

СОВМЕСТНОЕ ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ НА СОДЕРЖАНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2018 г. А. Н. Глушков^{1,2*}, Е. Г. Поленок¹, М. В. Костянко²,
А. И. Рогозин¹, А. В. Антонов³, Н. Е. Вержбицкая⁴

E-mail: ihe@list.ru

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр угля и углехимии
СО РАН, Институт экологии человека, Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВПО Кемеровский государственный университет,
Кемерово, Россия;

³ГБУЗ КО Областной клинический онкологический диспансер,
Кемерово, Россия;

⁴ГБУЗ КО ОТ Кемеровское областное патологоанатомическое бюро, Кемерово, Россия

Поступила: 13.10.2017. Принята: 25.12.2017

Исследовали антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Вр, IgA-Es и IgA-Pg), а также содержание гормонов Es и Pg в сыворотке крови 346 некурящих женщин с раком молочной железы (РМЖ) в постменопаузе. Не обнаружили никаких взаимосвязей IgA-Вр с концентрацией гормонов. Повышенные уровни IgA-Es и IgA-Pg были ассоциированы с высоким содержанием Es и Pg соответственно ($p=0,02$ и $p=0,002$). Высокие значения соотношения IgA-Вр/IgA-Es оказались ассоциированными с низким содержанием Es ($p=0,003$), высоким содержанием Pg ($p=0,003$) и высоким значением соотношения гормонов Pg/Es ($p=0,0002$). Таким образом, IgA-Вр существенно модулировали влияние IgA-Es на гормональный баланс у больных РМЖ. Выявленные иммуно-эндокринные эффекты не были связаны со стадией РМЖ, наличием метастазов и рецепторов к Es и Pg в ткани опухоли.

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

DOI: 10.7868/S1028722118010057

Адрес: 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д.10,
Глушков Андрей Николаевич. Тел./факс: (3842) 57-50-79.

E-mail: ihe@list.ru

Авторы:

Глушков А.Н., д.м.н., профессор, директор Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия;

Поленок Е.Г., к.фарм.н., заведующая лабораторией иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН г. Кемерово, Россия;

Костянко М.В., ведущий инженер кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВПО “Кемеровский государственный университет” г. Кемерово, Россия;

Рогозин А.И., аспирант Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН г. Кемерово, Россия;

Антонов А.В., заведующий маммологическим отделением в ГБУЗ КО “Областной клинический онкологический диспансер” г. Кемерово, Россия;

Вержбицкая Н.Е., к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением в Кемеровском патологоанатомическом бюро г. Кемерово, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым звеном патогенеза рака молочной железы (РМЖ) является образование аддуктов генотоксических метаболитов химических канцерогенов окружающей среды и эндогенных эстрогенов с ДНК. Так аддукты метаболитов полициклических ароматических углеводородов с ДНК обнаружены в неизменной и опухолевой тканях молочной железы [1, 2], в эпителиальных клетках, изолированных из молока [3], в клетках периферической крови больных РМЖ [4–6]. Мутагенные аддукты эстрогенов с ДНК обнаружены в моче и сыворотке крови больных РМЖ [7–9].

Химические канцерогены и стероидные гормоны, будучи низкомолекулярными соединениями, не обладают иммуногенностью. Но

в составе макромолекулярных комплексов они становятся гаптенами и приобретают способность индуцировать синтез специфических антител (АТ). В многочисленных экспериментах показано, что у животных, иммунизированных макромолекулярными комплексами с бензо[а]пиреном (Вр), эстрадиолом (Es) или прогестероном (Pg), индуцированные антитела модулируют содержание этих соединений в крови и органах мишенях, а также их биологические эффекты [10–15].

Ранее выяснили, что высокие уровни антител к Es и Pg ассоциированы с повышенным содержанием Pg в сыворотке крови больных РМЖ [16]. Однако при этом не учитывали влияния антител к Вр в изменениях гормонального статуса под действием антител к Es и Pg. Между тем известно, что Вр проявляет эстрогеновую или анти-эстрогеновую активность в зависимости от условий эксперимента, а Es, в свою очередь, модулирует эффекты Вр в различных моделях *in vitro* [17–21]. В связи с этим предположили, что антитела к Вр у больных РМЖ способны модулировать воздействие антител к Es и Pg на содержание этих гормонов в сыворотке крови.

Цель настоящего исследования – выявить предполагаемое влияние антител к Вр на гормональные эффекты антител к Es и Pg у больных РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании приняли участие 346 некурящих женщин в постменопаузе с диагнозом инвазивная карцинома молочной железы, которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз рак молочной железы (РМЖ) в каждом случае был подтвержден морфологически. Средний возраст больных РМЖ составил $63,5 \pm 8,4$ года.

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.

Концентрацию Es и Pg определяли с помощью коммерческих наборов “ИммуноФА-Эстрадиол”, “ИммуноФА-ПГ” (“Иммунотех”, г. Москва) согласно инструкции по применению.

Иммуноанализ IgA антител (АТ) к бензо[а]пирену (Вр), эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа согласно методике [22]. В качестве антигена на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Вр, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Конъюгат Es-BSA был синтезирован путем присоединения BSA к эстрадиолхинонам, полученным окислением Es солью Фреми. Конъюгат Pg-BSA был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и BSA карбодиимидным способом. Связавшиеся АТ выявляли с помощью козьих АТ против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США). Уровни АТ выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле:

$$\text{IgA} - X = (\text{OD}_{X\text{-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}},$$

где X = Вр, Es, Pg; $\text{OD}_{X\text{-BSA}}$ – связывание АТ с конъюгатом Es-BSA или Pg-BSA, OD_{BSA} – фоновое связывание с BSA.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей выявили с помощью критерия Шапиро-Уилка, различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. При расчете критерия χ^2 исследуемые признаки группировались в четырехпольную таблицу (d.f. = 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Алгоритм достижения основной цели настоящего исследования состоял в следующем:

- расчет медиан концентраций Es и Pg в сыворотке крови и медианы соотношения Pg/Es;
- расчет медиан уровней IgA-Вр, IgA-Es и IgA-Pg, также их соотношений IgA-Вр/Es, IgA-Pg/Вр, IgA-Pg/Es;
- анализ распределения случаев (n/%) с концентрациями Es и Pg, а также с соотношением Pg/Es ниже (\leq) и выше ($>$) соответствующих медиан при уровнях исследуемых антител и их соотношений ниже (\leq) и выше ($>$) их медиан с помощью критерия χ^2 .

В табл. представлены расчетные значения медиан исследуемых гормонов и АТ и распределение случаев по указанным выше параметрам. Выяснилось следующее. Число (n) и доля

Таблица 1. Распределение больных РМЖ по содержанию эстрадиола и прогестерона (Es, Pg), а также по значению Pg/Es в зависимости от низких (\leq Me) и высоких ($>$ Me) уровней исследуемых антител и их соотношений

Антитела и их соотношения	Гормоны и их соотношения					
	Es \leq 0,25	Es $>$ 0,25	Pg \leq 0,77	Pg $>$ 0,77	Pg/Es \leq 3,1	Pg/Es $>$ 3,1
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
1.1. IgA-Bp \leq 2,6 $>$ 2,6	86/48,6 82/48,9	91/51,4 87/51,1	96/54,2 77/45,6	81/45,8 92/54,4	93/52,5 82/48,5	84/47,5 87/51,5
$\chi^2, (p)$	0,0 (0,92)		2,3 (0,13)		0,4 (0,52)	
1.2. IgA-Es \leq 2,7 $>$ 2,7	101/54,9 67/41,4	83/45,1 95/58,6	94/51,1 79/48,8	90/48,9 83/51,2	89/48,4 86/53,1	95/51,6 76/46,9
$\chi^2, (p)$	5,8 (0,02)		0,1 (0,75)		0,6 (0,44)	
1.3. IgA-Pg \leq 2,1 $>$ 2,1	83/47,2 85/50,0	93/52,8 85/50,0	103/58,5 70/41,2	73/41,5 100/58,2	101/57,4 74/43,5	75/42,6 96/56,5
$\chi^2, (p)$	0,2 (0,67)		9,7 (0,002)		6,1 (0,01)	
2.1. IgA-Bp/Es \leq 0,9 $>$ 0,9	64/39,8 104/56,2	97/60,2 81/43,8	95/59,0 78/42,2	66/41,0 107/57,8	99/61,5 76/41,1	62/38,5 106/58,9
$\chi^2, (p)$	8,7 (0,003)		9,1 (0,003)		13,5 (0,0002)	
2.2. IgA-Pg/Bp \leq 0,8 $>$ 0,8	88/52,4 80/45,9	84/47,6 94/54,1	94/54,7 79/45,4	78/45,3 95/54,6	90/52,3 85/48,9	82/47,7 89/51,1
$\chi^2, (p)$	0,7 (0,39)		2,6 (0,11)		0,3 (0,59)	
2.3. IgA-Pg/Es \leq 0,8 $>$ 0,8	80/43,5 88/54,3	104/56,5 74/45,7	116/63,0 57/35,2	68/37,0 105/64,8	116/61,4 62/38,3	71/38,6 100/61,7
$\chi^2, (p)$	3,6 (0,06)		25,6 (<0,0001)		17,5 (<0,0001)	

(%) больных РМЖ с низкими (\leq Me) концентрациями Es и Pg, а также их соотношения Pg/Es при низких уровнях IgA-Bp (\leq Me) не отличались от таковых при высоких уровнях IgA-Bp ($>$ Me). Доля больных РМЖ с высоким содержанием Es при высоких уровнях IgA-Es превышает таковую при низких уровнях IgA-Es (58,6% против 45,1%, $p=0,02$). Взаимосвязи Pg и Pg/Es с уровнями IgA-Es отсутствовали. Высокие значения концентраций Pg (58,2%) и соотношения Pg/Es (56,5%) встречались чаще при высоких уровнях IgA-Pg, чем при низких (соответственно 41,5%, $p=0,002$ и 42,6%, $p=0,01$). Распределение больных РМЖ по содержанию Es не зависело от уровней IgA-Pg.

Таким образом, IgA-Bp сами по себе не оказывали никакого влияния на содержание Es и Pg в сыворотке крови больных РМЖ. Концентрации Es и Pg были высокими только при повышенных уровнях IgA-Es или IgA-Pg соответственно.

На следующем этапе работы обнаружили, что указанные эффекты отдельно взятых IgA-Es и IgA-Pg существенно изменяются под влиянием IgA-Bp. Так, при низких значениях соотношения IgA-Bp/Es ($\leq 0,9$) высокие концентрации Es в сыворотке крови имели место у 60,2% больных РМЖ, а при высоких значениях ($> 0,9$)

лишь у 43,8% ($p=0,003$). Это означает, что повышение содержания Es за счет IgA-Es возможно только в тех случаях, когда уровни IgA-Es выше, чем IgA-Bp. Если уровни IgA-Es были ниже, чем уровни IgA-Bp (IgA-Bp/Es $>$ 0,9) возрастает доля больных с низким содержанием Es (56,2% против 43,8%).

В то время как IgA-Bp и IgA-Es каждое по отдельности не влияли на содержание Pg, их соотношение оказалось взаимосвязанным с концентрацией этого гормона. При низких значениях IgA-Bp/Es ($\leq 0,9$) доля больных РМЖ с высоким содержанием Pg оказалась ниже (41,0%), чем при высоких (57,8%, $p=0,003$). Аналогичная взаимосвязь IgA-Bp/Es с соотношением Pg/Es оказалась ещё более выраженной (38,5% против 58,9%, $p=0,0002$). Таким образом, IgA-Bp существенно модулировали эффекты IgA-Es как на Es и Pg, так и на их соотношение Pg/Es.

В то время как IgA-Pg сами по себе оказывали влияние на содержание Pg и соотношение Pg/Es, соотношение Pg/Bp не было ассоциировано ни с концентрациями Es и Pg, ни с их соотношением Pg/Es в сыворотке крови. Таким образом, IgA-Bp существенно нивелировали воздействие IgA-Pg на содержание Pg и соотношение Pg/Es.

Соотношение IgA-Pg/Es в отличие от IgA-Es не было ассоциировано с концентрацией Es. Взаимосвязи IgA-Pg/Es с Pg и Pg/Es были схожими с таковыми у IgA-Pg, но более выраженными ($p < 0,0001$). Таким образом, сдвиг соотношения IgA-Pg/Es в пользу IgA-Pg взаимосвязан со значительным увеличением содержания Pg в сыворотке крови и, как следствие, к изменению баланса между Pg и Es.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что Es обладает пролиферативным действием, а Pg вызывает дифференцировку и апоптоз клеток эпителия молочной железы, ингибирует Es-зависимый рост клеточных линий и эксплантов РМЖ, содержащих Es рецепторы [23, 24]. В настоящей работе впервые показано, что сами по себе IgA-Вр не оказывают никакого влияния на содержание Es и Pg в сыворотке крови больных РМЖ, а эффекты IgA-Es и IgA-Pg на эти гормоны слабо выражены. В то же время превышение уровней IgA-Вр и IgA-Pg над уровнями IgA-Es взаимосвязано со значительным повышением содержания Pg и сдвигом баланса между Pg и Es в пользу Pg. Если роль антител к Es и Pg в этих эндокринных изменениях вполне очевидна и подтверждается результатами экспериментов по иммунизации животных стероидными гормонами, то участие антител к Вр остаётся непонятным. Возможно антитела, индуцируемые Вр-аддуктами, имеют большее сродство с Pg, чем с Es, и потому оказывают большее влияние на содержание Pg и меньшее — на содержание Es. Именно поэтому взаимосвязи соотношения IgA-Вр/Es с содержанием Es и Pg схожи с таковыми для соотношения IgA-Pg/Es. В любом случае при исследовании феномена иммуномодуляции гормонального статуса необходимо учитывать участие антител к химическим канцерогенам окружающей среды, структурно схожим со стероидными гормонами.

Нам не удалось обнаружить каких либо ассоциаций описанных иммуно-эндокринных взаимодействий со стадиями РМЖ, наличием или отсутствием метастазов, рецепторным статусом опухолей. Поэтому прикладное значение полученных результатов в оценке прогноза заболевания и эффективности лечения может определяться лишь в ходе дальнейших исследований в данном направлении.

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы 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/REFERENCES

1. 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, 21(7), 1281–1289.
2. Santella R.M., Gammon M.D., Zhang Y.J., Motykievicz G., Young T.L., Hayes S.C., Terry M.B., Schoenberg J.B., Brinton L.A., Bose S., Teitelbaum S.L., Hibshoosh H. Immunohistochemical analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in breast tumor tissue. *Cancer Lett.* 2000, 154(2), 143–149.
3. Ambrosone C.B., Abrams S.M., Gorlewska-Roberts K., Kadlubar F.F. Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, 464(2), 169–175.
4. Gammon M.D., Santella R.M., Neugut A.I., Eng S.M., Teitelbaum S.L., Paykin A., Levin B., Terry M.B., Young T.L., Wang L.W., Wang Q., Britton J.A., Wolff M.S., Stellman S.D., Hatch M., Kabat G.C., Senie R., Garbowski G., Maffeo C., Montalvan P., Berkowitz G., Kemeny M., Citron M., Schnabel F., Schuss A., Hajdu S., Vinceguerra V. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. I. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002, 11(8), 677–685.
5. Gammon M.D., Sagiv S.K., Eng S.M., Shantakumar S., Gaudet M.M., Teitelbaum S.L., Britton J.A., Terry M.B., Wang L.W., Wang Q., Stellman S.D., Beyea J., Hatch M., Kabat G.C., Wolff M.S., Levin B., Neugut A.I., Santella R.M. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch. Environ. Health.* 2004, 59(12), 640–649.
6. Sagiv S.K., Gaudet M.M., Eng S.M., Abrahamson P.E., Shantakumar S., Teitelbaum S.L., Bell P., Thomas J.A., Neugut A.I., Santella R.M., Gammon M.D. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and survival among women with breast cancer. *Environ. Res.* 2009, 109(3), 287–291.
7. Gaikwad N.W., Yang L., Pruthi S., Ingle J.N., Sandhu N., Rogan E.G., Cavalieri E.L. Urine biomarkers of risk in the molecular etiology of breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2009, 3, 1–8.

8. Pruthi S., Yang L., Sandhu N.P., Ingle J.N., Beseler C.L., Suman V.J., Cavalieri E.L., Rogan E.G. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts as potential biomarkers for breast cancer risk. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012, 132(1–2), 73–79.
9. 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, 141(6), 1078–1090.
10. 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* 2010, 27(31), 4142–4151.
11. Černožorská 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, 742(1–2), 2–10.
12. Sundaram K., Tsong Y.Y., Hood W., Brinson A. Effect of immunization with estrone-protein conjugate in rhesus monkeys. *Endocrinology* 1973, 93(4), 843–847.
13. Schwartz U., Dyrenfurth I., Khalaf S., VandeWiele 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, 6(3–4), 541–545.
14. 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, 6(3–4), 529–535.
15. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against estrogens. *Nature* 1971, 231(14), 118–119.
16. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костяно М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Влияние антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание этих гормонов в сыворотке крови у здоровых женщин и больных раком молочной железы. *Российский иммунологический журнал* 2017, 11(20), 1, 26–34. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Effect of antibodies to estradiol and progesterone on the concentrations these hormones in serum of healthy women and breast cancer patients. *Russian Journal of Immunology* 2017, 11(20), 1, 26–34.]
17. Charles G.D., Bartles M.J., Zacharewski T.R., Gollapudi B.B., Freshour N.L., Carney E.W. Activity of benzo[a]pyrene and its hydroxylated metabolites in an estrogen receptor-alpha reporter gene assay. *Toxicol. Sci.* 2000, 55(2), 320–326.
18. Hirose T., Morito K., Kizu R., Toriba A., Hayakawa K., Ogawa S., Inoue S., Muramatsu M., Masamune Y. Estrogenic/antiestrogenic activities of benzo[a]pyrene monohydroxy derivatives. *J. Health Sci.* 2001, 47(6), 552–558.
19. Chen Z., Zhang Y., Yang J., Jin M., Wang X.W., Shen Z.Q., Qiu Z., Zhao G., Wang J., Li J.W. Estrogen promotes benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenesis through oxidative stress damage and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway in female mice. *Cancer. Lett.* 2011, 308(1), 14–22.
20. Lin S., Lin C.J., Hsieh D.P., Li L.A. ER α phenotype, estrogen level, and benzo[a]pyrene exposure modulate tumor growth and metabolism of lung adenocarcinoma cells. *Lung Cancer* 2011, 75(3), 285–292.
21. Bennion B.J., Cosman M., Lightstone F.C., Knize M.G., Montgomery J.L., Bennett L.M., Felton J.S., Kulp K.S. PhIP carcinogenicity in breast cancer: computational and experimental evidence for competitive interactions with human estrogen receptor. *Chem. Res. Toxicol.* 2005, 18(10), 1528–1536.
22. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костяно М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. *Российский иммунологический журнал* 2011, 5(14), 1, 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., Kost'anko M.V. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. *Russian Journal of Immunology* 2011, 5(14), 1, 39–44.]
23. 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 ER α action in breast cancer. *Nature* 2015, 523(7560), 313–317.
24. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов и антигестагенов в регуляции пролиферативной активности клеток рака молочной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2005, 3, 3–11. [Fedotcheva T.A., Shimanovsky N.L. Role of gestagens and antigestagens in the regulation of proliferate activity of breast cancer cells. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry* 2005, 3, 3–11.]

COMBINATION EFFECTS OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE ONTO CONCENTRATIONS OF FEMALE SEX HORMONES IN BLOOD SERUM OF THE BREAST CANCER PATIENTS

A. N. Glushkov^{1, 2*}, E. G. Polenok¹, M. V. Kostyanko², A. I. Rogozin¹,
A. V. Antonov³, N. E. Verzhbitskaya⁴

E-mail: ihe@list.ru

¹The Federal Research Center of Coal and Coal chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

³Regional clinical oncology hospital, Kemerovo, Russia

⁴Pathologoanatomic bureaus, Kemerovo, Russian Federation

Received: 13.10.2017. **Accepted:** 25.12.2017

Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg) as well as concentrations of Es and Pg were studied in the blood serum of 346 non-smoking breast cancer patients in post menopause. There were no any associations between IgA-Bp and hormones concentration. The high levels of Es and Pg were found when IgA-Es and IgA-Pg were increased correspondingly ($p=0,02$ and $p=0,002$). The high concentrations of Es and Pg as well as high ratio of Pg/Es were revealed when ratio IgA-Bp/IgA-Es were high ($p=0,003$; $p=0,003$ and $p=0,0002$ correspondingly). So IgA-Bp modulated the effects of IgA-Es onto concentrations of Es and Pg as well as hormonal balance in breast cancer patients. There were no any associations between the revealed immune-endocrine effects with the tumor stages, metastases and Es/Pg receptors.

Key words: breast cancer, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone

Authors:

Glushkov A.N.,  MD, Professor, Director of Institute of Human Ecology of FRC CCC SB RAS, Kemerovo, Russia. 650065 Kemerovo, avenue Leningradsky, 10. Tel/Fax: (3842) 57–50–79. **E-mail:** ihe@list.ru;

Polenok E.G., PhD (Candidate of Pharmacy), Chief of Immunochemistry Laboratory of Institute of Human Ecology of FRC CCC SB RAS, Kemerovo, Russia;

Kostyanko M.V., Leading Engineer of the Department of Organic Chemistry of Faculty of Chemistry of Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;

Rogozin A.I., Postgraduate of Institute of Human Ecology of FRC CCC SB RAS, Kemerovo, Russia;

Antonov A.V., Chief of Mammology Department of Regional Clinical Oncology Hospital, Kemerovo, Russia;

Verzhbitskaja N.E., PhD (Candidate of Medicine), Chief of Pathologoanatomic Department of Pathologoanatomic Bureaus, Kemerovo, Russia.