

АНТИТЕЛА К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ: АССОЦИИ С РАКОМ ЛЕГКОГО У МУЖЧИН

Глушков А.Н.^{1,3}, Поленок Е.Г.¹, Гордеева Л.А.¹, Мун С.А.¹,
Костянко М.В.^{1,3}, Титов В.А.², Вафин И.А.⁴, Рагожина С.Е.⁴

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

² ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

⁴ КГУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия

Резюме. Ранее обнаружили ассоциации антител, специфичных к химическим канцерогенам и стероидным гормонам, с раком легкого. Однако механизмы их образования и действия остаются не вполне понятными. В частности, неизвестно, взаимосвязано ли их содержание в сыворотке крови с генетическим полиморфизмом цитокинов.

Цель исследования – выявить предполагаемые ассоциации антител класса А, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Vp, IgA-Es и IgA-Pg) в совокупности с полиморфными вариантами генов (*IL1RN*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *TNFA*) с раком легкого у мужчин.

Были обследованы курящие мужчины: 381 больной раком легкого и 158 условно здоровых доноров без патологии органов дыхания. Исследование антител было выполнено с помощью твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа. Типирование полиморфизма генов *IL1RN* (VNTR, интрон 2), *IL4* (VNTR, интрон 3) проводили с помощью ПЦР, генов *IL1B* (rs1143634) и *IL6* (rs1800795) – с помощью полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), генов *TNFA* (rs1800629, rs361525) и *IL10* (rs1800896) – с помощью TaqMan ПЦР в режиме реального времени.

У больных раком легкого доля случаев с уровнями IgA-Pg, превышающими уровни IgA-Vp и IgA-Es, была значимо меньше, чем у здоровых (OR = 0,31; p < 0,0001). И наоборот, превышение уровней и IgA-Vp и IgA-Es над уровнями IgA-Pg встречалось чаще у больных раком легкого (OR = 3,6; p < 0,0001). Не выявлено искомым взаимосвязей уровней исследуемых антител с генетическим полиморфизмом цитокинов. Вместе с тем обнаруженные ассоциации соотношений IgA-Vp и IgA-Es с IgA-Pg проявлялись только у носителей определенных генотипов цитокинов, в частности у гетерозигот АС гена *IL10*.

Полученные результаты косвенно подтверждают предположение, что IgA-Vp и IgA-Es стимулируют возникновение рака легкого, воздействуя на фазы инициации и промоции. IgA-Pg ингибирует канцерогенез, воздействуя на фазу промоции. Показана высокая информативность иммуноанализа IgA-Vp и IgA-Es и IgA-Pg в сочетании с молекулярно-генетическим анализом *IL10* для определения риска рака легкого у курящих мужчин.

Ключевые слова: рак легкого, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, полиморфизмы генов, канцерогенез

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Л.А. Гордеева,
С.А. Мун, М.В. Костянко, В.А. Титов, И.А. Вафин,
С.Е. Рагожина «Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу
и прогестерону и генетический полиморфизм
цитокинов: ассоциации с раком легкого у мужчин»
// Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 2.
С. 193–202. doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-193-202

© Глушков А.Н. и соавт., 2018

For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, S.A. Mun,
M.V. Kostyanko, V.A. Titov, I.A. Vafin, S.E. Ragozhina
“Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone
and gene polymorphisms of cytokines: associations with lung
cancer in men”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 193–202.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-193-202

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-193-202

ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE AND GENE POLYMORPHISMS OF CYTOKINES: ASSOCIATIONS WITH LUNG CANCER IN MEN

Glushkov A.N.^{a,c}, Polenok E.G.^a, Gordeeva L.A.^a, Mun S.A.^a, Kostyanko M.V.^c, Titov V.A.^b, Vafin I.A.^d, Ragozhina S.E.^d

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

^b Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^d Regional Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Previous studies have revealed associations of antibodies, specific to chemical carcinogens and steroid hormones with lung cancer in men. However, the mechanisms of their formation and action were remained unclear. In particular, the relationships between antibodies and gene polymorphisms of cytokines were unknown. The purpose of this study was to identify possible associations between occurrence of A class antibodies, specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (IgA-Bp, IgA-Es and IgA-Pg), and frequency of genetic polymorphisms of *IL1RN VNTR*, *IL1B* (rs1143634, rs16944), *IL4 VNTR*, *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800896), *TNFA* (rs1800629, rs361525) genes in healthy male smokers and lung cancer patients.

We have examined 381 men with non-small cell lung cancer and 158 apparently healthy donors without respiratory diseases. A non-competitive solid phase immunoassay of antibodies was performed. Analysis of polymorphic loci of *IL1RN* (VNTR, intron 2), *IL4* (VNTR, intron 3) was performed by means of conventional PCR; *IL1B* (rs1143634, rs16944), *IL6* (rs1800795) SNPs were detected by RFLP, and *IL10* (rs1800896), *TNFA* (rs1800629, rs361525) genotyping was carried out with TaqMan Real-time PCR. Results of the study have shown that the proportion of cases with high level of IgA-Pg and low levels of both IgA-Bp and IgA-Es among the lung cancer patients was lower than in healthy men (OR = 0.31, $p < 0.0001$). *Vice versa*, the ratio of cases with high levels of both IgA-Bp and IgA-Es and low levels of IgA-Pg was higher in lung cancer patients (OR = 3.6, $p < 0.0001$). No relationships were revealed between the levels of antibodies, and rates of genetic polymorphisms for the studied cytokines in both groups of men. At the same time, the detected associations of IgA-Bp, IgA-Es and IgA-Pg with lung cancer proved to be significant only in carriers of certain cytokine genotypes, e.g., in AG *IL10* heterozygotes (OR = 5.1, $p < 0.0001$).

In conclusion, these results provide indirect evidence that IgA-Bp and IgA-Es could stimulate initiation and promotion of lung carcinogenesis. On the contrary, IgA-Pg could inhibit the promotion of carcinogenesis. Immunoassay of these antibodies combined with molecular biology studies of *IL10* gene variants are recommended for the lung cancer risk assessment.

Keywords: lung cancer, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, genes polymorphisms, carcinogenesis

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 16-15-00034.

Введение

Основной причиной возникновения рака легкого (РЛ) является воздействие на эпителий бронхов химических канцерогенов, таких как полициклические ароматические углеводороды, в частности бензо[а]пирена (Вр) [37]. Применение антиканцерогенных вакцин рассматривается как перспективное направление профилактики рака [11, 38, 39].

Активное участие в патогенезе РЛ принимают стероидные гормоны. Доказано стимулирующее действие эстрадиола (Es) на канцерогенез, а се-

лективные модуляторы эстрогеновых рецепторов предлагается использовать в комплексе лечения РЛ [6]. Обнаружено взаимное перекрестное влияние полициклических ароматических углеводородов и эстрогенов на канцерогенез легкого [17]. С одной стороны, некоторые метаболиты Вр, связываясь с эстрогеновыми рецепторами, проявляют эстрогеновую или антиэстрогеновую активность [23]. С другой стороны, эстрогены способны усиливать канцерогенез, индуцированный Вр [14], или действуют как мутагены в различных моделях *in vitro* и *in vivo* [25]. Таким образом, Вр действует как инициатор, а Es – как промотор в возникновении РЛ, согласно классической теории химического канцерогенеза [7].

Противоположные эффекты проявляет прогестерон (Pg). Пролиферация клеток РЛ, экспрессирующих Pg-рецепторы, ингибируется Pg в системах *in vitro* и *in vivo*, а наличие Pg-рецепторов в немелкоклеточных РЛ ассоциировано со снижением метастатической активности и высокой дифференцировкой опухоли [24]. Высокие уровни Es-рецепторов при одновременно низких уровнях Pg-рецепторов ассоциированы с агрессивным течением РЛ [40].

В связи с этим особый интерес представляет изучение роли антител (АТ), специфичных к Вр и эндогенным стероидам, в возникновении РЛ у человека. Повышенное содержание АТ, специфичных к аддуктам ДНК с Вр-диолэпоксидом, обнаружено в сыворотке крови курящих доноров [31, 35], рабочих коксохимического производства [29], больных псориазом при лечении каменноугольной смолой [9] и у людей с семейным анамнезом РЛ [35]. Данные об АТ, специфичных к Вр, противоречивы. Содержание АТ класса А против Вр было ниже у больных РЛ по сравнению со здоровыми донорами [31]. У больных раком молочной железы и раком яичника уровни IgA к Вр оказались более высокими, чем в контроле [12, 36].

Ни в одном из известных исследований АТ к химическим канцерогенам анализ АТ к эндогенным стероидам не выполнялся. Между тем, совместное участие химических канцерогенов и стероидных гормонов в этиопатогенезе наиболее распространенных опухолей у человека предполагает совместное изучение АТ, специфичных к этим группам химических соединений. Очевидно, что индивидуальный спектр АТ, специфичных к отдельным низкомолекулярным ксено- и эндобиотикам, зависит от персональных особенностей ферментов биотрансформации, главного комплекса гистосовместимости и цитокинового статуса организма, коль скоро эти системы обеспечивают образование метаболитов и аддуктов этих соединений макромолекулами, распознавание гаптен-иммунной системой и выраженность соответствующих специфических иммунных реакций [2]. Поэтому нами начаты исследования механизмов образования и функций АТ, участвующих в канцерогенезе, с целью разработки новых методов определения индивидуальных онкорисков, а в перспективе — новых методов профилактики злокачественных опухолей.

На первом этапе были обнаружены особенности образования АТ к Вр, эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg), каждого по отдельности и в различных сочетаниях, у больных РЛ по сравнению со здоровыми мужчинами [4]. Однако выявленные общие закономерности не позволили

выделить наиболее информированные критерии для определения индивидуальных рисков РЛ с учетом возраста и факторов курения. Осталась неизвестной роль цитокинов в образовании этих АТ.

Цель настоящей работы — исследовать ассоциации АТ класса А, специфичных к Вр, Es и Pg (IgA-Вр, IgA-Es и IgA-Pg) в совокупности с полиморфными вариантами генов цитокинов (*ILRN, IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA*) с РЛ у курящих мужчин.

Материалы и методы

Нами были обследованы 539 курящих мужчин. В исследуемую группу был включен 381 человек с диагнозом «немелкоклеточный РЛ», которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз «РЛ» в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. В группу сравнения были включены 158 условно здоровых мужчин из Кемеровского центра крови, не болеющие РЛ и другими заболеваниями дыхательных путей. Все обследуемые мужчины были старше 40 лет.

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Иммуноанализ IgA АТ к Вр, Es и Pg (IgA-Вр, IgA-Es, IgA-Pg) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, подробная методика описана в работе [3]. В качестве антигенов на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Вр, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Конъюгат Вр-BSA был синтезирован по методике, описанной в работе [3]. Конъюгат Es-BSA был синтезирован путем присоединения BSA к эстрадиолхинонам, полученным окислением Es солью Фреми. Конъюгат Pg-BSA был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и BSA карбодиимидным способом. Иммунологические планшеты sensibilizировали конъюгатами гаптен-BSA в течение ночи при комнатной температуре. Образцы сыворотки крови в разведении 1:20 вносили по 100 мкл в лунки планшета в дублях, инкубировали 1 ч при 37 °С на шейкере. Связавшиеся АТ выявляли с помощью козьих АТ против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение конъюгата 1:10000. Регистрацию адсорбированных на планшете АТ проводи-

ли с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМВ, США), на фотометре (Пикон, Россия) при длине волны 450 нм. Уровни АТ выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле:

$$\text{IgA-X} = (\text{OD}_{\text{X-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}},$$

где X = Вр, Es, Pг; $\text{OD}_{\text{X-BSA}}$ – связывание АТ с конъюгатом гаптен-BSA, OD_{BSA} – фоновое связывание с BSA.

Генотипирование

Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при -20 °С.

В работе исследовали содержащиеся однонуклеотидные замены (SNP) варианты генов: *IL1B* +3953C>T (rs1143634), *TNFA* -308G>A (rs1800629), *TNFA* -238G>A (rs361525), *IL6* -174G>C (rs1800795), *IL10* -1082G>A (rs1800896), и минисателлитные маркеры, характеризующиеся различным числом tandemных повторов (VNTR), во 2 интроне гена *IL1RN* и в 3 интроне гена *IL4*.

Типирование полиморфных локусов *TNFA* (rs361525) и *IL10* (rs1800896) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (RealTime) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Каждый образец амплифицировался с использованием пары специфических праймеров и двух зондов (табл. 1), несущих «гаситель» на 3'-конце и флуоресцентные красители (FAM и R6G) на 5'-конце.

Детальное описание типирования полиморфизма генов *IL1B* (rs1143634), *IL1RN* (VNTR интрона 2), *IL4* (VNTR интрона 3), *IL6* (rs1800795) и *TNFA* (rs1800629) представлено в работе [5]. VNTR аллели гена *IL1RN* обозначали следующим образом: аллель *IL1RN**1 содержал четыре тан-

демных повтора по 86 н.п.; аллель *IL1RN**2 – два tandemных повтора; аллель *IL1RN**3 – пять tandemных повторов; аллель *IL1RN**4 – три tandemных повтора. VNTR аллели гена *IL4* обозначали как: 2R – два tandemных повтора по 70 н.п., 3R – три tandemных повтора.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), GenABEL, Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org). Соответствие частот генотипов изучаемых генов цитокинов равновесию Харди–Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Ненормальный характер распределения количественных показателей определили с помощью критерия Шапиро–Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок и непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ [21]. Силу ассоциации АТ и генотипов с РЛ оценивали с помощью величины отношения шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости, полученных на основе логистического регрессионного анализа (функция «glm» программы R). В качестве базовой модели исследовали аддитивную модель наследования признака.

Результаты

Сначала с помощью ROC-анализа определили пограничные значения уровней исследуемых АТ, по которым сравниваемые группы курящих мужчин имели наиболее значимые различия. Таковым оказались: для IgA-Вр и IgA-Es = 3,

ТАБЛИЦА 1. ПРАЙМЕРЫ И ЗОНДЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНАХ *TNFA* (rs361525) И *IL10* (rs1800896)

TABLE 1. PRIMERS AND PROBES FOR DETERMINING POLYMORPHIC NUCLEOTIDE SITES IN *TNFA* (rs361525) AND *IL10* (rs1800896) GENES

Полиморфизм Polymorphism	Праймеры Primers	Последовательность праймеров Sequence of primers	Последовательность зондов Sequence of probes
<i>TNFA</i> (rs361525)	прямой direct	5'-GTCCTACACACAAATCAGTCAGT-3'	5'-Fam-TCCTCCCTGCTCtGATTC-BHQ-3'
	обратный reverse	5'-TTGGGGACACACAAGCATCA-3'	5'-R6G-TCCTCCCTGCTCcGATTC-BHQ-3'
<i>IL10</i> (rs1800896)	прямой direct	5'-CACAAATCCAAGACAACACTACT -3'	5'-R6G-CTTCCCCcTCCCAAAGAAGC -BHQ-3'
	обратный reverse	5'-GATAGGAGGTCCCTTACTTTCC -3'	5'-FAM-CTTCCCCtTCCCAAAGAAGC -BHQ-3'

для IgA-Pg = 2. В таблице 2 представлены: число случаев (n) и частота обнаружения (%) высоких (>) значений уровней указанных АТ. Оказалось, что у больных РЛ частоты обнаружения IgA-Bp и IgA-Es статистически достоверно превышают таковые у здоровых доноров (позиции 1.1 и 1.2). Значение OR, рассчитанные с помощью лог-регрессионного анализа с учетом возраста в качестве предиктора, составили, соответственно, 1,9 и 1,7. По содержанию высоких уровней IgA-Pg (позиция 1.3) различий не выявлено. Эти результаты подтверждают данные, полученные ранее без учета факторов курения и возраста [4].

Далее рассчитали соотношения уровней IgA-Bp и IgA-Pg по сравнению с уровнями IgA-Pg (IgA-Bp/Pg и IgA-Es/Pg). Значения указанных соотношений > 1 показывают, что уровни IgA-Bp и IgA-Es превышают уровни IgA-Pg в каждом образце исследуемых сывороток крови. Выяснилось, что соотношение IgA-Bp/Pg > 1 и IgA-Es/Pg > 1 (позиции 2.1 и 2.2.) встречаются у больных РЛ статистически чаще, чем в группе

сравнения. При этом OR составляли 2,3 и 3,9 соответственно.

Учитывая то, что в каждом индивидуальном случае возможны различные комбинации высоких и низких уровней исследуемых АТ, рассчитали частоту обнаружения четырех возможных комбинаций соотношений IgA-Bp/Pg и IgA-Es/Pg (позиции 3.1-3.4 в таблице 2). Обнаружили следующее:

– одновременно низкие значения IgA-Bp/Pg ≤ 1 и IgA-Es/Pg ≤ 1 (комбинация 3.1) встречались у больных РЛ значимо реже, чем у здоровых мужчин с OR = 0,31;

– соотношение IgA-Bp/Pg > 1 в сочетании с IgA-Es/Pg ≤ 1 (комбинация 3.2) у больных РЛ встречалось значительно реже, чем в контрольной группе с OR = 0,53;

– соотношение IgA-Bp/Pg ≤ 1 в сочетании с IgA-Es/Pg > 1 (комбинация 3.3) встречалось почти с одинаковой частотой в сравниваемых группах (различия статистически недостоверны);

– одновременное превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнями IgA-Pg (комбинация 3.4)

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ (n) И ЧАСТОТА (%) ОБНАРУЖЕНИЯ ВЫСОКИХ (>) УРОВНЕЙ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg), ИХ СООТНОШЕНИЙ (IgA-Bp/Pg, IgA-Es/Pg), А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНЫХ КОМБИНАЦИЙ ЭТИХ СООТНОШЕНИЙ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО (РЛ)

TABLE 2. NUMBER OF CASES (n) AND FREQUENCY (%) OF HIGH (>) LEVELS OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL, AND PROGESTERONE (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg), THEIR RATIOS (IgA-Bp/Pg, IgA-Es/Pg), AND POSSIBLE COMBINATIONS OF THESE RATIOS IN HEALTHY MEN AND PATIENTS WITH LUNG CANCER (CL)

Антитела, соотношения антител и их комбинации Antibodies, antibody ratios and their combinations	Здоровые мужчины Healthy men n = 158	Больные РЛ Lung cancer patients n = 381	OR (95%CI), (p)
	n/%	n/%	
1.1. IgA-Bp > 3	51/32,3	189/49,6	1,9 (1,2-3,0) (0,005)
1.2. IgA-Es > 3	51/32,3	190/49,9	1,7 (1,1-2,7) (0,02)
1.3. IgA-Pg > 2	89/56,3	223/58,5	0,9 (0,5-1,4) (0,55)
2.1. IgA-Bp/Pg > 1	75/47,5	242/63,5	2,3 (1,5-3,6) (0,0003)
2.2. IgA-Es/Pg > 1	60/38,0	265/69,6	3,9 (2,4-6,1) (< 0,0001)
3.1. IgA-Bp/Pg ≤ 1 IgA-Es/Pg ≤ 1	65/41,1	73/19,2	0,31 (0,2-0,5) (< 0,0001)
3.2. IgA-Bp/Pg > 1 IgA-Es/Pg ≤ 1	33/20,9	43/11,3	0,53 (0,3-0,9) (0,03)
3.3. IgA-Bp/Pg ≤ 1 IgA-Es/Pg > 1	18/11,4	66/17,3	1,3 (0,7-2,5) (0,36)
3.4. IgA-Bp/Pg > 1 IgA-Es/Pg > 1	42/26,6	199/52,2	3,6 (2,2-5,8) (< 0,0001)

встречалось статистически значимо чаще у больных РЛ с OR = 3,6.

Изучение предполагаемых взаимосвязей АТ к химическим канцерогенам и стероидным гормонам с генетическим полиморфизмом цитокинов проводили с помощью критерия χ^2 для произвольных таблиц и методом лог-регрессии с учетом возраста у здоровых мужчин и больных РЛ. Никакое из исследованных АТ (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg), ни их соотношения (IgA-Bp/Pg и IgA-Es/Pg), ни их четыре комбинации не были ассоциированы с полиморфными вариантами генов *IL1RN*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *TNFA* ни у больных РЛ, ни у здоровых мужчин.

В качестве примера в таблице 3 приведены результаты анализа возможных комбинаций соотношений IgA-Bp/Pg и IgA-Es/Pg у носителей трех генотипов *IL10* в сравниваемых группах. Распределение числа случаев всех четырех комбинаций оказалось независимым от генотипов AA, AG и GG у здоровых мужчин ($p = 0,09$, d.f. = 6). При сравнении только двух крайних комбинаций 1 и 4 не было выявлено никаких различий ($p = 0,13$, d.f. = 2). У больных РЛ искомые ассоциации тоже не обнаружены ($p = 0,95$, d.f. = 6 и $p = 0,86$, d.f. = 2 соответственно).

Вместе с тем вышеописанные ассоциации с РЛ отдельных комбинаций соотношений ис-

следуемых АТ (табл. 3) оказались высокодостоверными только у гетерозигот AG гена *IL10*. Превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнями IgA-Pg (комбинация 1) у больных РЛ встречалось значительно реже с OR = 0,3 ($p < 0,0001$). Превышение уровней IgA-Pg над уровнями IgA-Bp и IgA-Es (комбинация 4) у больных РЛ обнаруживали значительно чаще с OR = 5,1 ($p < 0,0001$). У гомозигот AA и GG такие взаимосвязи были менее значимы ($p = 0,03-0,048$) либо вообще отсутствовали.

Обсуждение

В некоторых экспериментах *in vivo* было показано, что активная иммунизация животных Bp, конъюгированным с белками-носителями, приводила к увеличению количества Bp-индуцированных опухолей [15], увеличению Bp и его метаболитов в крови, печени, селезенке и почках в прямой корреляции с уровнем АТ к Bp [20]. В экспериментах *in vitro* установлено, что моноклональные АТ к Bp, имитирующие действие сывороточных АТ, усиливали пенетрацию Bp через монослой эпителиальных клеток и повышали содержание реактивных метаболитов Bp в этих клетках [16]. В многочисленных экспериментах *in vivo* иммунизация животных против половых гормонов приводила к значительному по-

ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ (n) И ЧАСТОТА (%) ОБНАРУЖЕНИЯ СЛУЧАЕВ С ОПРЕДЕЛЕННЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ СООТНОШЕНИЙ IgA-Bp/Pg И IgA-Es/Pg У НОСИТЕЛЕЙ ТРЕХ ГЕНОТИПОВ *IL10* В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 3. NUMBER OF CASES (n) AND FREQUENCY (%) OF CASES WITH SPECIFIC IgA-Bp/Pg AND IgA-Es/Pg COMBINATIONS IN CARRIERS OF THREE *IL10* GENOTYPES FOR THE GROUPS UNDER STUDY

Комбинации соотношений антител Combinations of antibody ratios	Здоровые мужчины Healthy men n = 158			Больные РЛ Lung cancer patients n = 378			OR (95%CI) (p)		
	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%			
1. IgA-Bp/Pg ≤ 1 IgA-Es/Pg ≤ 1	16/10,1	39/24,7	10/6,3	27/7,1	36/9,5	9/2,4	(0,06)	0,3 (0,1-0,5) ($< 0,0001$)	(0,13)
2. IgA-Bp/Pg > 1 IgA-Es/Pg ≤ 1	15/9,5	12/7,6	6/3,8	18/4,8	17/4,5	8/2,1	(0,03)	0,3 (0,1-0,9) (0,03)	(0,57)
3. IgA-Bp/Pg ≤ 1 IgA-Es/Pg > 1	2/1,3	12/7,6	4/2,5	24/6,3	31/8,2	11/2,9	(0,06)	(0,91)	(0,76)
4. IgA-Bp/Pg > 1 IgA-Es/Pg > 1	17/10,8	17/10,8	8/5,1	72/19,0	95/25,1	30/7,9	(0,048)	2,3 (1,0-5,4) (0,048)	5,1 (2,4-10,7) ($< 0,0001$) (0,05)
χ^2 (p)1-2-3-4	11,1 (0,09)			1,7 (0,95)					
χ^2 (p)1-4	4,1 (0,13)			0,3 (0,86)					

вышению их содержания в крови и нарушениям их биологических функций [10, 13, 22].

На основе этих данных предположили, что в естественных условиях АТ против химических канцерогенов и эндогенных стероидов в некоторых случаях стимулируют возникновение злокачественных опухолей у человека [18, 19]. Возможные механизмы иммуностимуляции канцерогенеза обусловлены, в частности, особыми свойствами сывороточных АТ класса А:

– усиливать транспорт химических канцерогенов из окружающей среды через поверхностный эпителий бронхов и желудочно-кишечного тракта во внутренние среды организма;

– повышать содержание химических канцерогенов и стероидных гормонов в крови и доступность их к органам-мишеням;

– обеспечивать доставку химических канцерогенов и стероидных гормонов в эпителиальные клетки-мишени через поверхностные Fc-рецепторы IgA.

Конечный эффект АТ (стимуляция или угнетение канцерогенеза), очевидно, зависит от индивидуальных особенностей специфических иммунных реакций на химические канцерогены с одной стороны и на стероидные гормоны с другой стороны.

Полученные результаты косвенно подтверждают эти предложения. Высокие уровни IgA-Vp и IgA-Es были ассоциированы с РЛ у курящих мужчин со значениями OR 1,9 и 1,7 соответственно. IgA-Pg сами по себе не были связаны с РЛ. В то же время высокие показатели соотношений уровней IgA-Vp или IgA-Es над уровнями IgA-Pg были ассоциированы с РЛ с более выраженными значениями OR (2,3 и 3,9 соответственно) при значительно большей статистической значимости.

Однако эти взаимосвязи оказались действительными только при одновременном превышении уровней и IgA-Vp, и IgA-Es над уровнями IgA-Pg (OR = 3,6). Если содержание IgA-Vp было выше, а IgA-Es ниже, чем IgA-Pg, ассоциация с РЛ оказалась отрицательной (OR = 0,53). В обратной ситуации, когда уровни IgA-Vp были ниже, а IgA-Es выше, чем IgA-Pg, искомой ассоциации не выявлено ($p = 0,36$). Если уровни IgA-Pg были выше, чем уровни обоих IgA-Vp и IgA-Es, ассоциация с РЛ оказалась отрицательной (OR = 0,31).

Таким образом, стимуляция иницирующего действия Vp и промоторного действия Es за счет IgA-Vp и IgA-Es возможна только при их совместном образовании и только при низких уровнях IgA-Pg. В свою очередь антиканцерогенное действие IgA-Pg проявляется, только если его уровни превышают таковые IgA-Vp и IgA-Es.

По результатам метаанализов связь полиморфизма в генах цитокинов с РЛ противоречива.

Так, аллель G (генотип GG) гена *IL10* (rs1800896) ассоциирован с риском РЛ [33]. В то же время для полиморфизма в генах цитокинов *IL1B* (rs1143634, rs16944), *IL1RN* (VNTR, интрон 2), *IL6* (rs1800795) и *TNFA* (rs1800629) такие ассоциации отсутствовали или носили пограничный характер [41, 42, 44].

Нам не удалось выявить никаких взаимосвязей исследуемых АТ с полиморфными вариантами генов цитокинов. Очевидно, известные ассоциации цитокинов с РЛ связаны с механизмами противоопухолевого иммунитета, направленного на злокачественные клетки, но не на низкомолекулярные ксено- и эндобиотики. Вероятно, отсутствие искоемых ассоциаций исследуемых АТ с генетическими полиморфизмами цитокинов в настоящей работе обусловлено недостаточным количеством наблюдений. Поскольку доказано участие этих цитокинов в АТ-генезе, поиск предполагаемых взаимосвязей с образованием АТ к химическим канцерогенам и эндогенным стероидам целесообразно продолжить.

Вместе с тем выявленные взаимосвязи АТ к химическим канцерогенам и стероидным гормонам могут быть детерминированы не только генами цитокинов, но и генами ферментов их биотрансформации, так как последние действительно ассоциированы с РЛ за счет образования реактивных метаболитов указанных соединений [1, 8, 26, 32] и их аддуктов с макромолекулами организма [27, 34]. Коль скоро в иммунологическом распознавании гаптенов в составе аддуктов, очевидно, принимают участие молекулы HLA, целесообразно исследовать искомые взаимосвязи с генетическим полиморфизмом главного комплекса гистосовместимости, для которого тоже доказаны ассоциации с РЛ [28, 30, 43]. По-видимому, полное раскрытие механизмов образования АТ к химическим канцерогенам и эндогенным стероидам достижимо при исследовании межгенных взаимодействий ферментов их метаболизма, HLA и цитокинов.

Прикладное значение полученных результатов состоит в следующем. Обнаружение высоких уровней только IgA-Vp или только IgA-Es без учета IgA-Pg может оказаться ложноположительным в оценке риска возникновения РЛ у курящих мужчин. Например, при высоких уровнях IgA-Vp (> 3) OR составляет 1,9, а при соотношении $IgA-Vp/Pg > 1$ OR достигает 2,3. Но если при этом соотношение $IgA-Es/Pg \leq 1$, OR составляет всего 0,53. Поэтому с практической целью необходимо анализировать уровни всех трех IgA и рассчитывать их соотношения с учетом возможной комбинации в каждом персональном случае.

Информативность метода повышается при сочетании иммуноанализа указанных АТ с ана-

лизом генетических полиморфизмов цитокинов. Наиболее предпочтительным представляется исследование полиморфных вариантов гена *IL10*. С одной стороны, доказана ассоциация *IL10* с РЛ [33]. С другой стороны, статистически достоверной оказалась взаимосвязь исследованных АТ с РЛ только у гетерозигот АГ гена *IL10*.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т.П., Аносову М.П., Красильникову К.С., Гурова Е.А. за техническую поддержку настоящей работы.

Список литературы / References

1. Белогубова Е.В., Того А.В., Суворова И.К., Карпова М.Б., Улыбина Ю.М., Зайцева О.А., Яцук О.С., Шуткин В.А., Рябоконт С.А., Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Чекмарева Е.В., Лемехов В.Г., Колосков А.В., Кучинский А.П., Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Распределение аллелей гена *CYP1A1* у больных раком легкого, доноров среднего возраста и пожилых людей без онкологической патологии // Вопросы онкологии, 2004. Т. 50, № 2. С. 165-168. [Belogubova E.V., Togo A.V., Suvorova I.K., Karpova M.B., Ulybina Yu.M., Zaitseva O.A., Jatsook O.S., Shootkin V.A., Ryabokon S.A., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Chekmareva E.V., Lemekhov V.G., Koloskov A.V., Kuchinsky A.P., Hanson K.P., Imyanitov E.N. *CYP1A1* allele distribution in lung cancer patients, middle-aged donor and elderly tumor-free subjects. *Voprosy onkologii = Problems of Oncology*, 2004, Vol. 50, no. 2, pp. 165-168. (In Russ.)]
2. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костянко М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия // Российский иммунологический журнал, 2011. Т. 5 (14), № 1. С. 39-44. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostyanko M.V. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2011, Vol. 5(14), no. 1, pp. 39-44. (In Russ.)]
3. Глушков А.Н. Клиническая иммунохимия канцерогенеза: новые задачи и перспективы // Российский иммунологический журнал, 2013. Т. 7 (16), № 1. С. 27-34. [Glushkov A.N. Immunochimistry on carcinogenesis: new tasks and perspectives. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, Vol. 7 (16), no. 1, pp. 27-34. (In Russ.)]
4. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Титов В.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Взаимное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на риски возникновения рака легкого // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), № 3. С. 343-349. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Mutual effects of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone on the lung cancer risks. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 3, pp. 343-349. (In Russ.)]
5. Гордеева Л.А., Глушкова О.А., Воронина Е.Н., Шаталина И.В., Шутров А.Е., Попова О.С., Гареева Ю.В., Симонова Т.А., Сутулина И.М., Филипенко М.Л., Глушков А.Н. Ассоциации материнских полиморфизмов генов цитокинов (*IL-1B*, *IL-1RN*, *TNF*, *IL-4*, *IL-6*) с врожденными пороками развития у плода и новорожденного // Иммунология, 2013. Т. 34, № 6. С. 298-304. [Gordeeva L.A., Glushkova O.A., Voronina E.N., Shatalina I.V., Shutrov A.E., Popova O.S., Gareeva Yu.V., Simonova T.A., Sutulina I.M., Filipenko M.L., Glushkov A.N. Association of maternal polymorphisms of cytokine gene (*IL1B*, *IL1RN*, *TNF*, *IL4*, *IL6*) with congenital malformations in fetus and newborn. *Immunologia = Immunology*, 2013, Vol. 34, no. 6, pp. 298-304. (In Russ.)]
6. Давыдов М.И., Богуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Тюляндин С.А. Эстрогеновые рецепторы β – новая мишень в терапии немелкоклеточного рака легкого // Вестник РАМН, 2012. Т. 67, № 2. С. 16-22. [Davidov M.I., Bogush T.A., Polotskiy B.E., Tylyandin S.A. Estrogen receptors β – new target in cellular lung cancer treatment. *Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, Vol. 67, no. 2, pp. 16-22. (In Russ.)]
7. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб.: НИИ Химии СПбГУ, 1990. 419 с. [Khudoley V.V. Carcinogens: characteristics, patterns, mechanisms of action]. St.-Peterburg: Research Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, 1990. 419 p.
8. Bartsch H., Nair U., Risch A., Rojas M., Wikman H., Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000, Vol. 9, no. 1, pp. 3-28.
9. Borska L., Andrys C., Krejsek J., Palicka V., Chmelarova M., Hamakova K., Kremlacek J., Borsky P., Fiala Z. Serum level of antibody against benzo[a]pyrene – 7,8-diol-9,10-epoxide-DNA adducts in people dermally exposed to PAHs. *J. Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2014, Article ID 834389, 6 p. doi: 10.1155/2014/834389.
10. Bourtourault M., Shacoori V., Guerin J., Saiag B., Rault B. Effects of simultaneous active immunization against 17 beta-estradiol and testosterone on pituitary and ovarian activity in rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1991, Vol. 72, no. 3, pp. 273-284.
11. Černohorská H., Klimešová S., Lepša L., Jinoch P., Milcová A., Schmuczerová J., Topinka J., Lábaj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut. Res.*, 2012, Vol. 742, no. 1-2, pp. 2-10.

12. Chagnaud J.L., Faiderbe S., Geffard M. Identification and immunochemical characterization of IgA in sera of patients with mammary tumors. *Int. J. Cancer*, 1992, Vol. 50, pp. 395-401.
13. Chang C.F., Roberts A.J., Reeves J.J. Increased luteinizing hormone secretion and ovarian function in Heifers actively immunized against estrogen and progesterone. *J. Anim. Sci.*, 1987, Vol. 65, no. 3, pp. 771-776.
14. Chen Z., Zhang Y., Yang J., Jin M., Wang X.W., Shen Z.Q., Qiu Z., Zhao G., Wang J., Li J.W. Estrogen promotes benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenesis through oxidative stress damage and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway in female mice. *Cancer Lett.*, 2011, Vol. 308, no. 1, pp. 14-22.
15. Curtis G.L., Ryan W.L., Stenbäck F. Antibody stimulation of benzo[a]pyrene carcinogenesis. *Cancer Lett.*, 1978, Vol. 4, no. 4, pp. 223-228.
16. De Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J. Pharmacol. Experim. Therap.*, 2005, Vol. 313, no. 2, pp. 640-646.
17. Fucic A., Gamulin M., Ferencic Z., Rokotov D.S., Katic A., Bartonova A., Lovasic I.B., Merlo D.F. Lung cancer and environmental exposure: a review of our current state of knowledge with reference to the role of hormones and hormone receptors as an increased risk factor for developing lung cancer in man. *Toxicol. Pathol.*, 2010, Vol. 38, no. 6, pp. 849-855.
18. Glushkov A.N. Immunological disbalance in carcinogenesis. *Med. Hypotheses*, 2014, Vol. 83, no. 2, pp. 166-171.
19. Glushkov A.N., Polenok E.G., Ustinov V.A. Immunomodulation of human carcinogenesis by the blood serum antibodies against benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone. *Open J. Immunol.*, 2016, Vol. 6, no. 3, pp. 67-72.
20. Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunization with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*, 2009, Vol. 27, no. 31, pp. 4142-4151.
21. Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J. Intern. Med.*, 2013, Vol. 4, no. 2, pp. 627-635.
22. Hillier S.G., Groom G.V., Boyns A.R., Cameron E.H. Effects of active immunisation against steroids upon circulating hormone concentrations. *J. Steroid Biochem.*, 1975, Vol. 6, no. 3-4, pp. 529-535.
23. Hirose T., Morito K., Kizu R., Toriba A., Hayakawa K., Ogawa S., Inoue S., Muramatsu M., Masamune Y. Estrogenic/antiestrogenic activities of benzo[a]pyrene monohydroxy derivatives. *J. Health Sci.*, 2001, Vol. 47, no. 6, pp. 552-558.
24. Ishibashi H., Suzuki T., Suzuki S., Niikawa H., Lu L., Miki Y., Moriya T., Hayashi S., Handa M., Kondo T., Sasano H. Progesterone receptor in non-small cell lung cancer – a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy. *Cancer Res.*, 2005, Vol. 65, no. 14, pp. 6450-6458.
25. Kreuzer M., Gerken M., Heinrich J., Kreienbrock L., Wichmann H.E. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int. J. Epidemiol.*, 2003, Vol. 32, no. 2, pp. 263-271.
26. Liu K., Lin X., Zhou Q., Ma T., Han L., Mao G., Chen J., Yue X., Wang H., Zhang L., Jin G., Jiang J., Zhao J., Zou B. The associations between two vital GSTs genetic polymorphisms and lung cancer risk in the Chinese population: evidence from 71 studies. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 7, e102372. doi: 10.1371/journal.pone.0102372.
27. Lodovici M., Luceri C., Guglielmi F., Bacci C., Akpan V., Fonnesu M.L., Boddi V., Dolara P. Benzo(a)pyrene diol epoxide (BPDE)-DNA adduct levels in leukocytes of smokers in relation to polymorphism of CYP1A1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, and mEH. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004, Vol. 13, no. 8, pp. 1342-1348.
28. Nagata Y., Hanagiri T., Mizukami M., Kuroda K., Shigematsu Y., Baba T., Ichiki Y., Yasuda M., So T., Takenoyama M., Sugio K., Nagashima A., Yasumoto K. Clinical significance of HLA class I alleles on postoperative prognosis of lung cancer patients in Japan. *Lung Cancer*, 2009, Vol. 65, no. 1, pp. 91-97.
29. Newman M.J., Light B.A., Weston A., Tollurud D., Clark J.L., Mann D.L., Blackmon J.P., Harris C.C. Defection and characterization of human serum antibodies to polycyclic aromatic hydrocarbon diol-epoxide DNA adducts. *J. Clin. Invest.*, 1988, Vol. 82, no. 1, pp. 145-153.
30. Ozbek N., Birinci A., Karaoglanoglu O., Coban A.Y., Okumus B., Cakir S., Durupinar B. HLA alleles and lung cancer in a Turkish population. *Ann Saudi Med.*, 2004, Vol. 24, no. 2, pp. 106-111.
31. Pauk N., Klimesova S., Kara J., Topinka J., Labaj J. The relevance of monitoring of antibodies against polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) and PAH-DNA adducts in serum in relation to lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Neoplasma*, 2013, Vol. 60, no. 2, pp. 182-187.
32. Pavannello S., Fedeli U., Mastrangelo G., Rota F., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Tjønneland A., Vogel U. Role of CYP1A2 polymorphisms on lung cancer risk in a prospective study. *Cancer Genet.*, 2012, Vol. 205, no. 6, pp. 278-284.
33. Peng W.J., He Q., Yang J.X., Wang B.X., Lu M.M., Wang S., Wang J. Meta-analysis of association between cytokine gene polymorphisms and lung cancer risk. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, Vol. 39, no. 5, pp. 5187-5194.
34. Perera F.P., Tang D., Brandt-Rauf P., Santella R.M., Mooney L.V., Tu Y.H., Bendkowska I., Bell D.A. Lack of associations among cancer and albumin adducts, ras p21 oncoprotein levels, and protein CYP1A1, CYP2D6, NAT1, and NAT2 in a nested case-control study of lung cancer within the physicians' health study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006, Vol. 15, no. 7, pp. 1417-1419.
35. Petruzzelli S., Celi A., Pulera N., Baliva F., Viegi G., Carrozzi L., Ciacchini G., Bottai M., Di Pede F., Paoletti P., Giuntini C. Serum antibodies to benzo(a) pyrene diol epoxide DNA adducts in the general population: effects of air pollution, tobacco smoking and family history of lung diseases. *Cancer Res.*, 1998, Vol. 58, no. 8, pp. 4122-4126.

36. Pouns O., Mangas A., Coveñas R., Geffard M. Circulating antibodies directed against "polycyclic aromatic hydrocarbon-like" structures in sera of cancer patients. *Cancer Epidemiol.*, 2009, Vol. 33, no. 1, pp. 3-8.
37. Rengarajan T., Rajendran P., Nandakumar N., Lokeshkumar B., Rajendran P., Nishigaki I. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2015, Vol. 5, no. 3, pp. 182-189.
38. Schellenberger M.T., Farinelle S., Williéme S., Muller C.P. Evolution of adjuvants for a candidate conjugate vaccine against benzo[a]pyrene. *Hum. Vaccin.*, 2011, Vol. 7, no. 1, pp. 166-173.
39. Silbart L.K., Rasmussen M.V., Oliver A.R. Immunoprophylactic intervention in chemical toxicity and carcinogenicity. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1997, Vol. 39, no. 1, pp. 37-43.
40. Stabile L.P., Dacic S., Land S.R., Lenzner D.E., Dhir R., Acquafondata M., Landreneau R.J., Grandis J.R., Siegfried J.M. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin. Cancer Res.*, 2011, Vol. 17, no. 1, pp. 154-164.
41. Xu J., Yin Z., Cao S., Gao W., Liu L., Yin Y., Liu P., Shu Y. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 5, e63654. doi: 10.1371/journal.pone.0063654.
42. Zhang Y., Liu C., Peng H., Zhang J., Feng Q. IL1 receptor antagonist gene *IL1-RN* variable number of tandem repeats polymorphism and cancer risk: a literature review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 9, e46017. doi: 10.1371/journal.pone.0046017.
43. Zhao J., Wang H., Hu W., Jin Y. Effect of HLA-B-associated transcript 3 polymorphisms on lung cancer risk: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.*, 2014, Vol. 20, pp. 2461-2465.
44. Zhou W., Zhang S., Hu Y., Na J., Wang N., Ma X., Yuan L., Meng F. Retraction note to: Meta-analysis of the associations between TNF- α or IL-6 gene polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Eur. J. Med. Res.*, 2016, Vol. 21, no. 1, p. 31.

Авторы:

Глушков А.Н. — д.м.н., профессор, директор Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии «Сибирского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры генетики биологического факультета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

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

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

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

Костянко М.В. — ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Титов В.А. — заведующий торакальным отделением ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Вафин И.А. — главный врач ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия

Рагожина С.Е. — заместитель главного врача по медицинской части ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия.

Authors:

Glushkov A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Genetics, Institute of Ecology, Biodiversity and Natural Resources, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

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

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

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

Kostyanko M.V., Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Titov V.A., Chief, Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Vafin I.A., Physician-in-Chief, Regional Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Ragozhina S.E., Deputy Physician-in-Chief for Medicine, Regional Center of Blood, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 30.06.2017
Принята к печати 13.07.2017

Received 30.06.2017
Accepted 13.07.2017