

УДК 571.27:612.018

## ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ К ХИМИЧЕСКИМ КАНЦЕРОГЕНАМ И СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В КРУПНОМ ИНДУСТРИАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ

© 2014 Е.Г. Поленок<sup>1</sup>, А.Н. Глушков<sup>1</sup>, М.В. Костянко<sup>2</sup>, И.А. Вафин<sup>3</sup>, С.Е. Рагожина<sup>3</sup><sup>1</sup> Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово<sup>2</sup> Кемеровский государственный университет<sup>3</sup> Кемеровский областной центр крови

Поступила в редакцию 30.09.2014

Исследовали особенности образования антител к химическому канцерогену бенз(а)пирену и стероидным гормонам (эстрадиолу, прогестерону) у некурящих женщин и мужчин, проживающих в крупном индустриальном регионе. Выявлены взаимосвязи между уровнями антител к бенз(а)пирену, эстрадиолу и прогестерону, наиболее выраженные у женщин в отличие от мужчин.

Ключевые слова: *антитела, бенз(а)пирен, эстрадиол, прогестерон*

Канцерогенное влияние различных факторов окружающей среды на человека детально описано в многочисленных работах. В частности, доказано, что показатели онкологической заболеваемости населения таких крупных индустриальных регионов, как Кузнецкий и Донецкий угольные бассейны, напрямую зависят от количества выбросов загрязняющих веществ предприятиями базовых отраслей промышленности [1-4]. Вместе с тем, все большее внимание уделяется эндогенным факторам канцерогенеза: ферментам биотрансформации низкомолекулярных ксенобиотиков [5, 6], ферментам репарации ДНК [7], рецепторам стероидных гормонов [8-11]. В связи с этим особый интерес представляет изучение взаимодействий внешних и внутренних факторов канцерогенеза, интегративная оценка реакций организма на ксено- и эндобиотики, принимающие непосредственное участие в злокачественной трансформации клеток и прогрессии опухолей. Известно, что ключевым звеном канцерогенеза является образование аддуктов генотоксических метаболитов химических канцерогенов окружающей среды и стероидных гормонов с макромолекулами организма [12-17]. В ответ на это происходит индукция синтеза специфических антител [14-22]. Предполагается

что образование антител (АТ) против химических канцерогенов и стероидных гормонов – взаимосвязанные процессы [23, 24]. Однако существование таких взаимосвязей доказано только у мужчин, в том числе при раке легкого [25].

**Цель работы:** выявить возможные взаимосвязи образования АТ к бенз(а)пирену (БП) и АТ к эстрадиолу (ЭС) и прогестерону (ПГ).

**Материалы и методы.** В обследовании приняли участие 238 человек. Из них 143 женщины и 95 мужчин, проживающие на территории Кемеровской области. Средний возраст обследованных 53,9±8,4 лет. Все участники обследования были некурящими. 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 обследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем. Исследование АТ к БП, ЭС и ПГ проводили с помощью модифицированного нами неконкурентного иммуноферментного анализа [19]. Уровни АТ к гаптенам выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле:

$$AT-X=(OD_{X-BCA}-OD_{BCA})/OD_{BCA}$$

где X= БП, ЭС, ПГ;  $OD_{X-BCA}$  – связывание АТ с конъюгатом гаптен-BCA,  $OD_{BCA}$  – связывание с BCA.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ППП STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей определили с

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

*Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор*

*Костянко Михаил Владимирович, ассистент кафедры органической химии*

*Вафин Илгиз Ахметович, главный врач*

*Рагожина Светлана Егоровна, заместитель главного врача по медицинской части*

помощью критерия Шапиро-Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции рангов Спирмена.

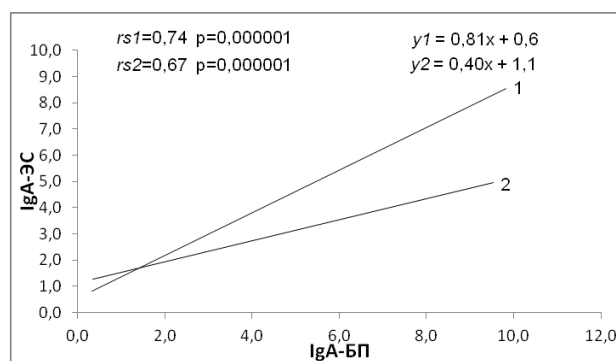
**Результаты и обсуждение.** Исследовали гаптен-специфические иммунные реакции на полициклические ароматические углеводороды (БП), образующиеся при сжигании и переработке органического топлива, у женщин, проживающих в крупном угледобывающем регионе – Кемеровской области. Для сведения к минимуму влияния бытовых факторов в исследовании принимали участие только некурящие женщины. С целью дальнейшего использования полученных результатов для изучения особенностей иммунных реакций при онкологических заболеваниях возраст обследованных превышал 40 лет. В результате выяснилось, что искомые взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови АТ к БП, с одной стороны, и АТ к ЭС и ПГ, с другой стороны, действительно имеют место. Обнаруженные взаимосвязи носят линейный характер, средней силы или сильные с коэффициентами корреляции от +0,58 до +0,76. Кроме того, выявлены аналогичные взаимосвязи между уровнями

АТ к двум стероидным гормонам ЭС и ПГ. В табл. 1 приведены рассчитанные уравнения линейной регрессии между уровнями исследованных АТ. Коэффициенты  $a$  показывают на сколько повышается уровень IgA и IgG АТ к ЭС или ПГ ( $y$ ) при повышении уровней АТ к БП ( $x$ ), а также насколько повышаются уровни АТ к ЭС ( $y$ ) при повышении уровней АТ к ПГ ( $y$ ). В качестве сравнения приведены результаты аналогичного исследования у некурящих мужчин старше 40 лет, также проживающих в Кемеровской области. Наиболее значимые различия между сравниваемыми группами обнаружены при анализе взаимосвязей между уровнями IgA-ЭС и IgA-БП. У женщин коэффициент  $a$  (0,81) в 2 раза превышал таковой у мужчин (0,4). Это означает, что при одинаковых уровнях IgA-БП уровни IgA-ЭС в 2 раза выше у женщин. В сравнении IgG-ЭС и IgG-БП прослеживается такая же закономерность, однако, различия менее выражены. Кроме того, у женщин имеет место более выраженный рост уровней IgA-ЭС при повышении уровней IgA-ПГ ( $a=0,75$ ) по сравнению с мужчинами ( $a=0,39$ ). Обнаруженные особенности искомым взаимосвязей наглядно представлены на рис. 1.

**Таблица 1.** Уравнения линейной регрессии между уровнями антител классов А и G (IgA, IgG) к БП, ЭС и ПГ у некурящих женщин и мужчин

у	х	Женщины		Мужчины	
		$r_s$ (p)	$y=a \times x+b$	$r_s$ (p)	$y=a \times x+b$
IgA-ЭС	IgA-БП	0,74 (0,00001)	$y=0,81x+0,6$	0,67 (0,00001)	$y=0,40x+1,1$
IgA-ПГ	IgA-БП	0,58 (0,00001)	$y=0,75x+0,8$	0,65 (0,00001)	$y=0,45x+1,5$
IgA-ЭС	IgA-ПГ	0,76 (0,00001)	$y=0,75x+0,5$	0,79 (0,00001)	$y=0,39x+1,0$
IgG-ЭС	IgG-БП	0,61 (0,00001)	$y=0,71x+1,3$	0,74 (0,00001)	$y=0,47x+2,8$
IgG-ПГ	IgG-БП	0,58 (0,00001)	$y=0,59x+0,9$	0,80 (0,00001)	$y=0,63x+1,5$
IgG-ЭС	IgG-ПГ	0,73 (0,00001)	$y=0,86x+1,1$	0,86 (0,00001)	$y=0,66x+2,1$

Примечание:  $r_s$  – коэффициент корреляции по Спирмену



**Рис. 1.** Взаимосвязи уровней IgA-БП ( $x$ ) и IgA-ЭС ( $y$ ) у некурящих женщин (1) и мужчин (2)

Выявленные различия нельзя объяснить превышением уровней АТ-ЭС у женщин. Разница по всем исследуемым IgA-АТ между сравниваемыми группами отсутствует. Содержание IgG-

БП, -ЭС, -ПГ у женщин достоверно ниже, чем у мужчин. Значения соотношений IgA и IgG-БП/ЭС, -БП/ПГ и -ЭС/ПГ практически совпадают и у тех, и у других (табл. 2).

**Таблица 2.** Медианы уровней АТ-БП, -ЭС и -ПГ, а также их соотношений (БП/ЭС, БП/ПГ, ЭС/ПГ) у некурящих женщин и мужчин

АТ	Женщины (n=143)	Мужчины (n=95)	p
	Me±SD	Me±SD	
IgA-БП	2,1±1,6	1,8±1,6	0,54
IgA-ЭС	2,0±2,1	1,7±1,3	0,14
IgA-ПГ	2,0±1,9	1,9±2,2	0,50
IgA-БП/ЭС	1,0±0,9	1,1±0,6	0,12
IgA-БП/ПГ	0,9±0,9	0,9±0,6	0,44
IgA-ЭС/ПГ	1±0,9	0,9±0,4	0,31
IgG-БП	2,8±1,5	3,3±4,4	<b>0,002</b>
IgG-ЭС	3,1±1,9	4,7±3,2	<b>0,000001</b>
IgG-ПГ	2,6±1,5	3,7±3,6	<b>0,000001</b>
IgG-БП/ЭС	0,8±0,6	1±0,6	0,55
IgG-БП/ПГ	1,1±1,9	1,1±0,7	0,22
IgG-ЭС/ПГ	1,3±1,1	1,3±0,5	0,09

**Выводы:** выявленные взаимосвязи подтверждают ранее высказанное предположение о единстве механизмов образования АТ к химическим канцерогенам окружающей среды и эндогенным стероидам [29, 30]. Это является основанием для дальнейшего изучения особенностей иммунных реакций на низкомолекулярные органические ксено- и эндобиотики при экологически обусловленных заболеваниях человека, в первую очередь, при гормонозависимых злокачественных опухолях.

Работа выполнена в рамках проекта № 59.1.1. Программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

**Благодарность.** Авторы благодарят академика Л.Н. Иванову за содействие в развитии выбранного направления исследований; сотрудников лаборатории иммунохимии ИЭЧ СО РАН Аносову Т.П., Аносова М.П., Красильникову К.С., Гурова Е.А. за техническую поддержку настоящей работы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ларин, С.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Кемеровской области в 1990-2000 гг. / С.А. Ларин, С.А. Мун, В.В. Браиловский и др. // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, №1. С. 36-37.
2. Глушков, А.Н. Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Кемеровской и Донецкой областей за 1990-2005 гг. / А.Н. Глушков, Г.В. Бондарь, С.А. Мун и др. // Здоровоохранение РФ. 2007. № 3. С. 23-25.
3. Мун, С.А. Сравнительный анализ экологической опасности базовых отраслей промышленности Кемеровской и Донецкой областей / С.А. Мун, С.А. Ларин, А.Н. Глушков и др. // Экология человека. 2011. №12. С. 14-20.

4. Mun, S.A. Statistical methods for studying the effects of pollutant emissions into the atmosphere on lung cancer incidence rates in the population of Kemerovo oblast / S.A. Mun, S.A. Larin, A.N. Glushkov // Contemporary Problems of Ecology. 2013. V. 6, № 2. P. 236-241.
5. Суханов, В.А. Роль физиологических факторов в прогнозировании риска развития онкологических заболеваний на основе полиморфизма системы ферментов метаболизма ксенобиотиков / В.А. Суханов, Л.А. Пурузян // Физиология человека. 2010. Т. 36, № 6. С. 122-137.
6. Землянова, М.А. Современные подходы к оценке метаболизма ксенобиотиков при поступлении в организм из внешней среды / М.А. Землянова, Ю.Л. Кольдидекова // Экология человека. 2012. № 8. С. 8-13.
7. Скосарева, Л.В. Репарация объемных повреждений ДНК-производных полициклических ароматических углеводородов / Л.В. Скосарева, Н.А. Лебедева, О.И. Лаврик, Н.И. Речкунова // Молекулярная биология. 2013. Т. 47, №5. С. 731-742.
8. Beischlag, T.V. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression / T.V. Beischlag, J.L. Morales, B.D. Hollyngshead // Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. 2008. V. 18(3). P. 207-250.
9. Okey, A.B. An aryl hydrocarbon receptor odyssey to the scores of toxicology // Toxicology Science. 2007. V. 98 (1). P. 5-38.
10. Pietras, R.J. Estrogen and growth factor interaction in human breast and lung cancer cells / R.J. Pietras, D. Marquez, H. Chen et al. // Steroids. 2005. V. 70. P. 372-381.
11. Marquez-Garban, D.C. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer / D.C. Marquez-Garban, Diana C. Marquez-Garbana, V. Mah et al. // Steroids. 2011. V. 76. P. 910-920.
12. Zhu, B.T. Functional role of estrogen metabolism in target cells / B.T. Zhu, A.H. Conney // Carcinogenesis. 1998. V. 19(1). P. 1-27.

13. *Cavalieri, E.L.* Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators / *E.L. Cavalieri, D.E. Stack, P.D. Devanesan* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. № 94. P. 10937-10942.
14. *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.
15. *Petruzzelli, S.* 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 / *S. Petruzzelli, A. Seli, N. Pulera et al.* // Cancer Res. 1998. V. 58(8). P. 4122-4126.
16. *Verdina, A.* Carcinogen-modified DNA and specific humoral immunity toward carcinogen-DNA adducts // Ann. Ist. Super Sanita. 2006. V. 42(2). P. 189-194.
17. *Pauk, N.* 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) / *N. Pauk, S. Klimesova, J. Kara et al.* // Neoplasma. 2013. V. 60(2). P. 182-187.
18. *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* и др. // Экспериментальная онкология. 1996. № 18. С. 426-428.
19. *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.
20. *Глушков, А.Н.* Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону и генетический полиморфизм CYP1A2\*1F, GSTT1 и GSTM1 у беременных женщин с врождёнными пороками развития плода / *А.Н. Глушков, К.С. Красильникова, Е.Г. Поленок* и др. // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6(15), №2. С. 162-169.
21. *Аносова, Т.П.* Антитела к ксено- и эндобиотикам у больных раком молочной железы / *Т.П. Аносова, Е.Г. Поленок, М.П. Аносов* и др. // Известия Самарского научного центра РАН. 2012. № 5(2). С. 440-443.
22. *Ustinov, V.A.* Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and in lung cancer patients / *V.A. Ustinov, V.A. Matveeva, M.A. Kostyanko, A.N. Glushkov* // Experimental Oncology. 2013. V. 35. P. 207-210.
23. *Глушков, А.Н.* Клиническая иммунохимия канцерогенеза: новые задачи и перспективы // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7(16), № 1. С. 27-34.
24. *Glushkov, A.N.* Immunological disbalance in carcinogenesis // Medical Hypotheses. 2014. Vol. 83. P. 166-171.
25. *Глушков, А.Н.* Антитела к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у больных раком легкого / *А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Н.Е. Вержбицкая* и др. // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8(17), № 2. С. 219-227.

## FORMATION THE ANTIBODIES TO CHEMICAL CARCINOGENS AND STEROID HORMONES AT WOMEN, LIVING IN THE LARGE INDUSTRIAL CENTER

© 2014 E.G. Polenok<sup>1</sup>, A.N. Glushkov<sup>1</sup>, M.V. Kostyanko<sup>2</sup>, I.A. Vafin<sup>3</sup>, S.E. Ragozhina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Human Ecology SB RAS, Kemerovo

<sup>2</sup> Kemerovo State University

<sup>3</sup> Kemerovo Regional Blood Center

Investigated features of formation the antibodies to chemical carcinogen benzo(a)pyrene and steroid hormones (estradiol, progesterone) at the non-smoking women and men, living in the large industrial region. Interrelations between levels of antibodies to benz[a]pyrene, estradiol and progesterone, the most expressed at women unlike men are revealed.

Key words: *antibodies, benzo(a)pyrene, estradiol, progesterone*

*Elena Polenok, Candidate of Pharmacy, Chief of the Immunochemistry Laboratory. E-mail: ihe@list.ru*  
*Andrey Glushkov, Doctor of Medicine, Professor, Director*

*Mikhail Kostyanko, Assistant at the Organic Chemistry Department*

*Ilgiz Vafin, Chief Physician*

*Svetlana Ragozhina, Deputy Chief Physician on Medical Work*