**Резюме**

Ранее были обнаружены ассоциации антител классов А и G, специфичных к бензо[а]пирену (Вр), эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg), с раком молочной железы (РМЖ) у женщин в постменопаузе. Индивидуальные соотношения IgA-Bp/IgA-Pg, IgG-Bp/IgG-Pg, IgG-Es/IgG-Pg и IgG-Es/IgG-Pg также были взаимосвязаны с риском возникновения РМЖ. Предположили, что образование антител к химическим канцерогенам и стероидным гормонам обусловлено генетическим полиморфизмом цитокинов.

Цель исследования – выявить предполагаемые ассоциации антител к Bp, Es и Pg и их индивидуальных соотношений с полиморфизмом в генах *IL1RN* (rs4251961)*, IL1B* (rs16944)*, IL6* (rs1800795, rs1800796, rs1554606),*IL8* (rs4073)*, TNFA* (rs1800629) и *CD40* (rs6074022) у здоровых женщин и больных РМЖ в постменопаузе.

Исследовали сывороточные антитела классов A и G к Bp, Es и Pg у 470 здоровых женщин и 995 больных РМЖ с помощью неконкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. В качестве адсорбированных на пластике антигенов использовали конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином. Для выявления связавшихся с гаптенами антител использовали меченные пероксидазой хрена козьи антитела против IgA и IgG человека. Генетические полиморфизмы цитокинов исследовали с помощью ПЦР в режиме реального времени.

У здоровых женщин обнаружены ассоциации исследуемых антител и их соотношений с полиморфизмом в генах *IL1RN* (rs4251961), *IL6* (rs1800795), *TNFA* (rs1800629) и *CD40* (rs6074022). Высокие значения индивидуальных соотношений IgA-Bp/IgA-Pg (*р*=0,0001), IgG-Bp/IgG-Pg (*р*<0,0001), IgG-Es/IgG-Pg (*р*=0,0003) были ассоциированы с аллелем С гена *IL1RN.* Повышенные уровни IgG-Es чаще встречались у носителей аллеля G гена *IL6* (*p*=0,007) и у носителей аллеля С гена *CD40* (*p*=0,005).Повышенные уровни IgA-Pg были ассоциированы с аллелем А гена *TNFA* (*p*=0,008). У больных РМЖ выявлены ассоциации антител только с полиморфизмом в гене *CD40* (rs6074022). Повышенные уровни IgG-Es чаще встречались у носителей аллеля Т гена *CD40* (*p*=0,007).

Таким образом, впервые подтвердили участие цитокинов в регуляции образования антител, специфичных к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у здоровых людей и больных раком. Дальнейшие исследования антител к Bp, Es и Pg в сочетании с анализом полиморфизма в генах цитокинов позволят оптимизировать диагностику индивидуальных рисков возникновения гормонозависимых злокачественных опухолей у человека.

**Abstract**

Previous studies reported some associations between IgA and IgG antibodies specific to benzo[a]pyrene (Bp), estradiol (Es) and progesterone (Pg) and breast cancer (BC) in postmenopausal women. The personal ratios of these antibodies (IgA-Bp/IgA-Pg, IgG-Bp/IgG-Pg, IgG-Es/IgG-Pg, IgG-Es/IgG-Pg) were associated with BC as well. It was suggested that formation of antibodies to chemical carcinogens and steroid hormones was determined by genes polymorphisms of cytokines.

The purpose of this study was to identify the suggested associations of antibodies to Bp, Es, Pg and their individual ratios with genes polymorphisms of *IL1RN* (rs4251961)*, IL1B* (rs16944)*, IL6* (rs1800795, rs1800796, rs1554606),*IL8* (rs4073)*, TNFA* (rs1800629) and *CD40* (rs6074022) in postmenopausal heathy women and BC patients.

The serum IgA and IgG antibodies specific to Bp, Es and Pg were studied in 470 healthy women and 995 BC patients by non-competitive solid phase immunoassay. The conjugates of Bp, Es, Pg with bovine serum albumin were used as adsorbed antigen. The goat antibodies against human IgA or IgG conjugated with horseradish peroxidase were used for the detection of bound hapten-specific antibodies. Genes polymorphisms of cytokines were analyzed by Real-time PCR.

The associations of the studied antibodies and their ratios with the genes polymorphisms in *IL1RN* (rs4251961), *IL6* (rs1800795), *TNFA* (rs1800629) and *CD40* (rs6074022) were found in healthy women. The high individual ratios IgA-Bp/IgA-Pg (*p*=0.0001), IgG-Bp/IgG-Pg (*p*<0.0001), IgG-Es/IgG-Pg (*p*=0.0003) were associated with the allele C gene *IL1RN*. The high IgG-Es levels were more common in persons with allele G gene *IL6* (*p*=0.007) and in persons with allele C gene *CD40* (*p*=0.005). The high IgA-Pg levels were associated with the allele A gene *TNFA* (*p*=0.008). Associations of antibodies were found only with genes polymorphisms in *CD40* (rs6074022) in BC patients. The high IgG-Es levels were more common in persons with allele T gene *CD40* (*p*=0.007).

In conclusion, the participation of cytokines in immunoregulation of antibodies formation to the environmental chemical carcinogen and endogenous steroid hormones in healthy women and cancer patients was revealed. The future investigations of antibodies specific to Bp, Es and Pg combined with the analysis genes polymorphisms in cytokines will be useful for the detection of the individual hormone-dependent cancer risks in humans.