

АНТИТЕЛА К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

© 2011 Е.Г. Поленок¹, Т.П. Аносова¹, М.П. Аносов¹, К.С. Красильникова¹,
Е.А. Гуров¹, В.А. Титов², Н.Е. Вержбицкая³, И.А. Вафин⁴, С.Е. Рагожина⁴,
А.Н. Глушков¹

¹ Институт экологии человека СО РАН, Кемерово

² Областной клинический онкологический диспансер, Кемерово

³ Кемеровское патологоанатомическое бюро, Кемерово

⁴ Кемеровский областной центр крови, Кемерово

Поступила в редакцию 03.10.2011

Изучены особенности иммунного ответа на химический канцероген бензо[а]пирен (БП) у мужчин, больных плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ). Выявлены изотипические различия в образовании антител (АТ) к БП у мужчин, больных ПРЛ, по сравнению со здоровыми. У больных ПРЛ чаще наблюдается высокий уровень IgA и IgG АТ-БП. У курящих больных ПРЛ чаще встречаются высокие уровни IgG АТ-БП. Для больных на II стадии ПРЛ характерны высокие уровни АТ-БП классов А и G. Риск возникновения ПРЛ при высоком уровне IgG АТ-БП возрастает более чем в 3 раза.

Ключевые слова: антитела, бензо[а]пирен, плоскоклеточный рак легких

Загрязнение окружающей среды промышленными выбросами угледобывающих и углеперерабатывающих предприятий в крупных городах тесно взаимосвязано с ростом онкологической заболеваемости [4, 7, 8]. В структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения первое место занимает рак легкого (РЛ). Согласно статистическим данным ежегодно в России заболевают РЛ более 50000 мужчин [7]. Наиболее часто у мужчин диагностируется плоскоклеточный рак легкого ПРЛ (68% случаев), реже – аденокарцинома и другие формы РЛ [1]. Большинство случаев заболевания РЛ связывают с воздействием химических канцерогенов, в том числе

бензо[а]пирена (БП) [1, 12]. Известны механизмы его биохимической трансформации в организме, однако роль иммунной системы в адаптации к БП изучена недостаточно [14]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* авторами ряда работ [10, 11, 15] показано, что антитела (АТ) к химическим канцерогенам способны тормозить или стимулировать возникновение злокачественных опухолей в зависимости от изотипа и количества. Имеются данные о том, что АТ к аддуктам БП с макромолекулами организма обнаруживаются как у людей с высокой экспозицией к БП [3, 13], так и у больных раком молочной железы и органов желудочно-кишечного тракта [2, 9]. Поэтому изучение роли и функции антител к БП, которые могут иметь диагностическое и прогностическое значение при других онкологических заболеваниях, по-прежнему остается актуальной задачей.

Цель работы: исследование особенностей образования АТ к БП у мужчин, больных плоскоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Обследованы 318 мужчин с плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ), которые поступали на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз ПРЛ в каждом случае был установлен морфологически. У основной части больных (62%) была диагностирована II стадия РЛ, I, III и IV стадии заболевания были выявлены в 12%, 19% и 7% соответственно. Средний возраст мужчин, больных ПРЛ, составил $59,8 \pm 0,4$ лет. В группу сравнения вошли

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией иммунохимии. E-mail: ihe@list.ru

Аносова Татьяна Петровна, научный сотрудник лаборатории иммунохимии

Аносов Михаил Петрович, научный сотрудник лаборатории иммунохимии

Красильникова Ксения Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии

Гуров Евгений Александрович, ведущий инженер-технолог лаборатории иммунохимии

Титов Виктор Александрович, заведующий торакальным отделением

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, заведующая патологоанатомическим отделением

Вафин Илгиз Ахметович, главный врач

Рагожина Светлана Егоровна, заместитель главного врача по медицинской части

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, директор. E-mail: presidium@kemnet.ru

условно здоровые мужчины (71 человек), не болеющие РЛ. Средний возраст мужчин в группе сравнения – 46,6±1,1 года. Забор периферической крови проводился с информированного согласия обследуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000). Исследование АТ к БП проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа в собственной модификации [5]. Уровень АТ к БП определяли по соотношению связывания АТ с конъюгатом БП – бычий сывороточный альбумин (за вычетом фонового связывания) к бычьему сывороточному альбумину. Величина уровня АТ-БП показывала, во сколько раз связывание с канцерогеном превышает связывание с белком-носителем. Статистическую обработку данных проводили с помощью ППК Statistica 6.0. Ненормальный характер распределения показателей определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность вариации и U-критерия Манн-Уитни. Относительные риски (RR) возникновения ПРЛ рассчитывали по методу [6] с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости.

Результаты и обсуждение. В результате исследования были выявлены АТ к БП классов А, G и M как у больных ПРЛ, так и у здоровых мужчин. Однако медиана уровня IgG АТ-БП была в 1,6 раз выше у мужчин, больных ПРЛ, по сравнению со здоровыми (3,9 против 2,5 соответственно, $p=0,0007$). По медианам уровней АТ-БП классов А и M сравниваемые группы не отличались. Далее была исследована частота встречаемости низких и высоких уровней АТ-БП в исследуемых группах (рис. 1).

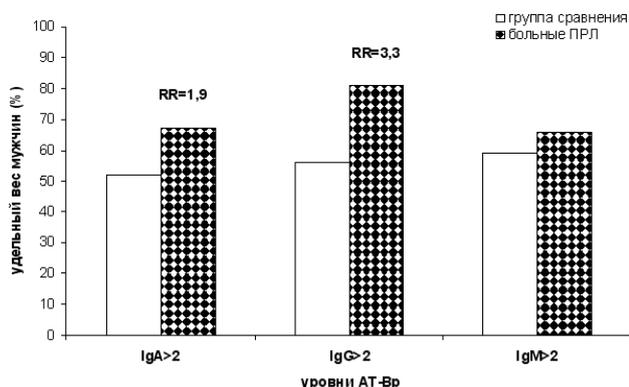
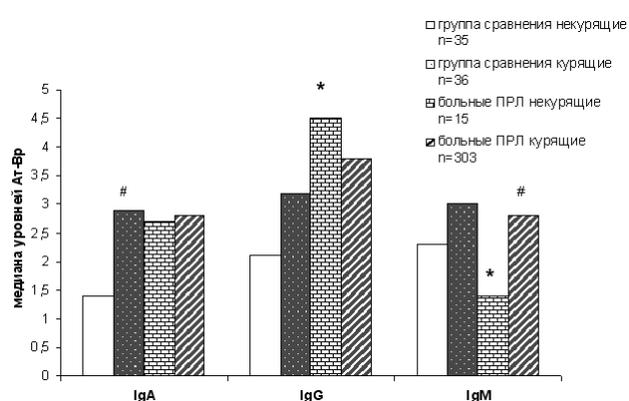


Рис. 1. Частота встречаемости повышенных (>2) уровней антител к бензо[а]пирену у мужчин

Выяснилось, что у больных ПРЛ чаще встречался высокий уровень IgA АТ-БП (>2) в отличие от группы сравнения (67% против

52% соответственно, $\chi^2=5,2$; $p=0,02$). При этом риск возникновения онкологического заболевания увеличивается почти в 2 раза ($RR=1,9$; CI 0,9-4,0). Такая же закономерность прослеживается и для АТ-БП класса G: у больных ПРЛ чаще встречался высокий уровень IgG АТ-БП (>2), чем в группе сравнения (81% против 56% соответственно, $\chi^2=17,9$; $p=0,00001$). При этом риск возникновения ПРЛ значительно выше ($RR=3,3$; CI 1,5-6,9). По частоте встречаемости высоких и низких уровней АТ-БП класса M больные ПРЛ не отличались от здоровых мужчин.

Далее исследовали характер образования АТ-БП в зависимости от курения (рис. 2). Между курящими и некурящими мужчинами выявлены следующие различия. В группе сравнения у курящих уровень IgA АТ-БП был в 2 раза выше по сравнению с некурящими (2,9 против 1,4 соответственно, $p=0,02$), а у курящих больных ПРЛ в 2 раза выше уровень IgM АТ-БП в отличие от некурящих (2,8 против 1,4 соответственно, $p=0,04$). Наибольшая разница между больными ПРЛ и группой сравнения была выявлена среди некурящих: медиана уровня IgG АТ-БП у больных ПРЛ была в 2,1 раз выше, чем в группе сравнения (4,5 против 2,1 соответственно, $p=0,01$), а медиана уровня IgM АТ-БП – в 1,6 раз ниже (1,4 против 2,3 соответственно, $p=0,04$). Между курящими больными ПРЛ и здоровыми мужчинами различий по медианам уровней АТ-БП трех классов выявлено не было. Однако у курящих больных ПРЛ чаще встречались повышенные уровни IgG АТ-БП (>2), чем у здоровых курильщиков (80% против 56% соответственно, $\chi^2=7,7$; $p=0,006$). При этом риск возникновения ПРЛ возрастает почти в 3 раза ($RR=2,9$; CI 1,6-5,3).



Примечание: * $p<0,05$ разница между больными и здоровыми; # $p<0,05$ разница между курящими и некурящими внутри группы

Рис. 2. Медианы уровней антител к бензо[а]пирену у больных ПРЛ и здоровых мужчин в зависимости от курения

При анализе уровней АТ-БП разных классов у больных ПРЛ в зависимости от стадии заболевания обнаружено следующее (рис. 3). Значимые отличия от группы сравнения были выявлены у больных ПРЛ I и II стадиями: медиана уровня IgG АТ-БП была в 1,6 раз выше у больных ПРЛ II стадии, чем в группе сравнения (3,9 против 2,5 соответственно, $p=0,001$), а медиана уровня IgM АТ-БП была в 1,5 раз ниже у больных ПРЛ I стадии (2,0 против 2,9 соответственно, $p=0,02$). При этом у больных ПРЛ II стадии чаще встречались высокие уровни АТ-БП классов А и G по сравнению со здоровыми мужчинами (69% против 52% соответственно, $\chi^2=4,9$; $p=0,03$; 82% против 56% соответственно, $\chi^2=14,7$; $p=0,0001$). Были выявлены значимые различия по уровню АТ-БП у больных ПРЛ на разных стадиях следующие: у больных ПРЛ II стадии медиана уровня IgA АТ-БП была в 1,4 раз выше, чем у больных ПРЛ III стадии (2,8 против 2,0 соответственно, $p=0,04$), а медиана уровня IgM АТ-БП была в 1,5 раз выше, чем у больных ПРЛ I стадии (2,9 против 2,0 соответственно, $p=0,03$). При этом у больных ПРЛ II стадии чаще встречались высокие уровни IgA АТ-БП в отличие от больных ПРЛ III стадии (69% против 50% соответственно, $\chi^2=4,4$; $p=0,03$) и высокие уровни IgG АТ-БП по сравнению с больными ПРЛ I стадии (82% против 61% соответственно, $\chi^2=5,1$; $p=0,02$).

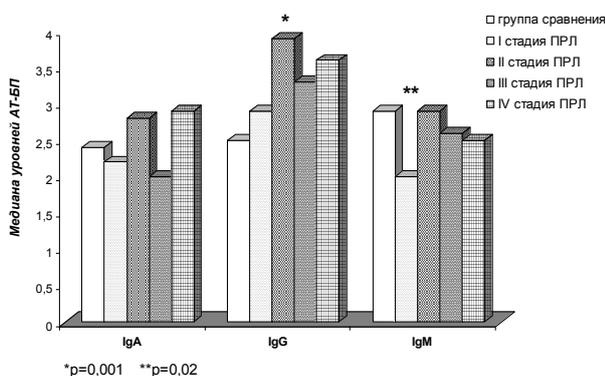


Рис. 3. Медианы уровней антител к бензо[а]пирену у больных ПРЛ в зависимости от стадии заболевания

Выводы: выявлены изотипические различия в образовании АТ-БП у мужчин, больных ПРЛ, по сравнению со здоровыми. У больных ПРЛ чаще наблюдался высокий уровень IgA и IgG АТ-БП, при этом риск возникновения ПРЛ возрастает почти в 3 раза при высоких уровнях IgG АТ-БП (>2). Фактор курения по-разному оказывает влияние на

уровень АТ-БП: у курящих больных ПРЛ уровень АТ-БП класса М в 2 раза выше, чем у некурящих, а у здоровых курильщиков в 2 раза выше уровень АТ-БП класса А. Между курящими больными ПРЛ и здоровыми мужчинами различий по средним показателям уровней АТ-БП трех классов выявлено не было. Однако у курящих больных ПРЛ чаще встречались высокие уровни IgG АТ-БП (>2), чем у здоровых курильщиков. У некурящих больных ПРЛ обнаружены высокий уровень IgG и низкий уровень IgM АТ-БП. Также обнаружено, что изотипический состав АТ-БП варьирует в зависимости от стадии ПРЛ. У больных ПРЛ II стадии чаще наблюдаются высокие уровни АТ-БП классов А и G (>2) в отличие от здоровых мужчин. У больных ПРЛ II стадии уровень IgA АТ-БП выше, чем у больных ПРЛ III стадии, а уровень IgM АТ-БП выше, чем у больных ПРЛ I стадии. Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения функций АТ-БП в иммунологической защите от химических канцерогенов, а также определение диагностической значимости иммуноанализа АТ-БП при раке легкого.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бахлаев, И.Е. Рак легкого (учебное пособие) / И.Е. Бахлаев, А.П. Толпинский. – Петрозаводск: изд-во ПГУ, 2000. 74 с.
2. Глушков, А.Н. Изотипические особенности антител к полициклическим ароматическим углеводородам у больных раком молочной железы, желудка, толстой и прямой кишки / А.Н. Глушков, Т.П. Аносова, Н.Г. Небесная, Л.Я. Железнова // Эксперимент. онкология. 1996. № 18. С. 426-428.
3. Глушков, А.Н. Антитела к бензо[а]пирену как маркер канцерогенной нагрузки у рабочих углеперерабатывающей промышленности / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, С.А. Мун и др. // Гигиена и санитария. 2010. № 2. С. 53-56.
4. Глушков, А.Н. Взаимосвязи заболеваемости раком легкого с промышленным загрязнением атмосферного воздуха в угледобывающих регионах России и Украины / А.Н. Глушков, Г.В. Бондарь, С.А. Мун и др. // Environment and Health: Довкілля та здоров'я: науковий журнал з проблем медичної екології, гігієни, охорони здоров'я та екологічної безпеки. 2010. № 3. С. 45-50.
5. Глушков, А.Н. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова и др. // Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5(14), № 1. С. 39-44.
6. Двойрин, В.В. Методы эпидемиологических исследований при злокачественных опухолях. – М.: Медицина, 1975. 100 с.

7. Мерабишвили, В.М. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) / В.М. Мерабишвили, О.Т. Дятченко // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 3-7.
8. Мун, С.А. Влияние атмосферных выбросов коксохимического производства на заболеваемость злокачественными новообразованиями / С.А. Мун, С.А. Ларин, А.Н. Глушков и др. // Гигиена и санитария. 2008. № 3. С. 11-13.
9. Chagnaud, J.L. Identification and immunochemical characterization of IgA in sera of patients with mammary tumors / J.L. Chagnaud, S. Faiderbe, M. Geffard // Int. J. Cancer. 1992. V. 50. P. 395-401.
10. Creech, H. Compounds synthesized from protein and carcinogenic hydrocarbons / H. Creech, W. Franks // Amer. J. Cancer. 1937. V. 30. P. 555-562.
11. Curtis, G. Antibody stimulation of benzo[a]pyrene carcinogenesis / G. Curtis, W. Ryan, F. Stenback // Cancer Lett. 1978. V. 4. P. 223-228.
12. Fucic, A. Lung cancer and environmental chemical 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 / A. Fucic, M. Gamulin, Z. Ferencic et al. // Toxicologic Pathology. 2010. № 000. P. 1-7.
13. Galati, R. Detection of antibodies to the benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in sera from individuals exposed to low doses of polycyclic aromatic hydrocarbons / R. Galati, A. Zijno, R. Crebelli et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2001. V. 20, № 3. P. 359-364.
14. Glushkov, A.N. Immunostimulation of the chemical-induced carcinogenesis in the phase of initiation // Medical Hypotheses. 2002. V. 59, № 5. P. 501-503.
15. Moolten, F. Protection of mice against 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced skin tumors by immunization with a fluorinated analog of carcinogen / F. Moolten, B. Schreiber, A. Rizzone // Cancer Res. 1981. V. 41. P. 452-464.

ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH PLANOCELLULAR LUNG CANCER

© 2011 E.G. Polenok¹, T.P. Anosova¹, M.P. Anosov¹, K.S. Krasilnikova¹,
E.A. Gurov¹, V.A. Titov², N.E. Verzhbitskaya³, I.A. Vafin⁴, S.E. Ragozhina⁴,
A.N. Glushkov¹

¹Institutes of Human Ecology SB RAS, Kemerovo

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo

³Kemerovo Pathoanatomical Bureau, Kemerovo

⁴Kemerovo Regional Blood Center, Kemerovo

Features of the immune answer to chemical carcinogen benzo[a]pyrene (BP) at men sick with planocellular lung cancer (PLC) are studied. Isotypical distinctions in formation of antibodies (AT) to BP at men with PLC, in comparison with healthy are revealed. At patients with PLC the high level of IgA and IgG AT-BP is more often observed. Smoking patients with PLC have high levels of IgG AT-BP is more often. For patients at II stage of PLC high levels AT-BP of classes A and G are characteristic. The risk of PLC occurrence at high level of IgG AT-BP increases more than in 3 times.

Key words: *antibodies, benzo[a]pyrene, planocellular lung cancer*

Elena Polenok, Candidate of Pharmacy, Chief of the Immunochemistry
Laboratory. E-mail: ihe@list.ru

Tatiana Anosova, Senior Research Fellow at the Immunochemistry
Laboratory

Mikhail Anosov, Research Fellow at the Immunochemistry Laboratory

Kseniya Krasilnikova, Minor Research Fellow at the Immunochemistry
Laboratory

Evgeniy Gurov, Leading Engineer-technologist at the Immunochemistry
Laboratory

Viktor Titov, Chief of the Toracal Department

Nataliya Verzhbitskaya, Chief of the Pathological-anatomic Department

Ilgiz Vafin, Head Physician

Svetlana Ragozhina, Vice Head Physician on Medical Work

Andrey Glushkov, Doctor of Medicine, Director. E-mail: presidium@kemnet.ru