

УДК 616.24-006.6:616-097.3

АНТИТЕЛА К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ПРОГЕСТЕРОНУ И ЭСТРАДИОЛУ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**¹Поленок Е.Г., ¹Глушков А.Н., ²Титов В.А., ³Костянко М.В.**¹ФГБУН «Институт экологии человека Сибирского отделения РАН»,
Кемерово, e-mail: ihe@list.ru;²ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер»,
Кемерово, e-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru;³ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»,
Кемерово, e-mail: ihe@list.ru

Проведен анализ иммунного ответа на химический канцероген бензо[а]пирен и стероидные гормоны (эстрадиол, прогестерон) у 316 мужчин и женщин, больных раком легкого. Цель работы – выявить особенности образования антител к ксено- и эндобиотикам при данной онкопатологии в зависимости от пола. Обнаружено, что между уровнями исследуемых антител имеют место прямые корреляционные связи, более выраженные у женщин больных, раком легкого. У женщин, больных раком легкого, уровни антител классов А и G к бензо[а]пирену и стероидным гормонам (эстрадиолу и прогестерону) ниже, чем у мужчин. При этом показатели индивидуальных соотношений уровней антител к прогестерону (эстрадиолу) к уровню антител к бензо[а]пирену у женщин достоверно выше по сравнению с таковыми у мужчин. Таким образом, подтверждается гипотеза о дисбалансе иммунных реакций на низкомолекулярные ксено- и эндобиотики при злокачественных новообразованиях как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: рак легкого, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон**ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, PROGESTERONE AND ESTRADIOL MEN AND WOMEN WITH LUNG CANCER****¹Polenok E.G., ¹Glushkov A.N., ²Titov V.A., ³Kostyanko M.V.**¹*Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,*
Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru;²*Regional clinical oncology hospital, Kemerovo, e-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru;*³*Kemerovo State University, Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru*

The analysis of the immune response to a chemical carcinogen benzo [a] pyrene and steroid hormones (estradiol, progesterone) of 316 male and female patients with lung cancer was done. Purpose – to identify features of the formation of antibodies to xeno- and endobiotics for this oncopathology depending on gender. Found that between the levels of the studied antibodies occur in direct correlation, more pronounced in women with lung cancer. In women, patients with lung cancer antibody levels classes A to G to benzo [a] pyrene and steroid hormones (estradiol and progesterone) is lower than in men. Wherein ratios of individual indicators antibodies to progesterone levels (estradiol) to the level of antibodies to the benzo [a] pyrene in women was significantly higher compared to those of men. Thus the hypothesis is confirmed by an imbalance of immune responses to low-molecular xeno- and endobiotics in malignancy in both men and women.

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

Химические канцерогены окружающей среды, в частности бензо[а]пирен (БП), являются значимыми факторами возникновения рака легкого (РЛ) у человека [8]. В свою очередь эндогенные стероидные гормоны принимают участие в патогенезе злокачественных опухолей. Имеются основания полагать, что эстрогены стимулируют, а прогестерон (ПГ) ингибирует пролиферацию клеток РЛ [12, 13].

В сыворотке крови здоровых мужчин и больных раком легкого ранее обнаружены антитела (АТ) к БП [2, 3, 6, 14], а также эстрадиолу (ЭС) и ПГ [4, 5]. Предполагается, что АТ к химическим канцерогенам окружающей среды и к эндогенным стероидам, модулируя их биологические свойства, способны влиять на процессы инициации и промоции злокачественной трансфор-

мации клеток [1, 10, 11]. Для дальнейшего выяснения роли АТ к низкомолекулярным ксено- и эндобиотикам в канцерогенезе целесообразно исследовать их у женщин с онкологическими заболеваниями.

Цель настоящей работы – сравнить образование АТ к БП, ПГ и ЭС у мужчин и женщин, больных РЛ.

Материалы и методы исследования

В обследовании приняли участие 316 человек. Из них – 201 мужчина и 115 женщин с диагнозом РЛ, которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз РЛ в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. Средний возраст мужчин, больных РЛ, составил $59,4 \pm 6,9$ лет, средний возраст женщин, больных РЛ – $58,2 \pm 8,2$ 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.

Исследование АТ к БП, ЭС и ПГ проводили с помощью модифицированного нами неконкурентного иммуноферментного анализа [3, 4]. 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-БСА; OD_{BCA} – связывание с БСА.

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

при уровне значимости $p < 0,05$. Риск возникновения РЛ оценивали с помощью величины OR с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены медианы уровней АТ классов А и G против БП, ПГ и ЭС, а также соотношений уровней АТ против БП к уровням АТ против стероидных гормонов у мужчин и женщин, больных РЛ. Выяснилось, что уровни IgA и IgG АТ к БП у женщин статистически значимо ниже, чем у мужчин. Уровни IgA-ПГ и IgA-ЭС незначительно, а IgG-ПГ и IgG-ЭС статистически достоверно ниже у женщин.

Медианы индивидуальных соотношений уровней IgA-ПГ/БП, IgA-ЭС/БП, IgG-ПГ/БП у женщин значимо выше, чем у мужчин. Превышение IgG-ЭС/БП у женщин не достигает статистической достоверности.

Таблица 1

Медианы уровней антител классов А и G (IgA, IgG) к бензо[а]пирену (БП), прогестерону (ПГ) и эстрадиолу (ЭС) и соотношений уровней (ПГ/БП, ЭС/БП) у мужчин и женщин, больных раком легкого

АТ	Мужчины	Женщины	p
	Me $\pm$ SD	Me $\pm$ SD	
IgA-БП	3,7 $\pm$ 4,3	2,7 $\pm$ 4,2	0,0005
IgA-ПГ	2,7 $\pm$ 2,5	2,2 $\pm$ 4,1	0,2
IgA-ЭС	3,2 $\pm$ 3,1	2,4 $\pm$ 4,6	0,2
IgA-ПГ/БП	0,7 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,6	0,001
IgA-ЭС/БП	0,8 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,5	0,0002
IgG-БП	6,1 $\pm$ 6,9	4,5 $\pm$ 4,9	0,0002
IgG-ПГ	4,0 $\pm$ 4,2	3,3 $\pm$ 4,4	0,03
IgG-ЭС	6,3 $\pm$ 5,1	5,2 $\pm$ 5,7	0,0003
IgG-ПГ/БП	0,6 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,6	0,03
IgG-ЭС/БП	0,9 $\pm$ 1,0	1,1 $\pm$ 0,6	0,08

Принимая во внимание выявленную разницу в индивидуальных соотношениях уровней АТ, специфичных к стероидным гормонам, к уровням АТ против химического канцерогена, был выполнен анализ взаимосвязей между уровнями АТ-ПГ и АТ-ЭС с уровнями АТ-БП

в сравниваемых группах. Выявлены прямые линейные корреляционные связи между уровнями указанных АТ как у мужчин (средней силы, $r_s = 0,52-0,67$), так и у женщин (сильные, $r_s = 0,72-0,87$). Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

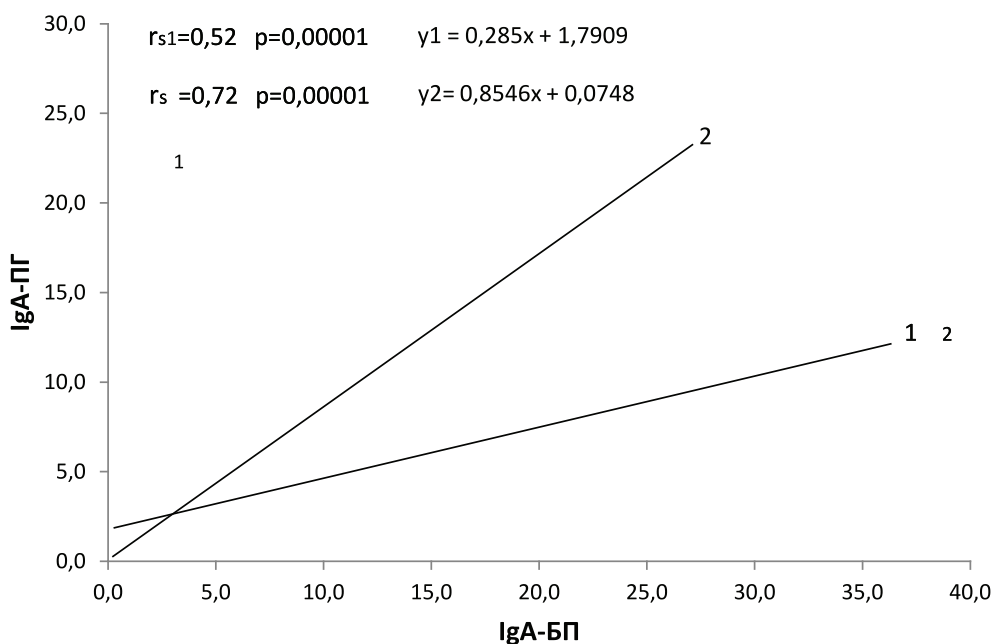
Уравнения линейной регрессии между уровнями антител классов А и G (IgA, IgG) к бензо[а]пирену (БП), прогестерону (ПГ) и эстрадиолу (ЭС) у мужчин и женщин, больных раком легкого

y	x	Мужчины		Женщины	
		r_s (p)	$y = ax + b$	r_s (p)	$y = ax + b$
IgA-ПГ	IgA-БП	0,52 (0,00001)	$y = 0,29x + 1,8$	0,72 (0,00001)	$y = 0,85x + 0,07$
IgA-ЭС	IgA-БП	0,67 (0,00001)	$y = 0,59x + 0,9$	0,84 (0,00001)	$y = 0,97x + 0,2$
IgG-ПГ	IgG-БП	0,60 (0,00001)	$y = 0,44x + 1,4$	0,77 (0,00001)	$y = 0,72x + 0,3$
IgG-ЭС	IgG-БП	0,65 (0,00001)	$y = 0,55x + 3,1$	0,87 (0,00001)	$y = 1,0x + 0,6$

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.

Видно, что коэффициенты a в уравнениях линейной регрессии для каждой исследуемой взаимосвязи у женщин больше, чем у муж-

чин. Это означает, что при возрастании уровня АТ-БП (x) уровни АТ-ПГ и АТ-ЭС (y) у женщин увеличиваются больше, чем у мужчин.



Корреляция между уровнями АТ к БП (IgA-БП) и АТ-ПГ (IgA-ПГ) у мужчин (1) и женщин (2), больных РЛ

В качестве наглядного примера на рисунке приведено графическое изображение корреляций IgA-БП(x) и IgA-ПГ(y) в сравниваемых группах.

Заключение

Ранее предположили, что гаптен-специфические иммунные реакции на химические канцерогены окружающей среды и низкомолекулярные эндобиотики — это взаимосвязанные процессы, влияющие на механизмы инициации и промоции канцерогенеза [9]. В настоящей работе получено подтверждение этой гипотезы не только для РЛ у мужчин [4, 5], но и у женщин. Обнаруженные различия между сравниваемыми группами свидетельствуют о половых особенностях образования АТ к низкомолекулярным ксено- и эндобиотикам. Вероятно, они обусловлены различиями в уровнях половых гормонов и их реакционных метаболитов, образующих аддукты с макромолекулами организма, за счет чего и происходит индукция синтеза гаптен-специфических АТ.

Роль АТ к химическим канцерогенам и стероидным гормонам остается неясной. Возможные физиологические (адаптационные) или патологические (стимуляция канцерогенеза) функции указанных АТ в воз-

никновении злокачественных опухолей подробно рассматриваются в предыдущих статьях [1, 9–11].

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. Глушков А.Н. Клиническая иммунохимия канцерогенеза: новые задачи и перспективы // Российский иммунологический журнал. — 2013. — Т. 7(16), № 1. — С. 27–34.
2. Глушков А.Н. Новый метод иммуноанализа антигенов человека к химическим канцерогенам / А.Н. Глушков, Т.П. Аносова, М.П. Аносов, С.В. Черно, М.В. Костянко, С.А. Ларин, С.А. Мун // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 3. — С. 42–44.
3. 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, Я.А. Савченко, М.Л. Баканова, В.И. Минина, С.А. Мун, С.А. Ларин, М.В. Костянко // Российский иммунологический журнал. — 2011. — Т. 5(14), № 1. — С. 39–44.
4. Глушков А.Н. Влияние курения на образование антител к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у здоровых мужчин и больных раком легкого / А.Н. Глуш-

ков, Е.Г. Поленок, В.А. Титов, Н.Е. Вержбицкая, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина // Известия Самарского научного центра РАН. – 2013. – Т. 15, № 3(6). – С. 1765–1768.

5. Глушков А.Н. Антитела к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у больных раком легкого / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Н.Е. Вержбицкая, В.А. Титов, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 2. (в печати).

6. 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, С.А. Ларин, С.Ф. Зинчук // Гигиена и санитария. – 2010. – № 2. – С. 53–56.

7. Поленок Е.Г. Антитела к бензо[а]пирену в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком лёгкого / Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, М.П. Аносов, К.С. Красильникова, Е.А. Гуров, В.А. Титов, Н.Е. Вержбицкая, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина, Глушков А.Н. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3(85). – Часть 2. – С. 151–154.

8. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия – СПб.: НИИ Химии СПбГУ, 1990. – 419 с.

9. Glushkov A.N. Mechanisms of antibody formation and action during carcinogenesis // *Experimental Oncology*. – 1999. – Vol. 21. – P. 3–8.

10. Glushkov A.N. Immunostimulation of the chemical-induced carcinogenesis in the phase of initiation // *Medical Hypotheses*. – 2002. – Vol. 5. – P. 501–503.

11. Glushkov A.N. Immunological disbalance in carcinogenesis // *Medical Hypotheses*. – 2014. – Vol. 83. – P. 166–171.

12. Stabile L.P. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor α and β and show biological responses to estrogen / L.P. Stabile, A.L.G. Davis, C.T. Gubish, T.M. Hopkins, J.D. Luketich, N. Christie, S. Finkelstein, J.M. Siegfried // *Cancer Res*. – 2002. – Vol. 62. – P. 2141–2150.

13. Su J.M. Expression of estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer: immunohistochemical study / J.M. Su, H.K. Hsu, H. Chang, S.L. Lin, H.C. Chang, M.S. Huang, H.H. Tseng // *Anticancer Res*. – 1996. – Vol. 16. – P. 3803–3806.

14. 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. – Vol. 35. – P. 207–210.

References

1. Glushkov A.N., *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2013, Vol. 7(16), no. 1, pp. 27–34.

2. Glushkov A.N., Anosova T.P., Anosov M.P., Chernov S.V., Kostjanko M.V., Larin S.A., Mun S.A., *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*, 2008, no. 3, pp. 42–44.

3. Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ja.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostjanko M.V., *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2011, Vol. 5(14), no. 1, pp. 39–44.

4. Glushkov A.N., Polenok E.G., Titov V.A., Verzhbickaja N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E., *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN*, 2013, Vol. 15, no. 3(6), pp. 1765–1768.

5. Glushkov A.N., Polenok E.G., Verzhbickaja N.E., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E., *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2014, no. 2. (v pechaty).

6. Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Larin S.A., Zinchuk S.F., *Gigiena i sanitarija*, 2010, no. 2, pp. 53–56.

7. Polenok E.G., Anosova T.P., Anosov M.P., Krasil'nikova K.S., Gurov E.A., Titov V.A., Verzhbickaja N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E., *Bjulleten' VSNC SO RAMN*, 2012, no. 3(85), ch. 2, pp. 151–154.

8. Hudoley V.V., *Sankt-Peterburg: NII Himii SPbSU*, 1990. 419 p.

9. Glushkov A.N., *Experimental Oncology*, 1999, Vol. 21, pp. 3–8.

10. Glushkov A.N., *Medical Hypotheses*, 2002, Vol. 5, pp. 501–503.

11. Glushkov A.N., *Medical Hypotheses*, 2014, Vol. 83, pp. 166–171.

12. Stabile L.P., Davis A.L.G., Gubish C.T., Hopkins T.M., Luketich J.D., Christie N., Finkelstein S., Siegfried J.M., *Cancer Res*, 2002, Vol. 62, pp. 2141–2150.

13. Su J.M., Hsu H.K., Chang H., Lin S.L., Chang H.C., Huang M.S., Tseng H.H., *Anticancer Res*, 1996, Vol. 16, pp. 3803–3806.

14. Ustinov V.A., Matveeva V.A., Kostyanko M.A., Glushkov A.N., *Experimental Oncology*, 2013, Vol. 35, pp. 207–210.

Рецензенты:

Лавряшина М.Б., д.б.н., профессор кафедры генетики биологического факультета, ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово;

Неверова О.А., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией экологического биомониторинга, ФГБУН «Институт экологии человека Сибирского отделения РАН», г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.