

УДК 616.24-006.6:616-097.3

АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧНЫЕ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ И ЭСТРАДИОЛУ, У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЁГКОГО

© 2017 г. ^{1,2}А. Н. Глушков, ¹Е. Г. Поленок, ^{1,2}М. В. Костянко, ³В. А. Титов,
⁴И. А. Вафин, ⁴С. Е. Рагожина

¹Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, Институт экологии человека; ² Кемеровский государственный университет; ³ Кемеровский областной онкологический диспансер; ⁴ Кемеровский областной центр крови, г. Кемерово

Известно, что полициклические ароматические углеводороды, в частности бензо[а]пирен (БП), являются самыми распространёнными инициаторами канцерогенеза, а одним из наиболее изученных эндогенных промоторов считается эстрадиол (ЭС). Вместе с тем остаются малоизученными специфические иммунные реакции человека на канцерогенные факторы экзо- и эндогенной природы. В настоящей работе представлены результаты исследования антител (АТ) классов А и G (IgA и IgG), специфичных БП и ЭС, в сыворотке крови 272 здоровых мужчин и 380 больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) с помощью полуколичественного иммуноферментного анализа. Цель исследования – выявить особенности образования АТ к БП и ЭС у больных НМРЛ с учётом возможных индивидуальных комбинаций их содержания в сыворотке крови. Обнаружили, что раздельное повышение уровней IgA или IgG к БП или ЭС наблюдается при раке лёгкого, а не в норме (OR = 1,6–1,8). При одновременном повышении уровней IgA и IgG к БП и ЭС эти различия еще более значительны (OR = 7,1). Вероятно, индукция специфического иммунитета против экзогенных химических канцерогенов и эндогенных стероидов может принимать участие в процессах инициации и промоции канцерогенеза у человека. Используемый в исследовании метод рекомендуется для включения в комплекс лабораторных методов определения онкорисков в первую очередь у рабочих канцерогенно опасных предприятий.

Ключевые слова: канцерогенез, рак лёгкого, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол

ANTIBODIES, SPECIFIC TO BENZO[A]PYRENE AND ESTRADIOL, IN HEALTHY MEN AND LUNG CANCER PATIENTS

^{1,2}A. N. Glushkov, ¹E. G. Polenok, ^{1,2}M. V. Kostyanko, ³V. A. Titov,
⁴I. A. Vafin, ⁴S. E. Ragozhina

¹The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Institute of Human Ecology, Kemerovo; ²Kemerovo State University, Kemerovo; ³Regional clinical oncology hospital, Kemerovo; ⁴Regional center of blood, Kemerovo, Russia

It is known that the polycyclic aromatic hydrocarbons, particularly benzo[a]pyrene (Bp), are the most common initiators of carcinogenesis, and estradiol (Es) is the most studied endogenous promoter. However, specific immune responses to exogenous and endogenous carcinogenic factors are still insufficiently studied. This paper presents the results of research of antibodies class A and G (IgA and IgG), specific to Bp and Es, in serum of 272 healthy men and 380 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) using a semi-quantitative immunoassay. The purpose of research - to identify the features of antibodies to Bp and Es in NSCLC patients according to the possible individual combinations of their levels in serum. The separated increasing of IgA and IgG antibodies to BP or to Es were found in NSCLC patients more often than in healthy donors (OR = 1,6-1,8). These differences were more significant at the simultaneous increasing of IgA and IgG antibodies to Bp and Es. Probably, induction of specific immunity against exogenous chemical carcinogens and endogenous steroids take part in initiation and promotion of carcinogenesis in human. The method used in this study is recommended for inclusion to the laboratory complex for cancer risk detection, first of all, in the workers of carcinogenic hazardous enterprises.

Keywords: carcinogenesis, lung neoplasms, antibody formation, benzo(a)pyrene, estradiol

Библиографическая ссылка:

Глушков А. Н., Поленок Е. Г., Костянко М. В., Титов В. А., Вафин И. А., Рагожина С. Е. Антитела, специфичные к бензо[а]пирену и эстрадиолу, у здоровых мужчин и больных раком лёгкого // Экология человека. 2017. № 5. С. 42–46.

Glushkov A. N., Polenok E. G., Kostyanko M. V., Titov V. A., Vafin I. A., Ragozhina S. E. Antibodies, Specific to Benzo[A]Pyrene and Estradiol, in Healthy Men and Lung Cancer Patients. *Ecologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 5, pp. 42-46.

Согласно классической теории химического канцерогенеза процесс возникновения злокачественных опухолей включает в себя две фазы: инициации и промоции [4]. Самыми распространёнными инициаторами являются полициклические ароматические углеводороды, в частности бензо[а]пирен (БП). Одним из наиболее изученных эндогенных промоторов является эстрадиол (ЭС).

Многочисленные эксперименты по иммунизации животных конъюгатами химических канцерогенов и ЭС с белками показали следующее. Образование гаптен-специфических антител (АТ) сопровождалось угнетением транспорта канцерогенов из окружающей среды в кровь, изменениями распределения канцерогенов по органам и тканям, уменьшением количества аддуктов канцерогенов с ДНК, торможением воз-

никновения и роста индуцированных опухолей [8, 10, 14, 15, 17, 19], а также изменениями содержания в крови стероидных гормонов [5, 9] и угнетением роста ЭС-зависимых опухолей [6].

Защитным действием обладали секреторные АТ, препятствующие проникновению канцерогенов в эпителиальные клетки, но не сывороточные АТ, способные усиливать транспорт канцерогенов из окружающей среды через эпителий [10, 12, 19]. Поэтому в качестве стратегии иммунопрофилактики рака авторы предлагают индуцировать синтез именно секреторных АТ [7, 11, 20]. Поскольку источником секреторных АТ являются сывороточные АТ класса А (IgA), но не класса G (IgG), для дальнейшего развития предлагаемой стратегии целесообразно исследовать отдельные и совместные эффекты IgA и IgG, специфичных к наиболее распространённым экзогенным инициаторам и эндогенным промоторам канцерогенеза, на риски возникновения злокачественных опухолей у человека.

На основе результатов экспериментальных исследований, приведенных выше, можно предположить, что АТ против химических канцерогенов и ЭС, образующиеся у человека, обладают защитным антиканцерогенным действием, и при низком их содержании в сыворотке крови риск возникновения злокачественных опухолей должен возрастать. Однако в действительности у больных раком лёгкого (РЛ) и членов их семей обнаружены повышенные уровни АТ к БП и аддуктам БП-диолэпоксида с ДНК [2, 16], а также АТ к ЭС [3]. Это косвенно свидетельствует о том, что в естественных условиях у человека указанные АТ могут обладать проканцерогенным действием, а повышение их уровня может служить маркером онкологического риска.

Настоящая работа является продолжением ранее проведенных исследований являясь с целью выявить особенности образования АТ классов А и G, специфичных к БП и ЭС, у больных РЛ с учётом возможных индивидуальных комбинаций их содержания в сыворотке крови.

Методы

В настоящем аналитическом исследовании типа «случай – контроль» приняли участие 652 мужчины, проживающие на территории Кемеровской области. В исследуемую группу были включены 380 мужчин с установленным диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз НМРЛ в каждом случае подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. У большинства больных диагностировали плоскоклеточную форму (63,4 %), аденокарцинома выявлена у 22,4 %, крупноклеточный рак – у 6,0 %, и на долю всех остальных типов пришлось 8,2 %. Среди мужчин исследуемой группы было 326 (85,8 %) курящих и 54 (14,2 %) некурящих.

В группу сравнения включили 272 здоровых до-

норов из Кемеровского центра крови, не имеющих злокачественных новообразований легких и других заболеваний дыхательных путей. Среди них 124 (45,6 %) курящих и 148 (54,4 %) некурящих. Все обследуемые мужчины были старше 40 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 лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Антитела классов А и G к БП и ЭС исследовали с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа в собственной модификации [2]. В качестве адсорбированных антигенов использовали конъюгаты БП и ЭС с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Класс связавшихся АТ определяли с помощью козьих АТ против иммуноглобулинов А и G человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США). Уровни АТ к БП, ЭС выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле:

$$\text{IgA(G)-X} = (\text{OD}_{\text{X-БСА}} - \text{OD}_{\text{БСА}}) / \text{OD}_{\text{БСА}}$$

где X = БП, ЭС; $\text{OD}_{\text{X-БСА}}$ – связывание АТ с конъюгатом гаптен-БСА, $\text{OD}_{\text{БСА}}$ – связывание с БСА. Уровень АТ показывает, во сколько раз связывание АТ с гаптеном превышает фоновое связывание с белком-носителем.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей был выявлен с помощью критерия Шапиро – Уилка, и в дальнейшем различия в исследуемых группах оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни и непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. При расчете критерия χ^2 исследуемые признаки группировались в четырехпольную таблицу (d.f. = 1). Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Ассоциации исследуемых АТ с РЛ оценивали с помощью величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95 % уровне значимости. Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ [13].

Результаты

По содержанию в сыворотке крови IgA- и IgG-АТ, специфичных к БП и ЭС, не было статистически значимых различий между курящими и некурящими как здоровыми мужчинами, так и больными НМРЛ (табл. 1). Количество исследуемых АТ у курящих мужчин незначительно превышает таковое у некурящих, как у больных НМРЛ, так и в группе сравне-

ния. Однако эти различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Между больными плоскоклеточным РЛ, крупноклеточным РЛ и аденокарциномой легкого статистически значимых различий также не обнаружено (табл. 2).

Таблица 1

Медианы (Me) уровней IgA и IgG к бензо[а]пирену и эстрадиолу у здоровых мужчин и больных немелкоклеточным раком легкого, Me ($Q_{25}-Q_{75}$)

АТ	Здоровые мужчины (n = 272)			Больные НМРЛ (n = 380)		
	Некурящие (n = 148)	Курящие (n = 124)	p	Некурящие (n = 54)	Курящие (n = 326)	p
IgA-БП	2,2 (1,7–3,55)	2,4 (1,5–3,2)	0,81	2,8 (1,7–4,1)	3,5 (2,1–5,7)	0,06
IgA-ЭС	2,0 (1,2–3,3)	2,1 (1,3–3,5)	0,78	2,6 (1,4–4,4)	3,2 (1,9–5,0)	0,09
IgG-БП	3,95 (2,3–6,6)	4,1 (2,6–6,4)	0,75	5,7 (3,0–9,2)	6,4 (3,7–10,5)	0,17
IgG-ЭС	4,6 (2,9–7,3)	4,7 (2,8–7,7)	0,88	6,8 (3,2–8,7)	6,4 (3,9–10,3)	0,57

Таблица 2

Медианы (Me) уровней IgA и IgG к бензо[а]пирену и эстрадиолу у больных немелкоклеточным раком легкого разных гистологических форм, Me ($Q_{25}-Q_{75}$)

АТ	1. Плоскоклеточный РЛ (n = 241)	2. Аденокарцинома (n = 85)	3. Крупноклеточный РЛ (n = 23)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
IgA-БП	3,3 (2,1–5,8)	2,9 (1,7–5,2)	4,1 (1,4–6,7)	0,27	0,75	0,38
IgA-ЭС	3,2 (1,8–4,7)	3,0 (1,9–4,7)	2,9 (2,5–5,1)	0,99	0,84	0,58
IgG-БП	6,4 (3,6–11,0)	5,7 (3,6–9,1)	6,1 (2,2–9,7)	0,29	0,70	0,83
IgG-ЭС	6,4 (3,9–10,6)	6,5 (3,8–9,7)	5,8 (2,5–8,7)	0,99	0,45	0,46

С помощью ROC-анализа рассчитали пограничные значения уровней исследуемых АТ, по которым здоровые мужчины и больные НМРЛ имели наиболее значимые различия. Таковыми оказались: IgA-БП = 3, IgA-ЭС = 3, IgG-БП = 5, IgG-ЭС = 6. При математическом анализе двух факторов (в нашем случае АТ двух классов) с двумя количественными показателями (низкие и высокие уровни АТ) для АТ, специфичных к БП и ЭС, выделили по четыре возможные комбинации.

В табл. 3 приведены результаты сравнения здоровых доноров с больными НМРЛ по частоте обнаружения комбинаций IgA и IgG, специфичных отдельно к БП и к ЭС. Отсутствие или низкие уровни IgA и IgG к БП (комбинация 1.1) у больных НМРЛ выявлялись значимо реже (24,2 %), чем у здоровых (44,9 %, $\chi^2 = 29,7$, $p < 0,001$). В сравнении со всеми остальными случаями (при наличии высокого содержания IgA и/или IgG к БП) показатель OR снижался до 0,4 с доверительным интервалом (95 % CI), равным 0,3–0,5.

Высокие уровни АТ только одного класса (IgA или IgG) в отсутствие или низких уровнях АТ другого клас-

Таблица 3

Количество (n) и частота встречаемости (%) комбинаций низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антител с учетом изотипа у здоровых мужчин и больных немелкоклеточным раком легкого, n/%

Комбинация антител	Здоровые мужчины (n = 272)	Больные НМРЛ (n = 380)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
1.1. IgA-БП \leq 3 IgG-БП \leq 5	122/44,9	92/24,2	29,7 ($<0,001$)	0,4 (0,3–0,5)
1.2. IgA-БП $>$ 3 IgG-БП \leq 5	45/16,5	54/14,2	3,2 (0,07)	1,6 (0,9–2,6)
1.3. IgA-БП \leq 3 IgG-БП $>$ 5	61/22,4	82/21,6	6,5 (0,01)	1,8 (1,2–2,7)
1.4. IgA-БП $>$ 3 IgG-БП $>$ 5	44/16,2	152/40,0	49,3 ($<0,001$)	4,8 (2,9–7,0)
2.1. IgA-ЭС \leq 3 IgG-ЭС \leq 6	135/49,6	111/29,2	27,3 ($<0,001$)	0,4 (0,3–0,6)
2.2. IgA-ЭС $>$ 3 IgG-ЭС \leq 6	43/15,8	63/16,6	5,5 (0,02)	1,8 (1,1–2,8)
2.3. IgA-ЭС \leq 3 IgG-ЭС $>$ 6	55/20,2	72/18,9	4,04 (0,04)	1,6 (1,0–2,5)
2.4. IgA-ЭС $>$ 3 IgG-ЭС $>$ 6	39/14,3	134/35,3	42,4 ($<0,001$)	4,2 (2,7–6,5)

са (комбинации 1.2 и 1.3) выявляли в обеих группах с одинаковой частотой. По сравнению с комбинацией 1.1 OR возрастал до 1,8 с доверительным интервалом 1,2–2,7 при наличии только IgG-БП ($\chi^2 = 6,5$, $p = 0,01$) и до 1,6 с доверительным интервалом 0,9–2,6 при наличии только IgA-БП ($\chi^2 = 3,2$, $p = 0,07$).

Одновременное повышение содержания и IgA, и IgG, специфичных к БП (комбинация 1.4), у больных НМРЛ (40,0 %) встречалось значительно чаще, чем у здоровых (16,2 %). В сравнении с комбинацией 1.1 OR возрастал до 4,8 с доверительным интервалом 2,9–7,0 ($\chi^2 = 49,2$, $p < 0,001$). Таким образом, показатель OR при одновременном повышении уровней IgA и IgG к БП статистически значимо превышал таковые при возрастании уровней только IgA-БП или только IgG-БП.

Аналогичные результаты получены при анализе АТ-ЭС. Отсутствие или низкое содержание в сыворотке АТ обоих классов у больных НМРЛ (комбинация 2.1) наблюдалось значительно реже, чем у здоровых, со снижением OR до 0,4. Высокие уровни и IgA, и IgG, специфичных к ЭС (комбинация 2.4), имели место у больных НМРЛ чаще, чем у здоровых. При этом OR возрастал до 4,2 с 95 % CI = 2,7–6,5. Эти значения были значимо выше, чем при наличии только IgA или только IgG, специфичных к ЭС.

В табл. 4 приведены результаты аналогичного анализа АТ с учётом и класса, и специфичности. Отсутствие или низкие уровни IgA и IgG, специфичных к БП и к ЭС (комбинация 1), у больных НМРЛ встречались значимо реже, чем у здоровых, со снижением OR до 0,3. Высокое содержание IgA и IgG к БП и ЭС (комбинация 4) обнаружено значимо чаще у больных НМРЛ. OR при этом возрастал до 7,1 с CI = 4,1–12,6 и был значимо больше, чем при наличии только IgA или только IgG к БП и ЭС (комбинации 2 и 3).

Таблица 4
Количество (n) и частота встречаемости (%) комбинаций низких (\leq) и высоких ($>$) уровней исследуемых антител с учетом изотипа и специфичности у здоровых мужчин и больных немелкоклеточным раком легкого, n/%

Комбинация антител	Здоровые мужчины (n = 272)	Больные НМРЛ (n = 380)	χ^2 , (p)	OR (95%CI)
1. IgA-БП \leq 3 IgA-ЭС \leq 3 IgG-БП \leq 5 IgG-ЭС \leq 6	93/34,2	58/15,3	30,9 ($<0,001$)	0,3 (0,2–0,5)
2. IgA-БП $>$ 3 IgA-ЭС $>$ 3 IgG-БП \leq 5 IgG-ЭС \leq 6	21/7,7	28/7,4	4,6 (0,03)	2,1 (1,1–4,1)
3. IgA-БП \leq 3 IgA-ЭС \leq 3 IgG-БП $>$ 5 IgG-ЭС $>$ 6	35/12,9	43/11,3	5,2 (0,02)	1,9 (1,1–3,4)
4. IgA-БП $>$ 3 IgA-ЭС $>$ 3 IgG-БП $>$ 5 IgG-ЭС $>$ 6	22/8,1	98/25,8	49,5 ($<0,001$)	7,1 (4,1–12,6)

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании не выявлено различий по содержанию IgA- и IgG-АТ, специфичных к БП и ЭС, между курящими и некурящими здоровыми мужчинами и больными НМРЛ ($p > 0,05$). Ранее аналогичный результат получен при анализе АТ, специфичных к аддуктам БП-диолэпоксида с ДНК, – различия между показателями рабочих коксохимического производства при значительной канцерогенной нагрузке полициклическими ароматическими углеводородами и контрольной группой отсутствовали [18]. Очевидно, что повышение количества АТ к химическим канцерогенам зависит не столько от содержания последних в окружающей среде, сколько от индивидуальных особенностей иммунной реакции каждого человека даже на минимальные их количества. Иными словами, уровень АТ зависит не столько от интенсивности экзогенной канцерогенной нагрузки, сколько от иных, эндогенных факторов. Это предположение согласуется с мнением других авторов [18], которые не обнаружили взаимосвязи между количеством аддуктов БП с ДНК и количеством соответствующих АТ.

Кроме того, не обнаружено каких-либо ассоциаций АТ к БП и ЭС с различными гистологическими формами НМРЛ ($p > 0,05$). Это свидетельствует о возможном участии исследуемых АТ в злокачественной трансформации и плоскоклеточного, и железистого эпителия бронхов.

В модельных экспериментах *in vitro* искусственно полученные моноклональные АТ, имитирующие действие секреторных АТ *in vivo*, препятствовали проникновению химических канцерогенов через полупроницаемую мембрану и в/через монослой эпителиальных клеток [10, 19]. Напротив, моноклональные АТ, имитирующие действие сывороточных АТ *in vivo*, усиливали транспорт химических канцерогенов через полупроницаемую мембрану в/через монослой эпителиальных клеток. В последнем случае в клетках

повышалось содержание генотоксичных метаболитов химических канцерогенов.

Коль скоро *in vivo* источником секреторных АТ являются сывороточные IgA, можно было бы предполагать, что содержание потенциально защитных сывороточных IgA, специфичных к экзогенным канцерогенным факторам (БП и фитоэстрогенам), у здоровых людей должно быть больше, чем у больных раком. Однако в нашем исследовании установлено, что высокие уровни IgA-БП и IgA-ЭС отмечаются, наоборот, у больных НМРЛ. Одновременное повышение уровней IgG-БП и IgA-ЭС при РЛ наблюдается еще чаще, чем у здоровых доноров. Одновременное повышение уровней IgA и IgG, специфичных к указанным соединениям, отмечается в значительно большем числе случаев у больных НМРЛ. Ранее выявлены прямые взаимосвязи уровней IgA и IgG к БП и ЭС у здоровых доноров и у больных РЛ [2]. Это даёт основание предполагать, что стимуляция секреторного иммунного ответа против экзогенных химических канцерогенов с большой вероятностью может привести к повышению уровней сывороточных IgA одновременно с IgG, специфичных и к канцерогенам, и к ЭС, и тем самым повышать риск возникновения РЛ.

Таким образом, к развитию стратегии иммунопрофилактики рака путём активной иммунизации человека против химических канцерогенов следует относиться с особой осторожностью. В качестве альтернативной стратегии целесообразно рассмотреть возможности разработки пассивной иммунологической защиты путём применения генетически модифицированных микроорганизмов естественной микрофлоры человека и пищевых продуктов, экспрессирующих АТ человека против наиболее распространённых химических канцерогенов [1].

Выводы

1. Повышение содержания в сыворотке крови IgA или IgG, специфичных к БП и ЭС, ассоциировано с умеренным возрастанием риска возникновения РЛ у мужчин.

2. Более значимые ассоциации с РЛ обнаружены при одновременном повышении уровней IgA и IgG, специфичных к БП и ЭС.

3. Одновременный анализ IgA и IgG, специфичных к БП и ЭС, рекомендуется для исследования индивидуальных рисков возникновения РЛ в условиях воздействия химических канцерогенов группы полициклических ароматических углеводородов.

Работа выполнена в рамках проекта № 59.1.1. Программы фундаментальных научных исследований СО РАН и при поддержке гранта РФФ № 16-15-00034.

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., Поленок Е. Г., Вержбицкая Н. Е., Титов В. А., Вафин И. А., Рагожина С. Е. Антитела к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у больных раком легкого // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 2. С. 219–227.

3. 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.

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

5. Bourtourault M., Shacoori V., Guerin J., Saiag B., Rault B. Effects of simultaneous active immunization against 17 beta-estradiol and testosterone on pituitary and ovarian activity in rat // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1991. Vol. 72, N 3. P. 273–284.

6. Caldwell B. V., Tillson S. A., Esber H., Thorneycroft I. H. Survival of tumors after immunization against estrogens // Nature. 1971. Vol. 231, N 14. P. 118–119.

7. Cernohorska H., Klimesova S., Lepsa L., Jinoch P., Milcova A., Schmuczerova J., Topinka J., Labaj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[а]pyrene // Mut. Res. 2012. Vol. 742. P. 2–10.

8. Chagnaud J. L., Faiderbe S., Geffard M. Effects of a monoclonal anti-idiotypic antibody, internal image of benzo[а]pyrene, on rat sarcomas // Acad. Sci. Paris, Science de la vie. 1993. Vol. 316, N 10. P. 1266–1269.

9. Chang C. F., Roberts A. J., Reeves J. J. Increase luteinizing hormone secretion and ovarian function in heifers actively immunized against estrogen and progesterone // J. Anim. Sci. 1987. Vol. 65. P. 771–776.

10. De Buck S. S., Augustijns P., Muller C. P. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[а]pyrene across Caco-2 monolayers // J. Pharmacol. Experim. Therap. 2005. Vol. 313, N 2. P. 640–646.

11. De Buck S. S., Muller C. P. Immunopropylactic approaches against chemical carcinogenesis // Vaccine. 2005. Vol. 23, N 17–18, P. 2403–2406.

12. De Buck S. S., Schellenberger M. T., Ensch 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, N 3. P. 513–520.

13. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R. D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test // Prev. Vet. Med. 2000. Vol. 45. P. 23–41.

14. Grova N., Prodhomme E. J., Schellenberger M. T., Farinelle S., Muller C. P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunization with benzo[а]pyrene - conjugate vaccines // Vaccine. 2009. Vol. 27. P. 4142–4151.

15. Moolten F. L., Capparel N., Boger E. Reduction of respiratory tract binding of benzo(a)pyrene in mice by immunization // J. Natl. Cancer Inst. 1978. Vol. 61. P. 347–349.

16. Pauk N., Klimesova S., Kara J., Topinka J., Labaj J. 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) // Neoplasma. 2013. Vol. 60, N 2. P. 182–187.

17. Peck R. M., Peck E. B. Inhibition of chemically induced neoplasia by immunization with an antigenic carcinogen-protein conjugate // Cancer Res. 1971. Vol. 31. P. 1550–1554.

18. Santella R. M., Perera F. P., Young T. L., Zhang Y. J., Chiamprasert S., Tang D., Wang L. W., Beachman A., Lin J. H., DeLeo V. A. Polycyclic aromatic hydrocarbon – DNA and protein adducts in coal tar treated patients and controls and their relationship to glutathione S-transferase genotype // Mutat. Res. 1995. Vol. 334, N 2. P. 117–124.

19. Silbart L. K., Keren D. F. Reduction of intestinal

carcinogen absorption by carcinogen-specific immunity // Science. 1989. Vol. 243. P. 1462–1464.

20. Silbart L. K., Rasmussen H. V., Oliver A. R. Immunoprophylactic intervention in chemical toxicity and carcinogenicity // Vet. Hum. Toxicol. 1997. Vol. 39, N 1. P. 37–43.

References

1. Glushkov A. N. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal [Russian Journal of immunology]. 2013, 7 (16), 1, pp. 27–34. [in Russian]

2. Glushkov A. N., Polenok E. G., Verzhbickaya N. E., Titov V. A., Vaĭin I. A., Ragozhina S. E. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal [Russian Journal of immunology]. 2014, 8 (17), 2, pp. 219–227. [in Russian]

3. Glushkov A. N., Polenok E. G., Kostyanko M. V., Titov V. A., Vaĭin I. A., Ragozhina S. E. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal [Russian Journal of immunology]. 2015, 9 (18), 3, pp. 343–349. [in Russian]

4. Hudoley V. V. Kantserogeny: kharakteristiki, zakonmernosti, mekhanizmy deistviya [Carcinogens: characteristics, patterns, mechanisms of action]. Saint Petersburg, 1990, 419 p.

5. Bourtourault M., Shacoori V., Guerin J., Saiag B., Rault B. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1991, 72 (3), pp. 273–284.

6. Caldwell B. V., Tillson S. A., Esber H., Thorneycroft I. H. Nature. 1971, 231 (14), pp. 118–119.

7. Cernohorska H., Klimesova S., Lepsa L., Jinoch P., Milcova A., Schmuczerova J., Topinka J., Labaj J. Mut. Res. 2012, 742 (1–2), pp. 2–10.

8. Chagnaud J. L., Faiderbe S., Geffard M. Acad. Sci. Paris, Science de la vie. 1993, 316 (10), pp. 1266–1269.

9. Chang C. F., Roberts A. J., Reeves J. J. J. Anim. Sci. 1987, 65 (3), pp. 771–776.

10. De Buck S. S., Augustijns P., Muller C. P. J. Pharmacol. Experim. Therap. 2005, 313 (2), pp. 640–646.

11. De Buck S. S., Muller C. P. Vaccine. 2005, 23 (17–18), pp. 2403–2406.

12. De Buck S. S., Schellenberger M. T., Ensch C., Muller C. P. Int. J. Cancer. 2010, 127 (3), pp. 513–520.

13. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R. D. Prev. Vet. Med. 2000, 45 (1–2), pp. 23–41.

14. Grova N., Prodhomme E. J., Schellenberger M. T., Farinelle S., Muller C. P. Vaccine. 2009, 27 (31), pp. 4142–4151.

15. Moolten F. L., Capparel N., Boger E. J. Natl. Cancer Inst. 1978, 61 (5), pp. 1347–1349.

16. Pauk N., Klimesova S., Kara J., Topinka J., Labaj J. Neoplasma. 2013, 60 (2), pp. 182–187.

17. Peck R. M., Peck E. B. Cancer Res. 1971, 31 (11), pp. 1550–1554.

18. Santella R. M., Perera F. P., Young T. L., Zhang Y. J., Chiamprasert S., Tang D., Wang L. W., Beachman A., Lin J. H., DeLeo V. A. Mutat. Res. 1995, 334 (2), pp. 117–124.

19. Silbart L. K., Keren D. F. Science. 1989, 243 (4897), pp. 1462–1464.

20. Silbart L. K., Rasmussen H. V., Oliver A. R. Vet. Hum. Toxicol. 1997, 39 (1), pp. 37–43.

Контактная информация:

Поленок Елена Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией иммунохимии Института экологии человека СО РАН, ФИЦ УУХ СО РАН Адрес: 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10 Тел. (3842) 57-50-79 E-mail: egpolenok@mail.ru