

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСБАЛАНС ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКЕ ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Глушков А.Н.^{1,3}, Поленок Е.Г.¹, Гордеева Л.А.¹, Мун С.А.¹,
Костянко М.В.^{1,3}, Антонов А.В.², Титов В.А.², Вержбицкая Н.Е.⁴,
Вафин И.А.⁵

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

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

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

⁴ ГБУЗ КО ОТ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро», г. Кемерово, Россия

⁵ ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия

Резюме. Ранее были обнаружены ассоциации антител класса А, специфичных к бензо[а]пирену (IgA-Bp), эстрадиолу (IgA-Es) и прогестерону (IgA-Pg) с раком молочной железы (РМЖ) у женщин и с раком легкого (РЛ) у мужчин. Предположили, что IgA-Bp и IgA-Es стимулируют процессы инициации и промоции, а IgA-Pg ингибируют канцерогенез у человека в естественных условиях.

Цель исследования — выявить предполагаемые ассоциации иммунологического дисбаланса с РМЖ и РЛ у женщин в постменопаузе.

Исследовали сывороточные антитела класса А, специфичные к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg) у 335 здоровых женщин, у 824 больных раком молочной железы (РМЖ) и 127 больных раком легкого (РЛ) с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа.

Превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнями IgA-Pg ассоциировано с высоким риском РМЖ (OR = 2,8 и 2,4 соответственно, $p < 0,0001$) и высоким риском РЛ (OR = 2,9 и 2,8 соответственно, $p < 0,0001$). И наоборот, значения OR снижались до 0,3-0,4 для РМЖ и РЛ, если уровни IgA-Pg были больше, чем уровни IgA-Bp и IgA-Es ($p < 0,0001$). Это подтверждает предположение о том, что IgA-Bp и IgA-Es способны стимулировать, а IgA-Pg тормозить возникновение РМЖ и РЛ у женщин в постменопаузе. При этом баланс между IgA-Bp и IgA-Es с одной стороны и IgA-Pg с другой стороны имеет гораздо большее значение, чем содержание указанных антител каждого по отдельности.

Выявлен феномен «иммунологической интерференции» — взаимного усиления эффектов IgA-Bp и IgA-Es, стимулирующих процессы инициации и промоции канцерогенеза, при слабом антипро motorном действии IgA-Pg и ослабление взаимного проканцерогенного эффекта IgA-Bp и IgA-Es при выраженном действии IgA-Pg.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак легкого, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, канцерогенез

Адрес для переписки:

Поленок Елена Геннадьевна
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля
и углехимии Сибирского отделения Российской академии
наук»
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, Russian Academy of Sciences
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, А.В. Антонов, В.А. Титов,
Н.Е. Вержбицкая, И.А. Вафин «Иммунологический
дисбаланс при раке молочной железы и раке легкого
у женщин в постменопаузе» // Медицинская
иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 927-934.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934

© Глушков А.Н. и соавт., 2018

For citation:

A.N. Glushkov, E.G. Polenok, L.A. Gordeeva, S.A. Mun,
M.V. Kostyanko, A.V. Antonov, V.A. Titov,
N.E. Verzhbitskaya, I.A. Vafin "Immunological imbalance
in breast cancer and lung cancer in postmenopausal women",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2018, Vol. 20, no. 6, pp. 927-934.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934

IMMUNOLOGICAL IMBALANCE IN BREAST CANCER AND LUNG CANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

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

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

^b Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^d Regional Pathological Bureau, Kemerovo, Russian Federation

^e Regional Blood Transfusion Center, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Previous studies reported some associations between class A antibodies specific for benzo[a]pyrene (IgA-Bp), estradiol (IgA-Es) and progesterone (IgA-Pg) and breast cancer (BC) in women like as with lung cancer (LC) in men. It was suggested that IgA-Bp and IgA-Es may stimulate tumor initiation and promotion, whereas IgA-Pg may inhibit the *in vivo* human carcinogenesis.

The purpose of this study was to identify the suggested associations of such immunological imbalance with BC and LC in postmenopausal women.

The serum A-class antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) were studied in 335 healthy women, 824 breast cancer (BC) patients and 127 cases of lung cancer (LC) by means of non-competitive solid phase immunoassay. The following results were obtained: Increased ratio of IgA-Bp and IgA-Es amounts exceeding the IgA-Pg levels was associated with a higher risk of breast cancer (OR = 2.8 and 2.4 respectively, $p < 0.0001$), and higher risk of LC (OR = 2.9 and 2.8, respectively, $p < 0.0001$). Conversely, the OR values decreased to 0.3-0.4 for BC and LC if IgA-Pg levels were higher than IgA-Bp and IgA-Es levels ($p < 0.0001$). These findings confirm the hypothesis that IgA-Bp and IgA-Es are capable to stimulate, and IgA-Pg, to inhibit the BC and LC occurrence in postmenopausal women. The balance between IgA-Bp and IgA-Es, on the one hand, and IgA-Pg, on the other hand, is much more important than individual contents of these antibodies.

In conclusion, the phenomenon of “immunological interference” is revealed, i.e., the mutual enhancement of IgA-Bp and IgA-Es effects, thus, probably, stimulating the initial and subsequent events of carcinogenesis initiation and promotion, with a weak anticancer effect of IgA-Pg, and by weakening the mutual pro-carcinogenic effects of IgA-Bp and IgA-Es by the marked effect of IgA-Pg.

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

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1. Программы фундаментальных научных исследований СО РАН (гос. задание № 0352-2016-0001).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и рак легкого (РЛ) — наиболее распространенные в мире онкологические заболевания и причины смерти у женщин в постменопаузе [24]. Показана эффективность превентивного назначения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов для профилактики РМЖ [18, 20, 23, 27]. Сформулирована стратегия применения антиэстрогенов при лечении РЛ [7]. Снижение смертности от РЛ обнаружено при лечении РМЖ антиэстрогенами [8]. Поэтому использование антиэстрогеновых препаратов и для профилактики РЛ у жен-

щин в постменопаузе представляется весьма перспективным.

В связи с вышеизложенным особое значение придается разработке информативных методов определения индивидуальных рисков возникновения РМЖ и РЛ. Известно, что пусковым механизмом малигнизации клеток (инициация канцерогенеза) является образование аддуктов ДНК с метаболитами химических канцерогенов окружающей среды [21] и эндогенных стероидов [10]. Кроме того, стероидные гормоны оказывают эпигеномное действие на пролиферацию клеток-мишеней в фазе промоции канцерогенеза [7, 19]. Поскольку макромолекулярные аддукты способны индуцировать синтез антител к соответствующим гаптенам, а сами антитела модулируют содержание в сыворотке и биологические эффекты

химических канцерогенов и стероидных гормонов у иммунизированных животных [9, 11, 15, 17, 22, 25], индивидуальные особенности образования специфических антител предположительно отражают индивидуальные особенности процессов инициации и промоции канцерогенеза у человека и, возможно, принимают в них активное участие.

Ранее обнаружили ассоциации антител класса А, специфичных к бензо[а]пирену (IgA-Bp), эстрадиолу (IgA-Es) и прогестерону (IgA-Pg) с РМЖ у женщин и с РЛ у мужчин [5, 6]. Предположили, что IgA-Bp и IgA-Es стимулируют процессы инициации и промоции, а IgA-Pg ингибируют канцерогенез у человека в естественных условиях [14]. Поэтому нарушение баланса между ингибирующими и стимулирующими антителами может быть более информативным показателем индивидуального риска РМЖ и РЛ.

Цель настоящего исследования — выявить предполагаемые ассоциации иммунологического дисбаланса с РМЖ и РЛ у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы

В обследовании приняли участие 1286 женщин в постменопаузе. Из них 824 женщины с диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы», 127 женщин с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого» (НМРЛ), которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз РМЖ и НМРЛ в каждом случае был подтвержден морфологически. Средний возраст больных РМЖ составил $63,3 \pm 8,8$ года, больных НМРЛ — $62,1 \pm 7,0$. В группу сравнения были включены 335 здоровых женщин без патологии молочной железы и органов дыхания (средний возраст — $58,1 \pm 5,6$ лет). Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все женщины, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Иммуноанализ АТ к Bp, Es и Pg класса А (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, подробная методика описана в работе [2]. В качестве антигенов на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Конъюгат Bp-BSA был синтезирован по методике, описанной в работе [2]. Конъюгат Es-BSA был синтезирован путем присоединения BSA к эстрадиолхинонам, получен-

ным окислением Es солью Фреми. Конъюгат Pg-BSA был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и BSA карбодиимидным способом. Иммунологические планшеты сенсibilизировали 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 °C 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 проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМБ, 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 = Bp, Es, Pg; $\text{OD}_{\text{X-BSA}}$ — связывание АТ с конъюгатом гаптен-BSA, OD_{BSA} — фоновое связывание с BSA.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Ненормальный характер распределения показателей выявили с помощью критерия Шапиро–Уилка, и в дальнейшем для выявления различий между группами использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. При расчете критерия χ^2 исследуемые признаки группировались в четырехпольную таблицу (d.f. = 1). Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ [16]. Ассоциации исследуемых АТ с РМЖ и РЛ оценивали на основании величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости. Для оценки влияния факторов курения и возраста на риски возникновения РМЖ или РЛ использовали лог-регрессию.

Результаты и обсуждение

Особый интерес к исследованию сывороточных антител класса А у человека обусловлен их потенциальными способностями: усиливать проникновение химических канцерогенов из окружающей среды через поверхностный эпителий, как это показано в экспериментах *in vitro* [12, 13]; модулировать содержание в сыворотке химических канцерогенов и стероидных гормонов у иммунизированных животных [9, 11, 15, 17, 22, 25]; проникать из сыворотки в эпителиальные клетки и переносить в них сывороточные канцерогены и гормоны.

В начале настоящей работы с помощью ROC-анализа мы рассчитали пограничные значения (cut-off) уровней исследуемых антител, по кото-

рым сравниваемые группы имели наибольшие различия: для IgA-Bp = 2, IgA-Es = 2, IgA-Pg = 2, для соотношений уровней антител IgA-Bp/IgA-Pg = 1, IgA-Es/IgA-Pg = 1. Выяснилось, что высокие уровни IgA-Bp у больных РМЖ встречались чаще, чем у здоровых женщин (65,7% против 54,9%, $p = 0,0008$). Высокие уровни IgA-Pg, наоборот, обнаруживались чаще у здоровых (62,4%), чем у больных РМЖ (54,4%, $p = 0,02$) и у больных НМРЛ (50,4%, $p = 0,03$). Сравнимые группы не различались по уровням IgA-Es (рис. 1).

Значительно более достоверные различия ($p < 0,0001$) проявились при анализе индивидуальных соотношений уровней IgA-Bp и IgA-Es к уровням IgA-Pg (позиции 1.1 и 1.2 в табл. 1). Превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнями IgA-Pg оказалось ассоциированным с высоким риском РМЖ (OR = 2,8 и 2,4 соответственно) и высоким риском РЛ (OR = 2,9 и 2,8 соответственно). И наоборот, значения OR снижались до 0,3-0,4 для РМЖ и РЛ, если уровни IgA-Pg были больше, чем уровни IgA-Bp и IgA-Es. Это подтверждает предположение о том, что IgA-Bp и IgA-Es способны стимулировать, а IgA-Pg тормозить возникновение РМЖ и РЛ у женщин в постменопаузе. При этом баланс между IgA-Bp и IgA-Es с одной стороны и IgA-Pg с другой стороны имеет гораздо большее значение, чем содержание указанных антител каждого по отдельности.

Однако эти утверждения можно считать корректными только при определенных условиях. Анализ четырех возможных комбинаций указанных соотношений показал следующее. Сниже-

ние рисков РМЖ и РЛ до значений OR = 0,4 и 0,3 имело место только при одновременно низких уровнях IgA-Bp и IgA-Es по сравнению с индивидуальным уровнем IgA-Pg (комбинация 2.1). Частота обнаружения комбинаций 2.2 и 2.3, когда уровни IgA-Pg превышали таковые только IgA-Es, но не IgA-Bp, или только IgA-Bp, но не IgA-Es, оказалась сопоставимой в сравниваемых группах ($p > 0,05$). В то же время только одновременное повышение индивидуальных уровней и IgA-Bp, и IgA-Es над уровнем IgA-Pg (комбинация соотношений 2.4) было ассоциированным с высокими рисками РМЖ и РЛ (OR = 2,9 и 3,1).

С помощью лог-регрессии рассчитали риски РМЖ и РЛ с учетом факторов курения и возраста. Выяснилось, что значения OR для комбинаций соотношений исследуемых антител 2.1 и 2.4 остаются прежними, 0,3 и 3,1 ($p < 0,0001$) при этих заболеваниях. Вероятно, образование антител против химических канцерогенов и стероидных гормонов не зависит от канцерогенной нагрузки и происходит даже при минимальных количествах соответствующих аддуктов независимо от их локализации в органах и тканях. Индивидуальные особенности соотношений указанных антител и их комбинаций, очевидно, обусловлены иными конституциональными особенностями реакции иммунной системы на аддукты низкомолекулярных соединений с макромолекулами организма.

Таким образом, у 43,6% здоровых женщин (комбинация соотношений 2.1) стимулирующее действие IgA-Bp и IgA-Es на процессы инициации и промоции канцерогенеза в молочной же-

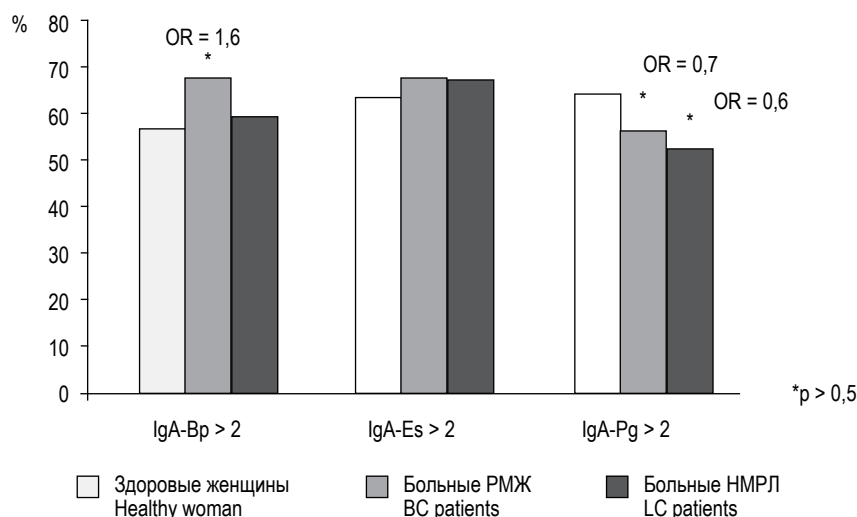


Рисунок 1. Частота встречаемости (%) высоких (> 2) уровней антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) у здоровых женщин, больных раком молочной железы (РМЖ) и раком легкого (НМРЛ)

Figure 1. Frequency (%) of high (> 2) antibodies levels to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) at the healthy women, breast cancer (BC) patients and patients with lung cancer (NSCL)

ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ (n) И ЧАСТОТА (%) ОБНАРУЖЕНИЯ НИЗКИХ ($\leq$) И ВЫСОКИХ ($>$) СООТНОШЕНИЙ УРОВНЕЙ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ (IgA-Bp/IgA-Pg, IgA-Es/IgA-Pg), А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНЫХ КОМБИНАЦИЙ ЭТИХ СООТНОШЕНИЙ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) И РАКОМ ЛЕГКОГО (НМРЛ)

TABLE 1. CASES QUANTITY (n) AND FREQUENCY (%) OF LOW ($\leq$) AND HIGH ($>$) RATIOS OF ANTIBODIES LEVELS TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE (IgA-Bp/IgA-Pg, IgA-Es/IgA-Pg), AND ALSO POSSIBLE COMBINATIONS OF THESE RATIOS AT THE HEALTHY WOMEN, BREAST CANCER (BC) PATIENTS AND PATIENTS WITH LUNG CANCER (NSCL)

Соотношения антител и их комбинации Antibody ratios and combinations thereof	Здоровые женщины Healthy women (n = 335)	Больные РМЖ BC patients (n = 824)	Больные НМРЛ NSLC patients (n = 127)	OR (95%CI) (p)	
	n/%	n/%	n/%	РМЖ	РЛ
1.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1 IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1	207/61,8 128/38,2	304/36,9 520/63,1	45/35,4 82/64,6	0,4 (0,3-0,5) ($<$ 0,0001) 2,8 (2,1-3,6) ($<$ 0,0001)	0,3 (0,2-0,5) ($<$ 0,0001) 2,9 (1,9-4,5) ($<$ 0,0001)
1.2. IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1	185/55,2 150/44,8	281/34,1 543/65,9	39/30,7 88/69,3	0,4 (0,3-0,5) ($<$ 0,0001) 2,4 (1,8-3,1) ($<$ 0,0001)	0,4 (0,2-0,6) ($<$ 0,0001) 2,8 (1,8-4,3) ($<$ 0,0001)
2.1. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1 IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1	146/43,6	181/22,0	24/18,9	0,4 (0,3-0,5) ($<$ 0,0001)	0,3 (0,2-0,5) ($<$ 0,0001)
2.2. IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1 IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1	39/11,6	100/12,1	15/11,8	(0,89)	(0,91)
2.3. IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1	61/18,2	123/14,9	21/16,5	(0,19)	(0,78)
2.4. IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1	89/26,6	420/51,0	67/52,8	2,9 (2,2-3,8) ($<$ 0,0001)	3,1 (2,0-4,7) ($<$ 0,0001)

Примечание. Пороговое значение для соотношения уровней антител к бензо[а]пирену и прогестерону IgA-Bp/IgA-Pg = 1, для соотношения уровней антител к эстрадиолу и прогестерону IgA-Es/IgA-Pg = 1.

Note. Threshold for antibodies ratio to benzo[a]pyrene and progesterone IgA-Bp/IgA-Pg = 1, for antibodies ratio to estradiol and progesterone IgA-Es/IgA-Pg = 1.

лезе и в легких полностью блокируется антипромотормым действием высоких уровней IgA-Pg. Такое состояние можно обозначить как «протективный антиканцерогенный иммунологический баланс». У 26,6% здоровых женщин совместное стимулирующее действие высоких уровней IgA-Bp и IgA-Es превалирует над ингибирующим действием IgA-Pg (комбинация 2.4). Такое состояние можно обозначить как «проканцерогенный иммунологический дисбаланс». Промежуточные состояния (комбинации 2.2 и 2.3.) у 29,8% здоровых женщин можно обозначить как «компенсационный иммунологический баланс», поскольку отдельные стимулирующие эффекты IgA-Bp или IgA-Es компенсируются ингибирующим действием IgA-Pg.

Вся совокупность описанных состояний представляет собой феномен «иммунологической интерференции». В самом деле, слабо выраженные

ассоциации с РМЖ и РЛ каждого из исследуемых IgA-Bp и IgA-Es, по отдельности участвующих в процессах инициации и промоции канцерогенеза, значительно усиливаются при совместном подъеме их уровней и слабом антипромотормым влиянии IgA-Pg. И наоборот, совместное стимулирующее действие IgA-Bp и IgA-Es значительно подавляется превалирующим образованием IgA-Pg.

Обращает на себя внимание почти полная идентичность ассоциаций исследуемых антител с РМЖ и РЛ. Почему при одинаковых соотношениях антител и их комбинациях у одних женщин возникает РМЖ, а у других РЛ? Наиболее вероятным (но, очевидно, не единственным) объяснением могут быть различия в экспрессии эстрогеновых рецепторов α и β в ткани РМЖ и РЛ, а также особенности их локализации в клетках, в ядре или в цитоплазме [1]. Кроме того, за рам-

ками настоящего исследования осталось участие в иммунологическом дисбалансе антиидиотических антител к Es и Pg, описанных нами ранее при РМЖ [4, 5], и к Bp при РЛ у мужчин [26].

Практическое значение полученных результатов состоит в расширении возможностей лабо-

раторной диагностики индивидуальных рисков возникновения РМЖ и РЛ у женщин в постменопаузе с помощью комплексного иммуноанализа антител класса А к Bp, Es и Pg для последующей профилактики, в том числе селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов.

Список литературы / References

1. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Беме А.А., Богуш Е.А., Ким А.И., Полоцкий Б.Е., Тюляндин С.А., Давыдов М.И. Эстрогеновые рецепторы, антиэстрогены и немелкоклеточный рак легкого // Биохимия, 2010. Т. 75, № 12. С. 1633-1641. [Bogush T.A., Dudko E.A., Beme A.A., Bogush E.A., Kim A.I., Polotsky B.E., Tjuljandin S.A., Davydov M.I. Estrogen receptors, antiestrogens, and non-small cell lung cancer. *Biokhimiya = Biochemistry*, 2010, Vol. 75, no. 12, pp. 1633-1641. (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 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., 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., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Ассоциации сывороточных антител к эстрадиолу с рецепторами эстрогенов в опухоли у больных раком молочной железы // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10 (19), № 2. С. 166-173. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Associations of the serum antibodies to estradiol and the tumor estrogen receptors at the breast cancer patients. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10 (19), no. 2, pp. 166-173. (In Russ.)]
4. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела и анти-антитела к стероидным гормонам и риск рака молочной железы // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 577-584. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Antibodies and anti-antibodies to steroid hormones, and breast cancer risk. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 577-584. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2017-5-577-584.
5. 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.)]
6. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе // Сибирский онкологический журнал, 2016. Т. 15, № 6. С. 28-34. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Magarill Yu.A., Anosova T.P., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E. Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in the postmenopausal breast cancer women. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2016, Vol. 15, no. 6, pp. 28-34. (In Russ.)]
7. 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., Polotsky B.E., Tyulyandin S.A. Estrogen receptors β – new target in cellular lung cancer treatment. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, Vol. 67, no. 2, pp. 16-22. (In Russ.)]
8. Bouchardy C., Benhamou S., Schaffar R., Verkooijen H.M., Fioretta G., Schubert H., Vinh-Hung V., Soria J.C., Vlastos G., Rapiti E. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer*, 2011, Vol. 117, no. 6, pp. 1288-1295.
9. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against estrogens. *Nature*, 1971, Vol. 231, no. 14, pp. 118-119.
10. Cavalieri E.L., Rogan E.G., Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease. *Int. J. Cancer*, 2017, Vol. 141, no. 6, pp. 1078-1090.
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. 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.
13. de Buck S.S., Schellenberger M.T., Ensich C., Muller C.P. Effects of antibodies induced by a conjugate vaccine on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone absorptive transport, metabolism, and proliferation of human lung cells. *Int. J. Cancer*, 2010, Vol. 127, no. 3, pp. 513-520.
14. Glushkov A.N., Polenok E.G., Ustinov V.A. Immunomodulation of human carcinogenesis by the blood serum antibodies to environmental carcinogens and endogenous steroids. *Open Immunol. J.*, 2016, Vol. 6, no. 3, pp. 67-72.
15. Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*, 2009, Vol. 27, no. 31, pp. 4142-4151.
16. 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.
17. 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.
18. LaCroix A.Z., Powles T., Osborne C.K., Wolter K., Thompson J.R., Thompson D.D., Allred D.C., Armstrong R., Cummings S.R., Eastell R., Ensrud K.E., Goss P., Lee A., Neven P., Reid D.M., Curto M., Vukicevic S. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofofene in postmenopausal osteoporotic women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, Vol. 102, no. 22, pp. 1706-1715.
19. Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. *Nature*, 2015, Vol. 523, no. 7560, pp. 313-317.
20. Rastogi P. Chemoprevention in postmenopausal women. *Menopause*, 2008, Vol. 15, no. 4, pp. 810-815.
21. Rundle A., Tang D., Hibshoosh H., Estabrook A., Schnabel F., Cao W., Grumet S., Perera F.P. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis*, 2000, Vol. 21, no. 7, pp. 1281-1289.
22. Schwartz U., Dyrenfurth I., Khalaf S., Vande Wiele R.L., Ferin M. A comparison of the effects of active immunization of female rhesus monkeys to estradiol-17 or progesterone-20-protein conjugates. *J. Steroid Biochem.*, 1975, Vol. 6, no. 3-4, pp. 541-545.
23. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag. Res.*, 2014, Vol. 6, pp. 423-430.
24. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.*, 2017, Vol. 67, no. 1, pp. 7-30.
25. Sundaram K., Tsong Y.Y., Hood W., Brinson A. Effect of immunization with estrone-protein conjugate in rhesus monkeys. *Endocrinology*, 1973, Vol. 93, no. 4, pp. 843-847.
26. Ustinov V.A., Matveeva V.A., Kostyanko M.V., Glushkov A.N., Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and in lung cancer patients. *Exp. Oncol.*, 2013, Vol. 35, no. 3, pp. 207-210.
27. Vogel V.G. Role of hormones in cancer prevention. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*, 2014, pp. 34-40.

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 Института биологии, экологии и природных ресурсов 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

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 Biology, Ecology 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

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

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

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

Вержбицкая Н.Е. — к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ КО ОТ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро», г. Кемерово, Россия

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

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

Antonov A.V., Chief, Mammology Department, Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

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

Verzhbitskaya N.E., PhD (Medicine), Chief, Pathology Department, Regional Pathological Bureau, Kemerovo, Russian Federation

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

Поступила 19.03.2018
Принята к печати 22.03.2018

Received 19.03.2018
Accepted 22.03.2018