo, Russian Federation

³Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

⁵Clinical Consulting and Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To study the possible synergistic action of steroid hormones and hormone-specific autoantibodies and anti-autoantibodies in conversion of ER+/PR+ tumors into ER-/PR- in breast cancer patients.

Materials and Methods. Concentrations of estradiol (E2) and progesterone (Pg) and the levels of hormone-specific idiotypic IgA antibodies (IgA₁-E2 and IgA₁-Pg) as well as anti-idiotypic IgG antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) were studied in the serum of 979 breast cancer patients (432 patients with stage 1 and 547 patients with stages 2-4) by means of enzyme-linked immunosorbent assay. E2 and Pg receptors phenotype (ER/PR) was determined using immunohistochemistry.

Results. Simultaneous increase in IgA₁-E2 and IgG₂-E2 levels was associated with elevated E2 serum concentration ($p = 0.007$) in ER+/PR+ breast

cancer patients. On the contrary, concurrent increase in IgA₁-Pg и IgG₂-Pg, was associated with lowered Pg concentration ($p = 0.04$). The frequency of ER+/PR+ tumors was low and ER-/PR- was high in patients with stages 2-4 breast cancer than in stage 1 in the following cases: 1) IgG₂-E2 and IgA₁-E2 levels were high regardless of serum E2 ($p = 0.004$); 2) IgG₂-E2 levels were high and IgA₁-E2 and E2 levels were low ($p = 0.002$); 3) IgG₂-Pg and Pg levels were high regardless of IgA₁-Pg levels ($p < 0.001$); 4) IgG₂-E2 and IgG₂-Pg levels were high regardless of E2, Pg, IgA₁-E2 and IgA₁-Pg levels ($p < 0.001$). In other combinations of hormones and hormone-specific antibodies and anti-antibodies, there have been no differences in the frequency of ER+/PR+ and ER-/PR- tumors between patients with ascending stages of breast cancer.

Conclusion. We for the first time found a synergistic action of hormone-specific idiotypic and

For citation:

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy. Synergistic action of steroid hormones and hormone-specific autoantibodies in breast cancer progression. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 19-32. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>

***Corresponding author:**

Dr. Stella A. Mun, 10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation, E-mail: stellamun@yandex.ru

© Andrey N. Glushkov, et al.

anti-idiotypic autoantibodies on the concentration of steroid hormones in the serum of breast cancer patients, and the synergistic action of steroid hormones and hormone-specific idiotypic and anti-idiotypic autoantibodies on tumor steroid receptor conversion.

Keywords: breast cancer; estradiol; progesterone; antibodies; anti-antibodies; steroid receptors.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was funded by the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task No. AAAA-A21-121011590009-9 (project VI.59.1.1 of the Program of Fundamental Scientific Research SB RAS).

Введение

Одним из решающих признаков прогрессии рака молочной железы (РМЖ) является снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов, эстрадиола и прогестерона (ER и PR) в опухолевой ткани. Так, количество ER+/PR+ опухолей снижалось, а ER-/PR- возрастало у пациенток с IV стадией заболевания по сравнению с I [1]. ER+ и PR+ лимфогенные метастазы встречались реже по сравнению с первичной опухолью [2]. Изучение механизмов конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- имеет важное практическое значение, поскольку утрата стероидных рецепторов определяет резистентность РМЖ к эндокринной терапии.

Участие стероидов в возникновении и прогрессии гормонозависимых раков не вызывает сомнения [3,4,5]. В частности, показано, что эстрадиол (E2) стимулирует прогрессию ER+ РМЖ [6], а прогестерон (Pg) ингибирует эстроген-опосредованный рост ER α + РМЖ эксплантов и усиливает анти-пролиферативные эффекты ER α антагонистов [7].

Многочисленными экспериментальными работами, выполненными еще в 70-80 годы прошлого века, установлено, что содержание стероидных гормонов в крови может регулироваться соответствующими специфическими антителами. Иммунизация животных против E2 или Pg приводила не только к образованию таких антител, но и к возрастанию концентрации гормонов в сыворотке и модуляции их биологических эффектов [8,9,10,11]. У крыс, иммунизированных против E2, замедлялся рост имплантированной аденокарциномы молочной железы MT/W9A [12], по мнению авторов, за счёт связывания антителами E2 и угнетения его стимулирующего действия на пролиферацию опухолевых клеток.

В модельных экспериментах *in vitro* продемонстрированы внегеномные эффекты антител против стероидных рецепторов в результате связывания с мембранными рецепторами на поверхности различных клеток-мишеней [13,14,15]. В частно-

сти, антитела против ER α , выделенные из сыворотки крови больных РМЖ, стимулировали пролиферацию ER+ клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 [16]. С другой стороны, связывание антител против ER с мембранными ER блокировало пролиферативное действие E2 на клетки MCF-7 *in vitro* и рост ксенотрансплантов опухоли *in vivo* [17,18].

Таким образом, антитела против стероидных гормонов и против стероидных рецепторов проявляли противоположные биологические эффекты в зависимости от условий эксперимента. Поэтому представляется целесообразным исследовать их влияние на возникновение и рост злокачественных опухолей у человека в естественных условиях.

Поскольку роль антител против стероидных рецепторов выполняют анти-идиотипические антитела к стероидным гормонам, нами были начаты их исследования у больных РМЖ. Обнаружили, что превышение уровней идиотипических антител класса А против E2 (IgA $_1$ -E2) над уровнями антител против прогестерона (IgA $_1$ -Pg) в комбинации с высокими уровнями соответствующих анти-идиотипических антител класса G (IgG $_2$ -E2 и/или IgG $_2$ -Pg) в сыворотке крови больных РМЖ с ER+/PR+ опухолями встречались чаще, чем у здоровых женщин [19]. Таким образом, подтвердили предположение о кооперативном взаимодействии идиотипических и анти-идиотипических антител, специфичных соответственно к стероидным гормонам и стероидным рецепторам, в возникновении ER+/PR+ злокачественных новообразований. Участие самих гормонов в этих взаимодействиях в прогрессии гормонозависимых опухолей, в частности, в конверсии ER+/PR+ в ER-/PR- РМЖ, оставалось неизвестным, равно как и совместное влияние гормон-специфических антител и анти-антител на содержание соответствующих гормонов в сыворотке крови больных РМЖ.

Цель исследования

Выявить предполагаемое кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител и анти-аутоантител в конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- у больных РМЖ.

Материалы и методы

В настоящей работе объектом исследования послужила сыворотка крови 979 женщин с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы» в постменопаузе. Все женщины исследуемой группы первично обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Согласно TNM классификации, у большинства женщин были выявлены I и II стадии заболевания (44% и 39,5% соответственно), III и IV стадии были выявлены у 15,5% и 1% женщин соответственно. Исходя из протоколов патологоанатомического исследования о рецепторном статусе опухоли (наличие/отсутствие ER и PR) все женщины были разделены на 3 подгруппы: рецептор-позитивные (ER+/PR+), рецептор-негативные (ER-/PR-) и промежуточные (ER+/PR-). Медиана возраста всех женщин составила 64 года (межквартильный размах 59–70).

Для исследования у всех женщин забиралась периферическая кровь в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и согласно «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины дали письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Анализ идиотипических антител класса А против эстрадиола (IgA₁-E2) и прогестерона (IgA₁-Pg) проводили методом неконкурентного иммуноферментного анализа по описанной ранее методике [20]. Уровни IgA₁-E2 и IgA₁-Pg выражали в условных единицах [20].

Анти-идиотипические антитела против E2 и Pg (IgG₂-E2, IgG₂-Pg) определяли на коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 в Pg в качестве антигенов согласно методике [20]. Уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg также выражали в условных единицах [20].

Концентрацию стероидных гормонов (E2, Pg) определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «Иммуно-

ФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Оценку характера распределения признаков осуществляли с помощью W-критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, далее использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Средние значения уровней антител и концентрации гормонов представлены в виде медианы (Me).

Результаты

Сначала выяснили, взаимосвязано ли содержание E2 и Pg с уровнями соответствующих специфических антител и анти-антител (каждого по отдельности и в совокупности) в сыворотке крови больных РМЖ. Для этого рассчитали Me концентраций гормонов и уровней исследуемых антител у больных с ER+/PR+ опухолями. Затем сопоставили количество и удельный вес случаев с низким (\leq Me) и высокими ($>$ Me) содержанием E2 и Pg, с одной стороны, с низкими (\leq Me) и высокими ($>$ Me) уровнями гормон-специфических антител и анти-антител, с другой стороны. Результаты представлены в **таблице 1**.

Обнаружили, что содержание E2 не было взаимосвязано с уровнями IgA₁-E2 (позиция 1.1). В то же время у больных с высокими уровнями IgG₂-E2 ($>3,7$) высокие концентрации E2 (>194 нмоль/л) встречались чаще, чем у больных с низкими уровнями IgG₂-E2 (позиция 1.2: 54,9% против 45,7%, $p = 0,02$). Такое превышение удельного веса больных с высокими концентрациями E2 (60,3%) по сравнению с высокими и низкими концентрациями E2 (39,7%) имело место только в случае с одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 и IgG₂-E2 (позиция 2.4: $p = 0,007$).

Содержание Pg также не было взаимосвязано с уровнями IgA₁-Pg (позиция 3.1). В то же время у больных с высокими уровнями IgG₂-Pg ($>2,5$) высокие концентрации Pg (> 697 нмоль/л) встречались реже, чем у больных с низкими уровнями IgG₂-Pg (позиция 3.2: 44,9% против 54,9%, $p = 0,01$). Такая разница удельного веса больных с высокими концентрациями Pg (42,6%) по сравнению с больными с низкими концентрациями Pg (57,4%) имела место только в случае с одновременно высокими уровнями

Антитела, комбинации антител Antibodies, antibodies combinations		РМЖ ER+/PR+ Breast cancer patients ER+/PR+ n = 647		χ^2 , (p) df = 1
		E2 ≤ 194	E2 > 194	
		n / %	n / %	
1.1	IgA ₁ -E2 ≤ 2,7 > 2,7	169 / 51,5 154 / 48,3	159 / 48,5 165 / 51,7	0,6 (0,45)
1.2	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 > 3,7	184 / 54,3 139 / 45,1	155 / 45,7 169 / 54,9	5,0 (0,02)
2.1	IgA ₁ -E2 ≤ 2,7 + IgG ₂ -E2 ≤ 3,7	88 / 53,0	78 / 47,0	0,7 (0,40)
2.2	IgA ₁ -E2 > 2,7 + IgG ₂ -E2 ≤ 3,7	96 / 55,5	77 / 44,5	2,6 (0,10)
2.3	IgA ₁ -E2 ≤ 2,7 + IgG ₂ -E2 > 3,7	81 / 50,0	81 / 50,0	0,0 (0,95)
2.4	IgA ₁ -E2 > 2,7 + IgG ₂ -E2 > 3,7	58 / 39,7	88 / 60,3	7,3 (0,007)
		Pg ≤ 697	Pg > 697	
3.1	IgA ₁ -Pg ≤ 1,8 > 1,8	161 / 50,8 163 / 49,4	156 / 49,2 167 / 50,6	0,1 (0,78)
3.2	IgG ₂ -Pg ≤ 2,5 > 2,5	147 / 45,1 177 / 55,1	179 / 54,9 144 / 44,9	6,1 (0,01)
4.1	IgA ₁ -Pg ≤ 1,8 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	77 / 48,7	81 / 51,3	0,1 (0,77)
4.2	IgA ₁ -Pg > 1,8 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	70 / 41,7	98 / 58,3	5,9 (0,01)
4.3	IgA ₁ -Pg ≤ 1,8 + IgG ₂ -Pg > 2,5	84 / 52,8	75 / 47,2	0,5 (0,48)
4.4	IgA ₁ -Pg > 1,8 + IgG ₂ -Pg > 2,5	93 / 57,4	69 / 42,6	4,3 (0,04)

Таблица 1. Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤) и высоких (>) концентраций эстрадиола (E2) и прогестерона (Pg) у больных РМЖ с ER+/PR+ опухолями с низкими (≤) и высокими (>) уровнями исследованных антител и их возможных комбинаций.

Table 1. Numbers (n) and prevalence (%) of low (≤) and high (>) estradiol (E2) and progesterone (Pg) concentrations in breast cancer patients with ER+/PR+ tumors according to low (≤) and high (>) levels of studied antibodies and their combinations.

IgA₁-Pg и IgG₂-Pg (позиция 4.4: p = 0,04). Интересно, что у больных с высокими уровнями IgA₁-Pg в сочетании с низкими уровнями IgG₂-Pg (позиция 4.2) высокое содержание Pg обнаруживалось чаще, чем низкое (58,3% против 41,7%, p = 0,01).

Для исследования предполагаемых взаимосвязей между стероид-специфическими идиотипическими и анти-идиотипическими аутогенными антителами сопоставили количество случаев с низкими и высокими уровнями первых и вторых в сыворотке крови ER+/PR+ РМЖ. Искомые взаимосвязи IgG₂-E2 и IgG₂-Pg не обнаружены ни с IgA₁-E2, ни с IgA₁-Pg.

Исследование кооперативного участия стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител начали с анализа распределения ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ при распространённом процессе (II–IV стадии) в сопоставлении с таковым в начале заболевания (I стадия) без учёта индивидуальных уровней аутоантител и концен-

трации гормонов. Полученные результаты показали следующее. Удельный вес больных с ER+/PR+ опухолями при II–IV стадиях был ниже (60,7%), чем при I стадии (72,9%). Соответственно удельный вес больных с ER-/PR- опухолями был выше (24,1% против 11,4%). По удельному весу ER+/PR- опухолей больные сравниваемых групп не имели различий (15,2% и 15,7%). Различия по распределению больных в соответствии со статусом стероидных рецепторов оказались статистически значимыми (p<0,0001).

Далее провели аналогичное сравнение больных II–IV стадиями и I стадией с учётом их индивидуальных особенностей содержания в сыворотке крови исследованных антител и гормонов по отдельности. Оказалось, что распределение больных РМЖ по удельным весам ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей не было взаимосвязано с уровнями исследованных антител и содержанием гормонов ни при I, ни II–IV стадиях. Исключение составили больные I

стадией РМЖ при сопоставлении разных уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg. У пациентов с высокими уровнями IgG₂-E2 ER+/PR+ опухоли встречались чаще, чем при низких уровнях (78,8% против 67,4%). Соответственно ER+/PR- вместе с ER-/PR- опухолями встречались реже (21,2% против 32,6%, p = 0,011). Аналогичные различия имели место и при высоких и низких уровнях IgG₂-Pg (78,0% против 68,3% и 22,0% против 36,7%, p = 0,030).

Снижение удельных весов ER+/PR+ и повышение ER-/PR- опухолей у больных II-IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией было статистически достоверным независимо от уровней IgA₁-E2, IgA₁-Pg и IgG₂-E2, а также концентрацией E2 и Pg. В то же время аналогичная разница обнаружена только при высоких уровнях IgG₂-Pg (p<0,001). При низких уровнях IgG₂-Pg эти различия были слабо достоверными (p = 0,04).

Предполагаемое участие гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических антител и соответствующих гормонов в конверсии стероидных гормонов при прогрессии РМЖ обнаружено после анализа их инди-

видуальных сочетаний у больных РМЖ I стадии по сравнению со II-IV стадиях (таблица 2). Статистически значимое (p = 0,002) снижение удельного веса больных с ER+/PR+ опухолями при I стадии по сравнению с II-IV стадиями (81,8% против 60,0%) и соответствующее увеличение удельного веса больных с ER-/PR- опухолями (5,5% против 31,7%) имело место только в случаях с высокими уровнями IgG₂-E2>3,7 в комбинации с низким уровнем IgA₁-E2≤2,7 и низкой концентрацией E2<194 нмоль/л (позиция 1.3). Аналогичная разница обнаружена и при высоких уровнях IgG₂-E2 в комбинации с высокими уровнями IgA₁-E2 как при низком, так и при высоком содержании E2 в сыворотке крови (позиции 2.3 и 2.4: p = 0,03). В совокупности (при сложении показателей по позициям 2.3-2.4) различия между больными I и II-IV стадиями РМЖ оказались более значимыми статистически (p = 0,004). Во всех остальных случаях, при иных индивидуальных комбинациях IgA₁-E2, IgG₂-E2 и E2 (позиции 1.1; 1.2; 1.4; 2.1; 2.2), искомые статистически значимые различия не выявлены (p>0,05).

Таблица 2. Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA1-E2, IgG2-E2 и концентрации эстрадиола (E2) в сыворотке крови.

Table 2. Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA1-E2, IgG2-E2, and estradiol (E2) levels.

Комбинации антител и гормонов <i>Antibodies and hormones combinations</i>		РМЖ I стадии <i>Breast cancer stage 1</i> n = 432			РМЖ II-IV стадии <i>Breast cancer stages 2-4</i> n = 547			χ ² , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
IgA₁-E2 ≤ 2,7								
1.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + E2 ≤ 194	38 / 67,9	12 / 21,4	6 / 10,7	50 / 66,7	11 / 14,7	14 / 18,7	2,2 (0,34)
1.2	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + E2 > 194	38 / 64,4	12 / 20,3	9 / 15,3	40 / 56,3	10 / 14,1	21 / 29,6	3,9 (0,14)
1.3	IgG ₂ -E2 > 3,7 + E2 ≤ 194	45 / 81,8	7 / 12,7	3 / 5,5	36 / 60,0	5 / 8,3	19 / 31,7	12,8 (0,002)
1.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + E2 > 194	42 / 72,4	6 / 10,3	10 / 17,2	39 / 60,9	12 / 18,8	13 / 20,3	2,2 (0,33)
IgA₁-E2 > 2,7								
2.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + E2 ≤ 194	47 / 72,3	10 / 15,4	8 / 12,3	49 / 67,1	11 / 15,1	13 / 17,8	0,8 (0,67)
2.2	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + E2 > 194	28 / 63,6	10 / 22,7	6 / 13,6	49 / 53,3	17 / 18,5	26 / 28,3	3,5 (0,17)
2.3	IgG ₂ -E2 > 3,7 + E2 ≤ 194	35 / 77,8	7 / 15,6	3 / 6,7	23 / 60,5	4 / 10,5	11 / 28,9	7,3 (0,03)
2.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + E2 > 194	42 / 84,0	4 / 8,0	4 / 8,0	46 / 62,2	13 / 17,6	15 / 20,3	6,9 (0,03)

В **таблице 3** представлены результаты сравнения больных РМЖ I и II–IV стадий по статусу ER и PR в зависимости от индивидуальных комбинаций содержания в сыворотке крови Pg и Pg-специфических аутоантител. Видно, что низкий удельный вес ER+/PR+ опухолей и высокий удельный вес ER-/PR- опухолей у больных с II–IV стадией процесса, по сравнению с I стадией имел место только при индивидуальных сочетаниях высоких уровней IgG₂-Pg > 2,5 с высоким содержанием Pg > 697 нмоль/л независимо от уровней IgA₁-Pg. В позиции 1.4 эти зна-

чения составляли 63,2% против 83,0% и 22,8% против 4,3% соответственно (p = 0,02). В позиции 2.4 эти значения равнялись: 56,1% против 86,0% и 26,3% против 9,3%; p = 0,006. В совокупности (при сложении показателей по позициям 1.4 + 2.4) искомые различия между больными I и II–IV стадиями РМЖ оказались более значимыми (p < 0,001). При всех остальных возможных комбинациях уровней IgA₁-Pg, IgG₂-Pg и концентрации Pg в сыворотке крови статистически значимых различий между больными РМЖ I и II–IV стадий не обнаружено.

Комбинации антител и гормонов Antibodies and hormones combinations		РМЖ I стадии Breast cancer stage 1 n = 432			РМЖ II–IV стадии Breast cancer stages 2-4 n = 547			χ ² , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
IgA₁-Pg ≤ 1,8								
1.1	IgG ₂ -Pg ≤ 2,5 + Pg ≤ 697	38 / 76,0	8 / 16,0	4 / 8,0	39 / 66,1	7 / 11,9	13 / 22,0	4,1 (0,13)
1.2	IgG ₂ -Pg ≤ 2,5 + Pg > 697	38 / 69,1	10 / 18,2	7 / 12,7	43 / 55,8	15 / 19,5	19 / 24,7	3,3 (0,19)
1.3	IgG ₂ -Pg > 2,5 + Pg ≤ 697	47 / 72,3	10 / 15,4	8 / 12,3	37 / 62,7	7 / 11,9	15 / 25,4	3,6 (0,17)
1.4	IgG ₂ -Pg > 2,5 + Pg > 697	39 / 83,0	6 / 12,8	2 / 4,3	36 / 63,2	8 / 14,0	13 / 22,8	7,6 (0,02)
IgA₁-Pg > 1,8								
2.1	IgG ₂ -Pg ≤ 2,5 + Pg ≤ 697	36 / 66,7	11 / 20,4	7 / 13,0	34 / 63,0	8 / 14,8	12 / 22,2	1,8 (0,39)
2.2	IgG ₂ -Pg ≤ 2,5 + Pg > 697	43 / 63,2	13 / 19,1	12 / 17,6	55 / 56,1	16 / 16,3	27 / 27,6	2,2 (0,33)
2.3	IgG ₂ -Pg > 2,5 + Pg ≤ 697	37 / 74,0	8 / 16,0	5 / 10,0	56 / 65,1	12 / 14,0	18 / 20,9	2,7 (0,26)
2.4	IgG ₂ -Pg > 2,5 + Pg > 697	37 / 86,0	2 / 4,7	4 / 9,3	32 / 56,1	10 / 17,5	15 / 26,3	10,3 (0,006)

Таблица 3. Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II–IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA₁-Pg, IgG₂-Pg и концентрации прогестерона (Pg) в сыворотке крови.

Table 3. Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA₁-Pg, IgG₂-Pg, and progesterone (Pg) levels.

Исследование кооперативного участия стероид-специфических анти-идиотипических антител при низких и высоких концентрациях соответствующих гормонов в конверсии стероидных рецепторов показало следующее. Снижение удельного веса ER+/PR+ опухолей и соответствующее повышение удельного веса ER-/PR- опухолей у больных II–IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией (62,5% против 85,7% и 32,1% против 5,4%, p = 0,002) имело место только при одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg с низким содержанием E2 в сыворотке крови (**таблица 4**, позиция 1.4) так же, как и с высоким содержанием E2 (позиция 2.4: 62,3% против 82,8% и 20,3% против 6,9%, p = 0,03). Такие же различия об-

наружены и при высоких уровнях IgG₂-E2 с одновременно низкими уровнями IgG₂-Pg у больных с низким содержанием в сыворотке E2 (позиция 1.2: 57,1% против 72,7% и 28,6% против 6,8%, p = 0,03).

Аналогичные результаты получены в случаях с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg как при низкой концентрации Pg в сыворотке крови (**таблица 5**, позиция 1.4: 61,8% против 79,7% и 26,5% против 6,3%, p = 0,008), так и при высокой (позиция 2.4: 63,2% против 90,0% и 24,6% против 6,0%, p = 0,006). Такие же различия выявлены и при одновременно низких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg у больных с низким содержанием Pg (позиция 1.1: 67,5% против 69,4 и 22,5% против 8,1%, p = 0,02).

Таблица 4. Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA2-E2 и IgG2-Pg и концентрацией эстрадиола (E2) в сыворотке крови.

Комбинации антител и гормонов <i>Antibodies and hormones combinations</i>		РМЖ I стадии <i>Breast cancer stage 1</i> n = 432			РМЖ II-IV стадии <i>Breast cancer stages 2-4</i> n = 547			χ ² , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
E2 ≤ 194								
1.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	45 / 68,2	16 / 24,2	5 / 7,6	57 / 68,7	12 / 14,5	14 / 16,9	4,4 (0,11)
1.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	32 / 72,7	9 / 20,5	3 / 6,8	24 / 57,1	6 / 14,3	12 / 28,6	7,1 (0,03)
1.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	40 / 72,7	6 / 10,9	9 / 16,4	42 / 64,6	10 / 15,4	13 / 20,0	0,9 (0,62)
1.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	48 / 85,7	5 / 8,9	3 / 5,4	35 / 62,5	3 / 5,4	18 / 32,1	13,3 (0,002)
E2 > 194								
2.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	42 / 62,7	13 / 19,4	12 / 17,9	48 / 51,1	15 / 16,0	31 / 33,0	4,5 (0,10)
2.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	36 / 72,0	4 / 8,0	10 / 20,0	42 / 60,9	13 / 18,8	14 / 20,3	2,9 (0,23)
2.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	24 / 66,7	9 / 25,0	3 / 8,3	41 / 54,4	12 / 17,4	16 / 23,2	3,8 (0,15)
2.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	48 / 82,8	6 / 10,3	4 / 6,9	43 / 62,3	12 / 17,4	14 / 20,3	6,9 (0,03)

Таблица 5. Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA2-E2 и IgG2-Pg и концентрацией прогестерона (Pg) в сыворотке крови.

Комбинации антител и гормонов <i>Antibodies and hormones combinations</i>		РМЖ I стадии <i>Breast cancer stage 1</i> n = 432			РМЖ II-IV стадии <i>Breast cancer stages 2-4</i> n = 547			χ ² , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
Pg ≤ 697								
1.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	43 / 69,4	1 / 22,6	5 / 8,1	54 / 67,5	8 / 10,0	18 / 22,5	8,1 (0,02)
1.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	31 / 73,8	5 / 11,9	6 / 14,3	19 / 57,6	7 / 21,2	7 / 21,2	2,2 (0,33)
1.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	33 / 64,7	9 / 17,6	9 / 17,6	51 / 66,2	11 / 14,3	15 / 19,5	0,3 (0,87)
1.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	51 / 79,7	9 / 14,1	4 / 6,3	42 / 61,8	8 / 11,8	18 / 26,5	9,7 (0,008)
Pg > 697								
2.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	44 / 62,0	15 / 21,1	12 / 16,9	51 / 52,6	19 / 19,6	27 / 27,8	2,8 (0,25)
2.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	37 / 71,2	8 / 15,4	7 / 13,5	47 / 60,3	12 / 15,4	19 / 24,4	2,4 (0,29)
2.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	31 / 77,5	6 / 15,0	3 / 7,5	32 / 56,1	11 / 19,3	14 / 24,6	5,8 (0,06)
2.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	45 / 90,0	2 / 4,0	3 / 6,0	36 / 63,2	7 / 12,3	14 / 24,6	10,5 (0,006)

Table 5. Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA2-E2, IgG2-Pg, and progesterone (Pg) levels.

Комбинации антител и гормонов Antibodies and hormones combinations		РМЖ I стадии Breast cancer stage 1 n = 432			РМЖ II-IV стадии Breast cancer stages 2-4 n = 547			χ^2 , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
IgA₂-E2 ≤ 2,7								
1.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	43 / 65,2	15 / 22,7	8 / 12,1	45 / 56,3	13/16,3	22/27,5	5,4 (0,07)
1.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	34 / 69,4	7 / 14,3	8 / 16,3	31 / 59,6	7/13,5	14/76,9	1,7 (0,43)
1.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	33 / 67,3	9 / 18,4	7 / 14,3	45 / 68,2	8/12,1	13/19,7	1,2 (0,54)
1.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	53 / 82,8	6 / 9,4	5 / 7,8	44 / 61,1	10/13,9	18/25,0	8,7 (0,01)
IgA₁-E2 > 2,7								
2.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	44 / 65,7	14 / 20,9	9 / 13,4	60 / 61,9	14 / 14,4	23 / 23,7	3,2 (0,20)
2.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	34 / 75,6	6 / 13,3	5 / 11,1	35 / 59,3	12 / 20,3	12 / 20,3	3,1 (0,22)
2.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	31 / 73,8	6 / 14,3	5 / 11,9	38 / 55,9	14 / 20,6	16 / 23,5	3,7 (0,16)
2.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	43 / 86,0	5 / 10,0	2 / 4,0	34 / 64,2	5 / 9,4	14 / 26,4	9,9 (0,007)

Таблица 6. Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA₂-E2 и IgG₂-Pg и концентрацией прогестерона (Pg) в сыворотке крови.

Table 6. Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA₂-E2, IgG₂-Pg, and progesterone (Pg) levels.

Комбинации антител и гормонов Antibodies and hormones combinations		РМЖ I стадии Breast cancer stage 1 n = 432			РМЖ II-IV стадии Breast cancer stages 2-4 n = 547			χ^2 , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
IgA₁-Pg ≤ 1,8								
1.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	43 / 68,3	15 / 23,8	5 / 7,9	54 / 62,1	13 / 14,9	20 / 23,0	6,7 (0,04)
1.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	33 / 78,6	3 / 7,1	6 / 14,3	28 / 57,1	9 / 18,4	12 / 24,5	4,9 (0,09)
1.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	34 / 69,4	8 / 16,3	7 / 14,3	33 / 64,7	8 / 15,7	10 / 19,6	0,5 (0,78)
1.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	52 / 82,5	8 / 12,7	3 / 4,8	40 / 61,5	7 / 10,8	18 / 27,7	12,3 (0,003)
IgA₁-Pg > 1,8								
2.1	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	44 / 62,9	14 / 20,0	12 / 17,1	51 / 56,7	14 / 15,6	25 / 27,8	2,6 (0,27)
2.2	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg ≤ 2,5	35 / 67,3	10 / 19,2	7 / 13,5	38 / 61,3	10 / 16,1	14 / 22,6	1,6 (0,45)
2.3	IgG ₂ -E2 ≤ 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	30 / 71,4	7 / 16,7	5 / 11,9	50 / 60,2	14 / 16,9	19 / 22,9	2,3 (0,32)
2.4	IgG ₂ -E2 > 3,7 + IgG ₂ -Pg > 2,5	44 / 86,3	3 / 5,9	4 / 7,8	38 / 63,3	8 / 13,3	14 / 23,3	7,6 (0,02)

Таблица 7. Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA₂-E2 и IgG₂-Pg и уровней IgA₁-Pg в сыворотке крови.

Table 7. Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA₂-E2, IgG₂-Pg, and IgA₁-Pg levels.

Снижение удельного веса ER+/PR+ опухолей и соответствующее повышение удельного веса ER-/PR- у больных РМЖ II–IV стадиями по сравнению с I стадией обнаружили при одновременно высоких уровнях исследованных анти-идиотипических антител с низкими уровнями IgA₁-E2 (таблица 6, позиция 1.4: 61,1% против 82,8% и 25,0% против 7,8%, $p = 0,01$) и с высокими уровнями IgA₁-E2 (позиция 2.4: 64,2% против 86,0% и 26,4% против 4,0%, $p = 0,007$). У больных РМЖ с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в комбинации с низкими уровнями IgA₁-Pg наблюдали аналогичные изменения статуса стероидных рецепторов в опухоли (таблица 7, позиция 1.4: 61,5% против 82,5% и 27,7% против 4,8%, $p = 0,003$). Такой же результат получен и при высоких уровнях IgA₁-Pg (позиция 2.4: 63,3% против 86,3% и 23,3% против 7,8%, $p = 0,02$).

Обсуждение

На основании известных результатов экспериментальных исследований можно предположить вероятные механизмы участия гормон-специфических антител в стероид-зависимом канцерогенезе у человека. Идиотипические антитела против E2 и Pg, связывая эти гормоны в сыворотке крови, с одной стороны, ограничивают их взаимодействие с ER и PR клеток-мишеней, а с другой стороны, способны повышать их общее содержание в сыворотке как у иммунизированных животных. Соответствующие анти-идиотипические антитела, связываясь с активными центрами первых антител, ограничивают их взаимодействие с E2 и Pg. В то же время, будучи по определению специфичными к мембранным ER и Pg, они воздействуют на клетки-мишени как агонисты или антагонисты E2 и PR. Поэтому прежде всего необходимо выяснить, влияют ли гормон-специфические аутологичные антитела и анти-антитела (по отдельности и в кооперации) на содержание соответствующих гормонов в сыворотке крови у больных раком, а затем выявить предполагаемые взаимосвязи конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- с индивидуальными особенностями содержания в сыворотке стероидных гормонов в кооперации с гормон-специфическими антителами и анти-антителами. Эти исследования начаты на примере РМЖ, как на наиболее изученной модели в эксперименте и клинике.

Нам не удалось выявить взаимосвязей между уровнями идиотипических антител IgA₁-E2 и IgA₁-Pg с содержанием в сыворотке E2 и Pg,

у больных РМЖ с ER+/PR+ опухолями. Хотя у больных с высокими уровнями IgA₁-Pg и одновременно низкими уровнями IgG₂-Pg чаще встречались высокие концентрации Pg, чем низкие.

В то же время высоким уровням анти-идиотипических антител IgG₂-E2 и IgG₂-Pg соответствовали высокие концентрации E2 и низкие Pg соответственно. Причём эти взаимосвязи проявлялись только в случаях с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 с IgA₁-E2 и IgG₂-Pg с IgA₁-Pg. Таким образом, впервые обнаружено влияние гормон-специфических аутологичных антител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови больных РМЖ. E2-специфические идиотипические и анти-идиотипические антитела способствуют повышению концентрации E2 только в кооперации, но не по-отдельности. Pg-специфические антитела в кооперации способствуют снижению концентрации Pg. Повышение содержания Pg возможно и при высоких уровнях Pg-специфических идиотипических антител в отсутствие анти-идиотипических.

Любые предложения о возможных механизмах кооперативного и разнонаправленного участия гормон-специфических антител и анти-антител в регуляции содержания E2 и Pg в сыворотке крови больных РМЖ представляются спекулятивными на данном этапе исследований. Тем не менее, полученный результат является достаточно убедительным основанием для дальнейшего изучения совместного влияния гормонов и гормон-специфических аутоантител на возникновение и прогрессию гормон-зависимых злокачественных новообразований, в том числе, на конверсию стероидных рецепторов в процессе роста опухолей.

При изучении иммуно-гормональных взаимодействий необходимо учитывать обнаруженное в настоящей работе отсутствие взаимосвязей между уровнями гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических антител. Согласно общеизвестной теории иммунологических сетей Иерне, появление первых антител против какого-либо антигена служит сигналом для образования вторых анти-антител против активного центра первых. Полученный нами результат свидетельствует о независимости образования первых и вторых антител, специфичных к стероидным гормонам и их рецепторам соответственно. Это подтверждает необходимость изучения их совместного влияния на прогрессию гормонозависимых опухолей.

Основной задачей настоящей работы было выяснить, имеются ли взаимосвязи между изменениями стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ с исходным содержанием в сыворотке крови стероидных гормонов в совокупности с уровнями соответствующих идиотипических и анти-идиотипических антител. Оказалось, что статистически значимое снижение удельного веса ER+/PR+ опухолей и увеличение удельного веса ER-/PR- опухолей у больных РМЖ со II–IV стадиями по сравнению с I стадией имело место как при низких, так и при высоких уровнях исследуемых антител и концентрациях E2 и Pg, анализированных по отдельности. То есть конверсия стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ не зависела от исходного содержания каждого из них вне зависимости с другими в начале опухолевого роста.

Исследование кооперативного участия гормонов, антител и анти-антител в их возможных индивидуальных комбинациях в конверсии стероидных рецепторов при росте РМЖ показало следующее. Статистически значимые различия между больными с I и II–IV стадиями РМЖ по статусу стероидных рецепторов опухоли обнаружены только в отдельных случаях:

- при одновременно высоких уровнях IgA₁-E2 и IgG₂-E2 независимо от концентрации E2;
- при высоких уровнях IgG₂-E2, в комбинации с низкими уровнями IgA₁-E2 и низкой концентрацией E2;
- при высоких уровнях IgG₂-Pg и высоком содержании Pg независимо от уровня IgA₁-Pg.

При всех других возможных комбинациях E2 и Pg и соответствующих гормон-специфических антител и анти-антител эти различия были статистически незначимыми. Конверсия стероидных рецепторов не обнаружена при низких уровнях IgG₂-E2 независимо от уровней IgA₁-E2 и концентрации E2; при низких уровнях IgG₂-Pg независимо от уровней IgA₁-Pg и концентрации Pg; при высоких уровнях IgG₂-Pg в сочетании с низкой концентрацией Pg независимо от уровней IgA₁-Pg.

Особого внимания заслуживает анализ кооперативного участия анти-идиотипических антител в прогрессии РМЖ. Снижение количества ER+/PR+ опухолей и соответствующее повышение в ER-/PR- опухолей имело место при одновременно высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg как при низких, так и при высоких концентрациях E2 и Pg, как при низких, так и при высоких уровнях идиотипических анти-

тел IgA₁-E2 и IgA₁-Pg в сыворотке крови больных РМЖ. Наиболее вероятным объяснением этого феномена представляется прямое кооперативное воздействие указанных анти-идиотипических антител на мембранные стероидные рецепторы ER+/PR+ опухолевых клеток, стимулирующее их пролиферацию внегеномно, без участия самих гормонов. В результате чего клетки утрачивают ER и PR и становятся независимыми от эндогенной гормональной регуляции дифференцировки и пролиферации и устойчивыми к экзогенной гормонотерапии.

Таким образом, наиболее выраженная конверсия ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- при прогрессии РМЖ наблюдалась у больных с высокими уровнями IgG₂-E2 в комбинации с высокими уровнями IgG₂-Pg независимо от содержания в сыворотке крови E2 и Pg, IgA₁-E2 и IgA₁-Pg.

Заключение

Впервые описано кооперативное участие сывороточных гормонов и гормон-специфических аутоантител в прогрессии РМЖ. При определённых сочетаниях содержания в сыворотке крови E2 и Pg с уровнями соответствующих антител конверсия ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- при росте РМЖ была незначительной, при других сочетаниях утрата опухоли ER и PR оказалось весьма выраженной. Наибольшее влияние на изменение статуса стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ оказывало комбинированное воздействие анти-идиотипических антител, независимое от содержания в сыворотке самих гормонов и соответствующих идиотипических антител.

Описанный в настоящей работе методический подход целесообразно использовать в исследовании особенностей экспрессии стероидных рецепторов в метастазах РМЖ по сравнению с первичной опухолью. Полученные результаты могут оказаться полезными в проведении адъювантной гормонотерапии РМЖ, поскольку её эффективность зависит от наличия в опухолевой ткани стероидных рецепторов.

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., Аносову М.П., Гурова Е.А., Чернокульскую К.С. за техническую поддержку настоящей работы.

Литература :

- Howlander N., Altekruze S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. 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>
- Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глуценко С.А. Сравнительное изучение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в неизменной, опухолевой и метастатической тканях при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2008;4(28):42-45. http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/2008_soj_4_42-45.pdf
- Key T.J. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids.* 2011;76(8):812-815. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.029>
- James R.E., Lukanova A., Dossus L., Becker S., Rinaldi S., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Mesrine S., Engel P., Clavel-Chapelon F., Chang-Claude J., Vrieling A., Boeing H., Schütze M., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Palli D., Krogh V., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Rodríguez L., Buckland G., Sánchez M.J., Amiano P., Ardanaz E., Bueno-de-Mesquita B., Ros M.M., van Gils C.H., Peeters P.H., Khaw K.T., Wareham N., Key T.J., Allen N.E., Romieu I., Siddiq A., Cox D., Riboli E., Kaaks R. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2011;4(10):1626-1635. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0090>
- Kim J.Y., Han W., Moon H.G., Ahn S.K., Kim J., Lee J.W., Kim M.K., Kim T., Noh D.Y. Prognostic effect of preoperative serum estradiol level in postmenopausal breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:503. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-503>
- Li Q., Gao H., Yang H., Wei W., Jiang Y. Estradiol promotes the progression of ER+ breast cancer through methylation-mediated RSK4 inactivation. *Onco Targets and Therapy.* 2019;12:5907-5916. <https://doi.org/10.2147/OTT.S208988>
- Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature.* 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
- Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology.* 1979;12(3):139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
- 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. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
- Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology.* 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90246-9)
- 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. *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)
- Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature.* 1971;231(5298):118-119. <https://doi.org/10.1038/231118a0>
- 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)
- Norfleet A.M., Clarke C.H., Gametchu B., Watson C.S. Antibodies to the estrogen receptor- α modulate rapid prolactin release from rat pituitary tumor cells through plasma membrane estrogen receptors. *FASEB J.* 2000;14(1):157-165. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.1.157>
- Luconi M., Francavilla F., Porazzi I., Macerola B., Forti G., Baldi E. Human spermatozoa as a model for studying membrane receptors mediating rapid nongenomic effects of progesterone and estrogens. *Steroids.* 2004;69(8-9):553-559. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.013>
- Maselli A., Capoccia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., Malorni W., Pierdominici M., Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor α act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology.* 2016;5(2):e1074375. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
- Nemere I., Pietras R.J., Blackmore P.F. Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance. *J. Cell. Biochem.* 2003; 88(3):438-445. <https://doi.org/10.1002/jcb.10409>
- Chaudhri R.A., Olivares-Navarete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor- α 36 (ER α 36). *J. Biol. Chem.* 2012;287(10):7169-7181. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.292946>
- Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костяно М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе. *Российский иммунологический журнал.* 2023;25(1):35-48. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-СОИ>
- Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костяно 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>

References:

- Howlander N, Altekruze SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. 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>
- Shashova EE, Kondakova IV, Slonimskaya EM, Gluschenko SA. Comparative study of the levels of estrogen and progesterone receptors in normal, tumor and metastatic tissues of breast cancer patients. *Siberian Journal of Oncology.* 2008;4(28):42-45. (In Russ). http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/2008_soj_4_42-45.pdf
- Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids.* 2011;76(8):812-815. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.029>
- James RE, Lukanova A, Dossus L, Becker S, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, Engel P, Clavel-Chapelon F, Chang-Claude J, Vrieling A, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Rodríguez L, Buckland G, Sánchez MJ, Amiano P, Ardanaz E, Bueno-de-Mesquita B, Ros MM, van Gils CH, Peeters PH, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Allen NE, Romieu I, Siddiq A, Cox D, Riboli E, Kaaks R. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(10):1626-1635. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0090>
- Kim JY, Han W, Moon HG, Ahn SK, Kim J, Lee JW, Kim MK, Kim T, Noh DY. Prognostic effect of preoperative serum estradiol level in postmenopausal breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:503. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-503>
- Li Q, Gao H, Yang H, Wei W, Jiang Y. Estradiol promotes the progression of ER+ breast cancer through methylation-mediated RSK4 inactivation. *OncoTargets and Therapy.* 2019;12:5907-5916. <https://doi.org/10.2147/OTT.S208988>
- Mohammed H, Russell IA, Stark R, Rueda OM, Hickey TE, Tarulli GA, Serandour AA, Birrell SN, Bruna A, Saadi A, Menon S, Hadfield J, Pugh M, Raj GV, Brown GD, D'Santos C, Robinson JL, Silva G, Launchbury R, Perou CM, Stingl J, Caldas C, Tilley WD, Carroll JS. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature.*

- 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
8. Rawlings NC, Kennedy SW, Henricks DM. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology*. 1979;12(3):139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
 9. 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. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
 10. Rosenberg M, Amir D, Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*. 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691x\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691x(87)90246-9)
 11. 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)
 12. Caldwell BV, Tillson SA, Esber H, Thomeycroft IH. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*. 1971;231(5298):118-119. <https://doi.org/10.1038/231118a0>
 13. 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)
 14. Norfleet AM, Clarke CH, Gametchu B, Watson CS. Antibodies to the estrogen receptor- alpha modulate rapid prolactin release from rat pituitary tumor cells through plasma membrane estrogen receptors. *FASEB J*. 2000;14(1):157-165. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.1.157>
 15. Luconi M, Francavilla F, Porazzi I, Macerola B, Forti G, Baldi E, Human spermatozoa as a model for studying membrane receptors mediating rapid nongenomic effects of progesterone and estrogens. *Steroids*. 2004;69(8-9):553-559. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.013>
 16. Maselli A, Capoccia S, Pugliese P, Raggi C, Cirulli F, Fabi A, Malorni W, Pierdominici M, Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncimmunology*. 2016;5(2):e1074375. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
 17. Nemere I, Pietras RJ, Blackmore PF. Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance. *J Cell Biochem*. 2003; 88(3):438-445. <https://doi.org/10.1002/jcb.10409>
 18. Chaudhri RA, Olivares-Navarrete R, Cuenca N, Hadadi A, Boyan BD, Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor- α 36 (ER α 36). *J Biol Chem*. 2012;287(10):7169-7181. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.292946>
 19. Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Bairamov PV, Kolpinskiy GI, Vafin IA, Glushkov AN. Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic antibodies at the steroid-dependent chemical carcinogenesis. *Russian Journal of Immunology*. 2023;25(1):35-48. (In Russ). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-COI>
 20. Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Kolpinskiy 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>

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, г. Кемерово, пр-т 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 иммунохимии Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10).
Вклад в статью: сбор данных, выполнение исследований, анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0002-9368-2340

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10).
Вклад в статью: статистический анализ данных.
ORCID: 0000-0002-5530-3469

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10).
Вклад в статью: статистический анализ данных.
ORCID: 0000-0001-5870-7584

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).
Вклад в статью: выполнение исследований, анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0003-0053-1752

Authors

Prof. Andrey N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory for Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8560-6719

Dr. Elena G. Polenok, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-9368-2340

Dr. Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).
Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-5530-3469

Dr. Lyudmila A. Gordeeva, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).
Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0001-5870-7584

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: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0003-0053-1752

Антонов Александр Витальевич, заведующий онкологическим отделением №5, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Байрамов Павел Валерьевич, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-4649-5892

Вержицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, 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, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (650066, Кемерово, пр-т Октябрьский, д. 53/1).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Статья поступила: 03.03.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Dr. Alexander V. Antonov, MD, Head of the Oncology Unit #5, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Dr. Pavel V. Bayramov, MD, Chief of Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-4649-5892

Dr. Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Pathologist, Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-3860-825x

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

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Received: 03.03.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.