

АНТИТЕЛА ПРОТИВ БЕНЗО[А]ПИРЕНА И ПОЛИМОРФИЗМ CYP1A1*2A, CYP1A2*1F, GSTT1, GSTM1 У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

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

¹ ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН, г. Кемерово, Россия

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

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

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

Резюме. Известно, что генетический полиморфизм ферментов биотрансформации низкомолекулярных ксенобиотиков *CYP*, *GST* является одним из эндогенных факторов канцерогенеза. Вместе с тем взаимосвязи между активностью ферментов биотрансформации, количеством канцерогенных аддуктов и образованием антиканцерогенных антител у человека, в том числе при онкологических заболеваниях, до сих пор остаются мало изученными.

Цель исследования – выявить возможные ассоциации образования антител против бензо[а]пирена с генетическими полиморфизмами *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1*, *GSTM1* у здоровых мужчин и больных раком легкого.

Были обследованы 203 мужчины с немелкоклеточной формой рака легкого и 267 условно здоровых доноров без патологии органов дыхания. Иммуноанализ антител к бензо[а]пирену был выполнен с помощью твердофазного неконкурентного иммуоферментного анализа. Типирование полиморфных локусов *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *GSTP1* (rs1695, rs1138272) проводили методом Real-time ПЦР с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов, генов *GSTM1(del)*, *GSTT1(del)* методом мультиплексной ПЦР с флуоресцентной детекцией продуктов в режиме Real-time.

У больных раком легкого доля случаев с высоким уровнем IgG антител к бензо[а]пирену у носителей *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+» в сочетании с аллелем С *CYP1A2*1F* была статистически значимо больше, чем у гомозигот АА *CYP1A2*1F*. У носителей аллеля С *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+» при высоких уровнях IgG антител к бензо[а]пирену риск рака легкого возрастал до 5.5. У здоровых мужчин – носителей отдельных генотипов *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1* и *GSTM1* разницы в частоте встречаемости низких и высоких уровней IgG антител к бензо[а]пирену не выявлено.

Впервые обнаружены взаимосвязи специфической иммунной реакции на химические канцерогены окружающей среды с полиморфизмом генов ферментов биотрансформации низкомолекулярных ксенобиотиков у больных раком легкого. Показана высокая информативность иммуноанализа IgG антител к бензо[а]пирену в сочетании с молекулярно-генетическим анализом *CYP1* и *GST* для определения риска рака легкого.

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

Адрес для переписки:

Поленок Елена Геннадьевна
ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН
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.
Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian
Academy of Sciences
650065, Russian Federation, Kemerovo, Leningradskiy av., 10.
Phone: 7 (3842) 57-50-79.
E-mail: egpolenok@mail.ru

Образец цитирования:

А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Л.А. Гордеева, С.А. Мун,
В.А. Титов, М.В. Костянко, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина,
«Антитела против бензо[а]пирена и полиморфизм
*CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1*, *GSTM1* у здоровых муж-
чин и больных раком легкого» // Медицинская иммунология,
2016. Т. 18, № 1. С. 41-50.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-41-50

© Глушков А.Н. и соавт., 2016

For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, S.A. Mun,
V.A. Titov, M.V. Kostyanko, I.A. Vafin, S.E. Ragozhina,
“Antibodies to benzo[a]pyrene and polymorphisms of *CYP1A1*2A*,
*CYP1A2*1F*, *GSTT1*, and *GSTM1* genes in healthy men and lung
cancer patients”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 41-50.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-41-50

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-41-50>

ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE AND POLYMORPHISMS OF CYP1A1*2A, CYP1A2*1F, GSTT1, AND GSTM1 GENES IN HEALTHY MEN AND LUNG CANCER PATIENTS

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

^a Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

^b Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^d Regional Blood Bank, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Some genetic polymorphisms of *CYP* and *GST* enzymes metabolizing low-molecular weight xenobiotics may represent endogenous risk factors for carcinogenesis. However, possible relationships between the enzyme activities, amounts of carcinogen adducts and synthesis of anticarcinogen antibodies in humans (including cancer patients) are still poorly studied. The purpose of this study was to identify possible associations between occurrence of antibodies against benzo[a]pyrene, and frequency of genetic polymorphisms of *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1*, *GSTM1* in healthy men and in lung cancer patients. Materials and methods. We have examined 203 men with non-small cell lung cancer and 267 apparently healthy donors without respiratory diseases. A non-competitive solid phase immunoassay of antibodies to benzo[a]pyrene was performed. Analysis of polymorphic loci within *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *GSTP1* (rs1695, rs1138272) was performed by means of real-time PCR using TaqMan technology. Null-alleles of *GSTM1* (*del*), *GSTT1* (*del*) genes were detected by multiplex PCR with real-time fluorescent assay. Results. Among the lung cancer patients, the proportion of cases with a high level of IgG antibodies to benzo[a]pyrene in carriers of *GSTT1+* and *GSTM1+* in conjunction with the *CYP1A2*1F C* allele was significantly greater than in *AA* homozygotes *CYP1A2*1F*. The risk of lung cancer was increased to 5.5 in carriers of *CYP1A2*1F C* allele combined with *GSTT1+* and *GSTM1+* at high levels of IgG antibodies to benzo [a] pyrene. In healthy male donors, we have not found differences between the incidence of low and high levels of IgG anti-benzo[a]pyrene antibodies in the carriers of certain *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1* and *GSTM1* genotypes. Conclusions. We have first reported a relationship between *CYP1* and *GST* gene polymorphisms and specific immune response to chemical carcinogens in lung cancer patients. Immunoassays of IgG antibodies to benzo[a]pyrene combined with molecular biology studies of *CYP1* and *GST* are recommended for the cancer risk assessment.

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

Введение

В многочисленных экспериментах *in vivo* показано, что иммунизация животных конъюгатами химических канцерогенов с белком приводит к образованию антител (АТ), специфичных к этим канцерогенам, угнетению транспорта канцерогенов из окружающей среды в кровь, перераспределению канцерогенов по органам и тканям организма, а также к торможению возникновения и роста химически индуцированных опухолей [11, 13, 15, 16, 19, 24, 25, 29, 33, 34, 36, 39, 40]. В модельных экспериментах *in vitro* специфические АТ модулировали транспорт канцерогенов (КГ) через полупроницаемые мембраны и монослой эпителиальных клеток, а также образование их метаболитов в клетках [14, 35]. Обнаруженные защитные эффекты АТ против химических КГ послужили для авторов этих ра-

бот обоснованием новой стратегии иммунопрофилактики рака у человека.

Однако развитие этого направления исследований ограничено недостаточностью знаний о механизмах образования АТ против канцерогенов окружающей среды в естественных условиях и их влияния на возникновение злокачественных опухолей у человека.

Предполагается, что иммунная и биохимическая система адаптации организма к низкомолекулярным ксенобиотикам филогенетически и функционально взаимосвязаны. Под действием ферментов биотрансформации нативные канцерогены превращаются в реактивные метаболиты, которые образуют аддукты с макромолекулами организма и становятся таким образом гаптенами. В ответ на это образуются специфические АТ, которые способствуют элиминации канцерогенов, их метаболитов и аддуктов и тем самым осуществляют защитные функции [8].

Считается, что генетический полиморфизм ферментов биотрансформации низкомолекулярных ксенобиотиков *CYP*, *GST* является одним из эндогенных факторов канцерогенеза [1, 2, 21, 28, 30, 37, 38, 41]. Аддукты метаболитов канцерогенов с ДНК и белками, а также специфичные к ним АТ действительно обнаружены у людей, подвергающихся интенсивному канцерогенному воздействию [4, 5, 7, 9, 17, 20, 22, 23, 26, 27, 31, 32, 42, 43]. А у больных злокачественными опухолями выявлено большее количество АТ к химическим канцерогенам, чем у здоровых [3, 12, 39]. Вместе с тем взаимосвязи между активностью ферментов биотрансформации, количеством канцерогенных аддуктов и образованием антиканцерогенных АТ у человека, в том числе при онкологических заболеваниях, до сих пор остаются мало изученными.

Цель исследования – выявить возможные ассоциации образования АТ против бензо[а]пирена (БП) с генетическими полиморфизмами *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1*, *GSTM1* у здоровых мужчин и больных раком легкого.

Материалы и методы

Нами были обследованы 470 мужчин. Из них – 203 мужчины с диагнозом немелкоклеточный рак легкого (РЛ), которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз РЛ в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. Среди них было 175 курящих мужчин (86%) и 28 (14%) некурящих.

В группу сравнения были включены 267 условно здоровых мужчин с Кемеровского центра крови, не болеющие РЛ и другими заболеваниями дыхательных путей. Среди них было 122 (46%) курящих и 145 (54%) некурящих. 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 АТ к БП проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа в собственной модификации [4]. Конъюгаты БП-бычий сывороточный альбумин (БП-БСА) был синтезирован по описанной в работе [18] методике. Уровни IgG АТ к БП выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле:

$$\text{IgG-БП} = (\text{OD}_{\text{БП-БСА}} - \text{OD}_{\text{БСА}}) / \text{OD}_{\text{БСА}},$$

где $\text{OD}_{\text{БП-БСА}}$ – связывание АТ с конъюгатом БП-БСА, $\text{OD}_{\text{БСА}}$ – связывание с БСА.

Генотипирование. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при -20°C .

Типирование полиморфных локусов *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *GSTP1* (rs1695, rs1138272) проводили методом Real-time ПЦР с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов. Реакции амплификации проводили с помощью амплификатора CFX-96 (BioRad, США). Каждый образец амплифицировался с использованием пары специфических праймеров и двух зондов (табл. 1), несущих «гаситель» на 3'-конце и флуоресцентных красителей (FAM и R6G) на 5'-конце. Результаты интерпретировали исходя из анализа графиков накопления флуоресценции. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 0.5 ед. акт./реакц.

Типирование генов *GSTM1(del)*, *GSTT1(del)* проводили методом Real-time ПЦР с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR Green I и анализом кривых плавления. Детальное

ТАБЛИЦА 1. ПРАЙМЕРЫ И ЗОНДЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *CYP1A1* (RS4646903), *CYP1A2* (RS762551) И *GSTP1* (RS1695, RS1138272)

Полиморфизм	Праймеры	Последовательность праймеров	Последовательность зондов
<i>CYP1A1</i> (rs4646903)	прямой	5'-AGTGAGAAGGTGATTATCTTTGG-3'	5'-FAM-TGAGACCATTGCCCGCTG-BHQ-3'
	обратный	5'-AGCAGGATAGCCAGGAAGAG-3'	5'-R6G-TGAGACCGTTGCCCGCTG-BHQ-3'
<i>CYP1A2</i> (rs762551)	прямой	5'-ATTCTGTGATGCTCAAAGGGTG-3'	5'-FAM-CTGTGGGCACAGGACGCA-BHQ-3'
	обратный	5'-AAGGAGGGACTAGGCTGAGG-3'	5'-R6G-CTGTGGGCCACAGGACGC-BHQ-3'
<i>GSTP1</i> (rs1695)	прямой	5'-GATGCTCACATAGTTGGTGTAG-3'	5'-FAM-CTGCAAATACATCTCCCTCAT-BHQ-3'
	обратный	5'-GGTGGACATGGTGAATGAC-3'	5'-R6G-CTGCAAATACGTCTCCCTCAT-BHQ-3'
<i>GSTP1</i> (rs1138272)	прямой	5'-GGAGCAAGCAGAGGAGAATC-3'	5'-FAM-CCTTGCCCGCCTCCTGC-BHQ-3'
	обратный	5'-CAGCAGGGTCTCAAAAGGC-3'	5'-R6G-CCTTGCCCGCCTCCTGC-BHQ-3'

описание структуры олигонуклеотидных праймеров и методики генотипирования приведено в работе [6]. Отсутствие флуоресцентного сигнала указывало на гомозиготность индивидуума по делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* – «0/0». Гетерозиготы по мутации (генотип «+/0») рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов («+»).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ППП STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Характер распределения показателей определили с помощью критерия Шапиро–Уилка, для оценки непараметрических признаков использовали U-критерий Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$ и непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность вариации. Риски возникновения РЛ оценивали на основании показателя отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости. Для выявления пороговых значений уровней АТ был проведен ROC-анализ [44].

Результаты

Средний уровень IgG-БП у больных РЛ ($Me \pm SD = 5,9 \pm 4,9$) оказался выше, чем у здоровых мужчин ($4,0 \pm 3,5$) в 1,5 раза ($p = 0,00001$). С помощью ROC-анализа определили пограничное значение уровней IgG-БП, по которым здоровые мужчины и больные РЛ имели наиболее значимые различия. Выяснилось, что повышенные значения уровней IgG-БП (> 5) у здоровых мужчин имели место в 38,2% случаев, а у больных РЛ в 58,1% ($\chi^2 = 17,6$, $p = 0,0006$). При этом рассчитанное значение риска РЛ (OR) составило 2,2 с 95% доверительным интервалом (CI), равном 1,5-3,3. Соответственно, при низких уровнях IgG-БП (≤ 5) OR был равен 0,4 (0,3-0,7). Не обнаружили никакой разницы по этому показате-

лю между курящими и некурящими мужчинами в обеих сравниваемых группах.

При исследовании полиморфизмов *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1* и *GSTM1* (табл. 2) не обнаружили статистически значимой разницы в частоте встречаемости отдельных генотипов между сравниваемыми группами.

Рассчитали риски РЛ при низких и высоких уровнях IgG-БП у носителей отдельных генотипов указанных *CYP* и *GST* (табл. 3). Наиболее значимые различия между здоровыми мужчинами и больными РЛ ($p = 0,002-0,0005$) обнаружены у носителей следующих генотипов: гомозигот ТТ *CYP1A1*2A*; гетерозигот СА *CYP1A2*1F*; *GSTT1*«+»; *GSTM1*«+», а также при одновременном носительстве *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+». В этих случаях высокие значения уровней IgG-БП ассоциированы с высокими значениями рисков РЛ (2,2-3,6), и наоборот, у носителей указанных генотипов с низкими уровнями IgG-БП OR снижались до 0,3-0,5.

В группе здоровых мужчин между носителями отдельных генотипов не было значимой разницы по частоте встречаемости низких и высоких уровней IgG-БП. У больных РЛ при наличии аллеля С гена *CYP1A2*1F* (СА+СС) высокие значения уровня IgG-БП выявлялись чаще, чем у гомозигот АА (66% против 50%, $\chi^2 = 4,7$, $p = 0,03$).

Частота обнаружения низких и высоких уровней IgG-БП у здоровых мужчин – носителей различных сочетаний полиморфизмов *CYP* и *GST* была одинаковой, равно как и при сочетании генотипов *CYP1A1*2A* с *GSTT1* и *GSTM1* у больных РЛ (данные не представлены). В то же время сравнение носителей отдельных генотипов *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTT1* и *GSTM1* у больных РЛ показано следующее (табл. 4).

У гомозигот АА *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+» по отдельности и вместе

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНОТИПОВ *CYP1* И *GST* У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Полиморфизм	Генотип	Здоровые (N = 267)	Больные РЛ (N = 203)
<i>CYP1A1*2A</i> (rs4646903)	ТТ	250 (93,6%)	184 (90,6%)
	СС	1 (0,4%)	0
	ТС	16 (6,0%)	19 (9,4%)
<i>CYP1A2*1F</i> (rs762551)	СС	33 (12,3%)	15 (7,4%)
	АА	116 (43,4%)	100 (49,3%)
	СА	118 (44,2%)	88 (43,3%)
<i>GSTM1</i> (del)	«0/0»	125 (46,8%)	90 (44,3%)
	«+»	142 (53,2%)	113 (55,7%)
<i>GSTT1</i> (del)	«0/0»	54 (20,2%)	49 (24,1%)
	«+»	213 (79,8%)	154 (75,9%)

ТАБЛИЦА 3. РИСКИ (OR) РАКА ЛЕГКОГО (РЛ) ПРИ НИЗКИХ (≤ 5) И ВЫСОКИХ (> 5) УРОВНЯХ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ (IgG-БП) У НОСИТЕЛЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНОТИПОВ *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1(del)*, *GSTM1(del)*

Генотипы	Уровни IgG-БП	Здоровые (N = 267)	Больные РЛ (N = 203)	χ^2 , (p)	OR (95%CI)
		n/%	n/%		
<i>CYP1A1*2A</i>					
TT	≤ 5	152/60,8	76/41,3	15,4 (0,0007)	0,5 (0,3-0,7)
	> 5	98/39,2	108/58,7		
TC	≤ 5	12/75,0	9/47,4	1,7 (0,2)	
	> 5	4/25,0	10/52,6		
<i>CYP1A2*1F</i>					
CC	≤ 5	19/57,6	7/46,7	0,2 (0,7)	
	> 5	14/42,4	8/53,3		
AA	≤ 5	72/62,1	50/50,0	2,7 (0,09)	
	> 5	44/37,9	50/50,0*		
CA	≤ 5	74/62,7	28/31,8	18,0 (0,0005)	0,3 (0,1-0,5)
	> 5	44/37,3	60/68,2		
CA+CC	≤ 5	93/61,6	35/34,0	17,6 (0,0006)	0,3 (0,2-0,6)
	> 5	58/38,4	68/66,0*		
<i>GSTT1</i>					
«+»	≤ 5	129/60,6	65/42,2	11,3 (0,002)	0,5 (0,3-0,7)
	> 5	84/39,4	89/57,8		
«0/0»	≤ 5	36/66,7	20/40,8	5,9 (0,02)	0,3 (0,1-0,8)
	> 5	18/33,3	29/59,2		
<i>GSTM1</i>					
«+»	≤ 5	88/62,0	42/37,2	14,5 (0,0008)	0,4 (0,2-0,6)
	> 5	54/38,0	71/62,8		
«0/0»	≤ 5	77/61,6	43/47,8	3,5 (0,06)	
	> 5	48/38,4	47/52,2		
<i>GSTT1</i> «+»/ <i>GSTM1</i> «+»	≤ 5	72/61,5	32/37,2	10,8 (0,002)	0,4 (0,2-0,7)
	> 5	45/38,5	54/62,8		
<i>GSTT1</i> «0/0»/ <i>GSTM1</i> «0/0»	≤ 5	20/68,9	10/45,5	1,9 (0,2)	
	> 5	9/31,1	12/54,5		

Примечание.* – различия между больными РЛ-носителями генотипов *CYP1A2*1F* AA и (CA+CC), $\chi^2 = 4,7$ (p = 0,03).

(*GSTT1*«+»/*GSTM1*«+»), высокие уровни IgG-БП выявлялись значительно реже (p = 0,02-0,003), чем у носителей аллеля С (CA и CA+CC) в тех же сочетаниях с *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+».

Между здоровыми мужчинами и больными РЛ – гомозиготами AA *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+» не было значимой разницы по частоте обнаружения низких и высоких уровней IgG-БП и поэтому риски РЛ не были выявлены. У больных РЛ – носителей аллеля С *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+» низкие уровни IgG-БП обнаруживали реже, чем у здоровых с такими же сочетаниями генотипов. При этом OR снижались до 0,2-0,3. Риски РЛ возрастали до 3,0-5,5 у носителей

аллеля С в сочетании с *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+», если при этом уровни IgG-БП были высокими.

Частота обнаружения высоких уровней IgG-БП у больных РЛ – носителей аллеля С *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTM1*«+» была выше, чем у больных РЛ – носителей того же аллеля в сочетании с *GSTM1*«0/0» (75,8% против 51,2%, $\chi^2 = 5,6$, p = 0,02). При этом OR достигал 4,7 в сравнении со здоровыми людьми. А у носителей аллеля С *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTM1*«+» и низкими уровнями IgG-БП OR снижался до 0,2. Частота обнаружения высоких и низких уровней IgG-БП у здоровых и больных РЛ – носителей аллеля С в сочетании с *GSTM1*«0/0» была одинаковой и OR не изменялся.

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ (%) НИЗКИХ (≤ 5) И ВЫСОКИХ (> 5) УРОВНЕЙ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ (IgG-БП) У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО – НОСИТЕЛЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ СОЧЕТАНИЙ ГЕНОТИПОВ *CYP1A2*1F*, *GSTT1(del)* И *GSTM1(del)*

	Генотипы <i>CYP1A2*1F</i>	Генотипы <i>GST</i>	Уровни IgG-БП у больных РЛ		χ^2 , (p)	Уровни IgG-БП	
			≤ 5	> 5		≤ 5	> 5
			n/%	n/%		OR	OR
1	AA	<i>GSTT1</i> «+»	40/51,3	38/48,7	5,6 (0,02)	–	–
	CA	<i>GSTT1</i> «+»	20/30,3	46/69,7		0,3	3,6
2	AA	<i>GSTT1</i> «+»	40/51,3	38/48,7	4,6 (0,03)	–	–
	CA+CC	<i>GSTT1</i> «+»	25/32,9	51/67,1		0,3	3,0
3	AA	<i>GSTM1</i> «+»	27/52,9	24/47,1	7,3 (0,008)	–	–
	CA	<i>GSTM1</i> «+»	14/25,5	41/74,5		0,2	4,2
4	AA	<i>GSTM1</i> «+»	27/52,9	24/47,1	8,7 (0,004)	–	–
	CA+CC	<i>GSTM1</i> «+»	15/24,2	47/75,8		0,2	4,7
5	AA	<i>GSTT1</i> «+»/ <i>GSTM1</i> «+»	23/54,8	19/45,2	7,2 (0,008)	–	–
	CA	<i>GSTT1</i> «+»/ <i>GSTM1</i> «+»	9/23,1	30/76,9		0,2	7
6	AA	<i>GSTT1</i> «+»/ <i>GSTM1</i> «+»	23/54,8	19/45,2	9,4 (0,003)	–	–
	CA+CC	<i>GSTT1</i> «+»/ <i>GSTM1</i> «+»	9/20,5	35/79,5		0,2	4,5
7	CA+CC	<i>GSTM1</i> «+»	15/24,2	47/75,8	5,6 (0,02)	0,2	4,7
	CA+CC	<i>GSTM1</i> «0»	20/48,8	21/51,2		–	–

Примечание. Значения OR для указанных сочетаний генотипов *CYP1A2*1F* и *GST* при низких и высоких уровнях IgG-БП рассчитаны в сравнении со здоровыми мужчинами; прочерк означает отсутствие разницы между здоровыми и больными – носителями указанных сочетаний генотипов по частоте обнаружения низких и высоких уровней IgG-БП.

Обсуждение

Большинством исследователей обнаружено повышение содержания АТ, специфичных к аддуктам БП-диолэпоксид-ДНК в сыворотке крови людей, подвергающихся воздействию полициклических ароматических углеводородов в быту, на производстве или при лечении псориаза каменноугольной смолой [10, 17, 20, 31, 32]. При этом не удавалось выявить АТ, специфичных к аддуктам БП-диолэпоксид-белок [20, 32], хотя образование таких аддуктов с гемоглобином и альбумином у человека доказано [22, 23, 30, 31, 32]. Высокие уровни АТ к аддуктам БП-диолэпоксид-ДНК обнаружены у членов семей, в которых были больные РЛ и хронической обструктивной болезнью легких [27]. Концентрация АТ, специфичных

к нативному БП, была повышена у рабочих в условиях воздействия БП [4, 5, 7], а также у больных раком молочной железы и РЛ [3, 12, 39].

В настоящем исследовании высокие уровни IgG-БП обнаружены в 38,2% случаев у здоровых мужчин и в 58,1% у больных РЛ. Рассчитанное значение OR составило 2,2. Этот показатель не много выше, чем ранее выявленный (1,3) при анализе АТ к аддуктам БП-диолэпоксид-ДНК [27]. Особый интерес представляет отсутствие различий в образовании IgG-БП между курящими и некурящими здоровыми и больными РЛ. Это свидетельствует об определяющем значении эндогенных факторов в регуляции специфического иммунного ответа на химические канцерогены окружающей среды.

Результаты многочисленных исследований полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков остаются противоречивыми, одним авторам удается обнаружить ассоциации с риском РЛ, другие отрицают такие связи [1, 2, 21, 28, 37, 41, 42]. В нашей работе также не выявлены различия между здоровыми донорами и больными РЛ по частоте встречаемости отдельных аллелей и генотипов *CYP1A1*2A* (rs4646903), *CYP1A2*1F* (rs762551), *GSTT1(del)* и *GSTM1(del)*.

До сих пор оставался открытым вопрос о взаимосвязи образования АТ против химических канцерогенов окружающей среды и активностью ферментов их биотрансформации. С одной стороны, обнаружена высокозначимая корреляция между активностью микросомальной арил-гидрокарбонгидроксилазы и уровнем аддуктов БП-диолэпоксид-ДНК в легочной паренхиме у больных РЛ [9], а *GSTM1*«+» был ассоциирован с низкими уровнями таких аддуктов у курящих европеоидов [26, 42]. При этом в отдельных работах ассоциации *GSTM1* с ДНК и белковыми аддуктами БП-диолэпоксида не выявлены [30, 32]. С другой стороны, отмечено одновременное повышение количества ДНК аддуктов в лимфоцитах и специфичных к ним АТ в сыворотке крови людей при интенсивном воздействии БП [20, 32]. Поэтому образование АТ против химических канцерогенов в зависимости от активности ферментов их биотрансформации весьма вероятно, коль скоро канцерогены в составе аддуктов представляют собой гаптены и потенциально способны индуцировать синтез специфических АТ.

Нам не удалось выявить различия в частоте встречаемости низких и высоких уровней IgG-БП в группе здоровых мужчин – носителей отдельных генотипов *CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTT1* и *GSTM1*. В то же время у больных РЛ доля случаев с высоким уровнем IgG-БП у носителей *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+» в сочетании с аллелем С *CYP1A2*1F* была статистически значимо больше, чем у гомозигот АА *CYP1A2*1F*. Кроме того, у больных РЛ с аллелем С частота обнаружения высоких уровней IgG-БП оказалась значительно выше при одновременном наличии *GSTM1*«+», по сравнению с *GSTM1*«0». Отсутствие подобных взаимосвязей у здоровых мужчин может оказаться кажущимся и проявиться при анализе других полиморфных вариантов этих же генов, других генов биотрансформации ксенобиотиков и других сочетаний генов.

У носителей аллеля С *CYP1A2*1F* в сочетании с *GSTT1*«+» и *GSTM1*«+» при повышенных уровнях IgG-БП риск РЛ возрастает до 5.5, т.е. в 2 раза больше, чем при анализе только IgG-БП без учета генотипов *CYP1* и *GST*.

Таким образом, впервые обнаружены взаимосвязи специфической иммунной реакции на химические канцерогены окружающей среды с полиморфизмом генов ферментов биотрансформации низкомолекулярных ксенобиотиков у больных РЛ. Показана высокая информативность иммуноанализа IgG-БП в сочетании с молекулярно-генетическим анализом *CYP1* и *GST* для определения риска РЛ.

Список литературы / References

1. Аткарская В.И., Заварыкина Т.М., Жижина Г.П., Бурлакова Е.Б. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков и контроль клеточной пролиферации в ассоциации с риском развития рака дыхательных путей в Московском регионе // Молекулярная медицина, 2012. № 6. С. 52-56. [Atkarskaya M.V., Zavarykina T.M., Zhizhina G.P., Burlakova E.B. Polymorphisms of xenobiotics biotransformation and cell proliferation control genes and their association with risk of cancer of respiratory tract in population of Moscow region. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2012, no. 6, pp. 52-56. (In Russ.)]
2. 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 Ye.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 = Questions of Oncology*, 2004, Vol. 50, no. 2, pp. 165-168. (In Russ.)]
3. Глушков А.Н., Аносова Т.П., Небесная Н.Г., Железнова Л.Я. Изотипические особенности антител к полициклическим ароматическим углеводородам у больных раком молочной железы, желудка, толстой и прямой кишки // Экспериментальная онкология, 1996. Т. 18. С. 426-428. [Glushkov A.N., Anosova T.P., Nebesnaya N.G., Zheleznova L.Ya. Isotypic special features of antibodies to polycyclic aromatic hydrocarbons in patients with cancer of mammary gland, stomach, colon and rectum. *Ekspperimental'naya onkologiya = Experimental Oncology*, Vol. 18, pp. 426-428. (In Russ.)]

4. 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 aberrации 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., Kost'anko 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.)]
5. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Ларин С.А., Зинчук С.Ф. Антитела к бензо[а]пирену как маркер канцерогенной нагрузки у рабочих углеперерабатывающей промышленности // Гигиена и санитария, 2010. № 2. С.53-56. [Glushkov A.N., Polenok Ye.G., Mun S.A., Larin S.A., Zinchuk S.F. Benz(a)pyrene antibodies are a marker of carcinogenic load in coal-processing workers. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*, 2010, no. 2, pp. 53-56. (In Russ.)]
6. Глушкова О.А., Гордеева Л.А., Шаталина И.В., Ермоленко Н.А., Попова О.С., Гареева Ю.В., Воронина Е.Н., Симонова Т.А., Сутулина И.М., Филипенко М.Л., Глушков А.Н. Ассоциации материнских полиморфизмов генов *CYP1A2*1F* и *GST* с врожденными пороками развития у плода и новорожденного // Молекулярная медицина, 2012. № 2. С. 39-46. [Glushkova O.A., Gordeeva L.A., Shatalina I.V., Ermolenko N.A., Popova O.S., Gareeva Yu.V., Voronina E.N., Simonova T.A., Sutulina I.M., Filipenko M.L., Glushkov A.N. Association of maternal polymorphisms of genes *CYP1A2*1F* and *GST* and their combination of congenital malformations in fetus and newborn. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2012, no. 2, pp. 39-46. (In Russ.)]
7. Дианова Д.Г., Харахорина Р.А., Ланин Д.В. Показатели иммунного статуса женщин, работающих в условиях воздействия бензо[а]пирена // Российский иммунологический журнал, 2012. Т. 6 (14), № 2 (1). С. 47-48. [Dianova D.G., Kharakhorina R.A., Lanin D.V. Parameters of the immune status in female subjects exposed to benzo(a)pyrene at workplace. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, Vol. 6 (14), no. 2 (1), pp. 47-48. (In Russ.)]
8. Ковалев И.В., Шипулина Н.К. Иммунохимические механизмы адаптации организма к окружающей среде // Известия РАН, серия биологическая, 1992. Т. 1. С. 31-41. [Kovalev I.V., Shipulina N.K. Immunochemical mechanisms of adaptation to the environment. *Izvestiya RAN, seriya biologicheskaya = Proceedings of Russian Academy of Sciences, Biological Series*, 1992, Vol. 1, pp. 31-41. (In Russ.)]
9. Alexandrov K., Rojas M., Geneste O., Castegnaro M., Camus A., Petruzzelli S., Giuntini C., Bartsch H. An improved fluorometric assay for dosimetry of benzo(a)pyrene diol-epoxide – DNA adducts in smokers' lung: comparisons with total bulky adducts and aryl hydrocarbon hydroxylase activity. *Cancer Res.*, 1992, Vol. 52, no. 22, pp. 6248-6253.
10. 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 pages.
11. Černohorská H., Klimesova S., Lepsa L., Jinoch P., Milcova A., Schmuczerova J., Topinca J., Labaj 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, 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. Creech H.J., Oginsky E., Tryon M. Immunological studies of hydrocarbon-protein conjugates. *Cancer Res.*, 1947, Vol. 7, pp. 301-304.
14. 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.
15. De Buck S.S., Muller C.P. Immunopropylactic approaches against chemical carcinogenesis. *Vaccine*, 2005, Vol. 23, no. 17-18, pp. 2403-2406.
16. Galati R., Crebelli R., Zijno A., Conti L., Falasca G., Verdina A. The effect of humoral immunity against adducted benzo[a]pyrene on DNA damage elicited by acute carcinogen exposure in Swiss mice. *In Vivo*, 2000, Vol. 14, no. 6, pp. 747-751.
17. Galati R., Zijno A., Crebelli R., Falasca G., Tomei F., Iecher F., Carta R., Verdina A. Detection of antibodies to the benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in sera from individuals exposed to low doses of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2001, Vol. 20, no. 3, pp. 359-364.
18. Glushkov A.N., Kostjanko M.V., Chernov S.V., Vasilchenko I.L. Synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbon-protein conjugates for preparation and immunoassay of antibodies. *Rus. J. Immunol.*, 2002, Vol. 7, pp. 42-46.
19. 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, pp. 4142-4151.

20. Harris C.C., Vahakangas K., Newman M.J. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide – DNA adducts in peripheral blood lymphocytes and antibodies to these adducts in serum from cokeoven workers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, Vol. 82, pp. 6672-6676.
21. Hung R.J., Boffetta P., Brockmüller J., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M.L., Garte S., Haugen A., Hirvonen A., Anttila S., Kalina I., Le Marchand L., London S.J., Rannug A., Romkes M., Salagovic J., Schoket B., Gaspari L., Taioli E. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis*, 2003, Vol. 24, no. 5, pp. 875-882.
22. Kählerlein H.U., Marczyński B., Mensing T., Brüning T. Albumin and hemoglobin adducts of benzo[a]pyrene in humans-analytical methods, exposure assessment, and recommendations for future directions. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2010, Vol. 40, no. 2, pp. 126-150.
23. Lee B.M., Yin B.Y., Herbert R., Hemminki K., Perera F.P., Santella R.M. Immunologic measurement of polycyclic aromatic hydrocarbon-albumin adducts in foundry workers and roofers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1991, Vol. 17, no. 3, pp. 190-194.
24. Moolten F., Capparel N., Boger E. Reduction of respiratory tract binding of benzo(a)pyrene in mice by immunization. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, Vol. 61, no. 5, pp. 1347-1349.
25. Moolten F.L., Schreiber B., Rizzone A. Protection of mice against 7.12 – dimethylbenz(a)anthracene – induced skin tumors by immunization with fluorinated analog of carcinogen. *Cancer Res.*, 1981, Vol. 41, pp. 452-459.
26. Mooney L.A., Madsen A.M., Tang D., Orjuela M.A., Tsai W.-Y., Garduno E.R., Perera F.P. Antioxidant vitamin supplementation reduces benzo(a)pyrene – DNA adducts and potential cancer risk in female smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, Vol. 14, no. 1, pp. 273-242.
27. Pauk N., Klimesova S., Kara J., Topinka J., Labaj J. The relevance of monitoring of antibodies against the Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) adducts in serum in relation to lung cancer and obstructive pulmonary disease (COPD). *Neoplasma*, 2013, Vol. 60, no. 2, pp. 182-187.
28. Pavannello S., Fedeli U., Mastangelo 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.
29. Peck R.M., Peck E.B. Inhibition of chemically induced neoplasia by immunization with an antigenic carcinogen- protein conjugate. *Cancer Res.*, 1971, Vol. 31, pp. 1550-1554.
30. 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.
31. 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.
32. Santella R.M., Perera F.P., Young T.L., Zhang Y.J., Chiamprasert S., Tang D., Wang L.W., Beachman A., Lin J.H., DeLeo V.A. Polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA and protein adducts in coaltar treated patients and controls and their relationship to glutathione S-transferase genotype. *Mutat. Res.*, 1995, Vol. 334, no. 2, pp. 117-124.
33. Schellenberger M., Grova N., Willieme S., Farinelle S., Prodhomme E., Muller C. Modulation of benzo[a]pyrene induced immunotoxicity in mice actively immunized with B[a]P-diphtheria toxoid conjugate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009, Vol. 240, no. 1, pp. 37-43.
34. Silbart L.K., Keren D.F. Reduction of intestinal carcinogen absorption by carcinogen-specific immunity. *Science*, 1989, Vol. 243, no. 4897, pp. 1462-1464.
35. Silbart L.K., McAller F., Rasmussen M.V., Goslinoski L., Keren D.F., Finley A., Van Kruiningen H.J., Winchell J.M. Selective induction of mucosal immune responses to 2-acetylaminofluorene. *Anticancer Res.*, 1996, Vol. 16, no. 2, pp. 651-660.
36. 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.
37. Sobti R.C., Kaur P., Kaur S., Janmeja A.K., Jindal S.K., Kishan J., Raimondi S. Combined effect of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms on histological subtypes of lung cancer. *Biomarkers*, 2008, Vol. 13, no. 3, pp. 282-295.
38. Sugimura H., Weston A., Caporaso N.E., Shields P.G., Bowman E.D., Metcalf R.A., Harris C.C. Biochemical and molecular epidemiology of cancer. *Biomed. Environ. Sci.*, 1991, Vol. 4, no. 1-2, pp. 73-92.
39. Ustinov V.A., Matveeva V.A., Kostyanko M.V., Glushkov A.N. Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and lung cancer patients. *Experim. Oncol.*, 2013, Vol. 35, no. 3, pp. 207-210.
40. Verdina A. Carcinogen-modified DNA and specific humoral immunity toward carcinogen-DNA adducts. *Ann. Ist. Super Sanita*, 2006, Vol. 42, no. 2, pp. 189-194.
41. Vineis P., Veglia F., Anttila S., Benhamon S., Clapper M.L., Dolzan V., Ryberg D., Hirvonen A., Kremers P., Le Marchand L., Pastorelli R., Rannug A., Romkes M., Schoket B., Strange R.C., Garte S., Taioli E. CYP1A1, GSTM1

and *GSTP1* polymorphisms and lung cancer: a pooled analysis of gene-gene interactions. *Biomarkers*, 2004, Vol. 9, no. 3, pp. 298-305.

42. Weiserbs K., Jacobson J., Begg M., Wang L., Wang Q., Agrawal M., Norkus E., Young Q., Santella R. A cross-sectional study of polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA adducts and polymorphism of glutathione-S-transferases among heavy smokers by race/ethnicity. *Biomarkers*, 2003, Vol. 8, no. 2, pp. 142-155.

43. Weston A., Rowe M.L., Manchester D.K., Farmer P.B., Mann D.L., Harris C.C. Fluorescence and mass spectral evidence for the formation of benzo[a]pyrene anti-diol-epoxide-DNA and – hemoglobin adducts in humans. *Carcinogenesis*, 1989, Vol. 10, no. 2, pp. 251-257.

44. Zweig M.H., Campbell G. ROC plots: a fundamental evaluation in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 1993, Vol. 39, no. 4, pp. 561-577.

Авторы:

Глушков А.Н. — д.м.н., профессор, директор ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН; профессор кафедры генетики биологического факультета ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Поленок Е.Г. — к.фарм.н., заведующая лабораторией иммунохимии ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН, г. Кемерово, Россия

Гордеева Л.А. — к.б.н., заведующая лабораторией иммуногенетики ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН, г. Кемерово, Россия

Мун С.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН, г. Кемерово, Россия

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

Костянко М.В. — ведущий инженер кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», 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, Department of Genetics, Faculty of Biology, Kemerovo State University; Department of Molecular Human Ecology, Institute of Human Ecology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Polenok E.G., PhD (Pharmacy), Chief, Laboratory of Immunochemistry, Department of Molecular Human Ecology, Institute of Human Ecology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Gordeeva L.A., PhD (Biology), Chief Laboratory of Immunogenetics, Department of Molecular Human Ecology, Institute of Human Ecology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Mun S.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunogenetics, Department of Molecular Human Ecology, Institute of Human Ecology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

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

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

Vafin I.A., Physician-In-Chief, Regional Blood Bank, Kemerovo, Russian Federation

Ragozhina S.E., Deputy Chief Physician for Medicine, Regional Blood Bank, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 22.06.2015

Отправлена на доработку 07.09.2015

Принята к печати 21.09.2015

Received 22.06.2015

Revision received 07.09.2015

Accepted 21.09.2015