

УДК 616-097.3:613.62

Поленок Е.Г.¹, Мун С.А.¹, Гордеева Л.А.¹, Глушков А.А.², Костянко М.В.³, Вафин И.А.⁴**ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ БЕНЗО[А]ПИРЕНА У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНЫХ ШАХТ И ТЕПЛОЭЛЕКТРОСТАНЦИЙ**¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты» СО РАН, Ленинградский пр-т, 10, Кемерово, Россия, 650065;²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Институт медицины и психологии, ул. Пирогова, 1, Новосибирск, Россия, 630090;³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Красная ул., 6, Кемерово, Россия, 650000;⁴ГКУЗ «Кемеровский областной центр крови», пр-т Октябрьский, 22, Кемерово, Россия, 650066

Введение. Угольная пыль и продукты сжигания угля содержат большое количество канцерогенных веществ (в частности бензо[а]пирен), которые по-разному воздействуют на работников угольных шахт и угольных теплоэлектростанций. Следовательно, и специфические иммунные реакции на бензо[а]пирен у этих категорий рабочих могут иметь свои характерные особенности.

Цель исследования — выявить особенности образования антител (АТ), специфичных к бензо[а]пирену, у работников угольных шахт и теплоэнергетиков.

Материалы и методы. Исследованы АТ классов А и G против бензо[а]пирена (IgA-Bp и IgG-Bp) в сыворотке крови у 705 мужчин: 213 доноров Кемеровского центра крови (1 группа, контроль); 293 шахтеров (2 группа) и 199 теплоэнергетиков (3 группа) с помощью иммуноферментного анализа, при использовании конъюгата Bp с бычьим сывороточным альбумином в качестве адсорбированного антигена.

Результаты. Уровни IgA-Bp у шахтеров (Me=2,7) не отличались от таковых в контрольной группе (Me=2,9), а у теплоэнергетиков (Me=3,7) статистически значимо превышали таковые у здоровых мужчин и у шахтеров ($p < 0,0001$). Уровни IgG-Bp у шахтеров (Me=5,0) оказались ниже, чем в контрольной группе (Me=6,4; $p = 0,005$). Содержание IgG-Bp у теплоэнергетиков (Me=7,4) превышало показатели здоровых доноров и шахтеров ($p < 0,0001$). Непроизводственные факторы (возраст и курение) не влияли на специфические иммунные реакции против Bp у шахтеров и теплоэнергетиков.

Выводы: Специфические иммунные реакции на Bp у шахтеров и теплоэнергетиков имеют присущие им особенности: для шахтеров характерно снижение уровней сывороточных АТ класса А к Bp; для теплоэнергетиков характерно повышение уровней сывороточных АТ класса G к Bp. Эти особенности обусловлены только принадлежностью к указанным профессиям и не зависят от таких факторов, как возраст, курение и стаж работы во вредном производстве. Целесообразно исследовать особенности специфических иммунных реакций на Bp у работников угольных шахт и теплоэлектростанций при возникновении злокачественных опухолей для оценки индивидуальных онкорисков.

Ключевые слова: антитела; бензо[а]пирен; работники угольных шахт и теплоэлектростанций

Для цитирования: Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Глушков А.А., Костянко М.В., Вафин И.А. Особенности образования антител против бензо[а]пирена у работников угольных шахт и теплоэлектростанций. *Мед. труда и пром. экол.* 2019. 1: 9–14. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-9-14>

Для корреспонденции: Мун Стелла Андреевна, ст. науч. сотр. лаб. иммуногенетики Института экологии человека ФГБНУ «ФИЦ УУХ» СО РАН, канд. мед. наук. E-mail: ihe@list.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №16-15-00034.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Yelena G. Polenok¹, Stella A. Mun¹, Lyudmila A. Gordeeva¹, Anton A. Glushkov², Mikhail V. Kostyanko³, Ilgiz A. Vafin⁴
FEATURES OF ANTIBODIES AGAINST BENZO[A]PYRENE FORMATION IN WORKERS OF COAL MINES AND THERMAL POWER PLANTS

¹Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, 10, Leningradsky Ave., Kemerovo, Russia, 650065;

²Novosibirsk State University, 1, Pirogova str., Novosibirsk, Russia, 630090;

³Kemerovo State University, 6, Krasnaya str., Kemerovo, Russia, 650000;

⁴Kemerovo regional blood Center, 22, Oktyabr'sky Ave., Kemerovo, Russia, 650066

Introduction. Coal dust and coal firing products contain large amounts of carcinogenic chemicals (specifically benz[a]pyrene) that are different in influence on workers of coal mines and thermal power plants. Specific immune reactions to benz[a]pyrene therefore in these categories of workers can have specific features.

Objective. To reveal features of antibodies specific to benz[a]pyrene formation in workers of coal mines and thermal power plants.

Materials and methods. The study covered A and G class antibodies against benz[a]pyrene (IgA-Bp and IgG-Bp) in serum of 705 males: 213 donors of Kemerovo blood transfusion center (group 1, reference); 293 miners (group 2) and 199 thermal power plant workers (group 3). Benz[a]pyrene conjugate with bovine serum albumin as an adsorbed antigen was subjected to immune-enzyme assay.

Results. IgA-Bp levels in the miners (Me = 2.7) did not differ from those in the reference group (Me = 2.9), but in the thermal power plant workers (Me = 3.7) were reliably higher than those in healthy men and in the miners ($p < 0.0001$). Levels of IgG-Bp in the miners (Me = 5.0) appeared to be lower than those in the reference group (Me = 6.4; $p = 0.05$).

IgG-Bb level in the thermal power plant workers (Me = 7.4) exceeded the parameters in the healthy donors and the miners ($p < 0.0001$). Non-industrial factors (age and smoking) appeared to have no influence on specific immune reactions against benz[a]pyrene in the miners and the thermal power plant workers.

Conclusions. Specific immune reactions against benz[a]pyrene in the miners and the thermal power plant workers are characterized by peculiarities: the miners demonstrate lower levels of class A serum antibodies to benz[a]pyrene; the thermal power plant workers present increased serum levels of class G antibodies to benz[a]pyrene. These peculiarities result from only the occupational features, but do not depend on such factors as age, smoking and length of service at hazardous production. It is expedient to study specific immune reactions to benz[a]pyrene in workers of coal mines and thermal power plants, to evaluate individual oncologic risk and if malignancies occur.

Key words: antibodies; benz[a]pyrene; workers of coal mines and thermal power plants

For citation: Polenok Ye.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Glushkov A.A., Kostyanko M.V., Vafin I.A. Features of antibodies against benzo[a]pyrene formation in workers of coal mines and thermal power plants. *Med. truda i prom. ekol.* 2019. 1: 9–14. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-9-14>

For correspondence: Stella A. Mun, Senior Researcher of Immune Genetics Laboratory in Human Ecology Institute, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Cand. Med. Sci. E-mail: ihe@list.ru

Sponsorship: The study had sponsorship by grant RNF N16-15-00034.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Введение. Известно, что иммунизация животных против химических канцерогенов приводит к образованию специфических АТ. При этом секреторные АТ связывают канцерогены окружающей среды, препятствуют их проникновению в эпителий бронхов и желудочно-кишечного тракта и способствуют их экскреции из организма [1–3], в то время как сывороточные АТ способны увеличивать содержание канцерогенов во внутренних органах [4]. Эксперименты *in vitro* подтверждают эти результаты. Моноклональные АТ, имитирующие «секреторные», препятствуют проникновению канцерогенов в монослой эпителиальных клеток и угнетают образование генотоксических метаболитов, в то время как АТ, имитирующие «сывороточные», стимулируют эти процессы [5,6].

Индукторами синтеза АТ против химических канцерогенов в естественных условиях у человека являются аддукты канцерогенов с макромолекулами организма — ДНК и белками [7,8]. Были обнаружены слабые ассоциации сывороточных АТ, специфичных к ДНК аддуктам бензо[а]пирен-диолэпоксида, с бытовым и профессиональным воздействием бензо[а]пирена (Вр) у курильщиков табака [9,10], у полицейских-уличных регулировщиков и у работников алюминиевой промышленности [11], у пациентов с обструктивной болезнью легких и раком легкого [12]. Аналогичные взаимосвязи не были выявлены у рабочих-коксохимиков [13,14]. Высокие уровни АТ к Вр были обнаружены у больных раком легкого по сравнению со здоровыми мужчинами [15].

Уголь и продукты его сжигания содержат большое количество канцерогенных факторов, в том числе Вр [16]. Очевидно, что Вр в угольной пыли и в летучих продуктах его сжигания по-разному воздействует на работников угольных шахт и угольных теплоэлектростанций. Можно предположить, что специфические иммунные реакции на Вр у этих категорий промышленных рабочих могут иметь свои характерные особенности.

Цель исследования — изучить особенности образования АТ, специфичных к Вр, у работников угольных шахт и теплоэлектростанций.

Материалы и методы. В обследовании приняли участие 705 мужчин. В первую исследуемую группу были включены 199 рабочих основных цехов Кемеровской ГРЭС и Ново-Кемеровской ТЭЦ, средний возраст мужчин — 50,6±7,7 года. Среди них было 93 (47%) курящих и 106 (53%) некурящих. Стаж работы в теплоэнергетике — не менее 10 лет (11–49 лет). Во вторую исследуемую группу были включены 293 мужчины — работники угольных шахт

Кемеровской области (Первомайской и Березовской), средний возраст — 48,3±9,1 года. Стаж работы в угольной отрасли — не менее 10 лет (11–43 года). Среди них было 145 (49%) курящих и 147 (51%) некурящих. В группу сравнения были включены 213 условно здоровых мужчин Кемеровского центра крови, не работающих в угольной отрасли и теплоэнергетике, средний возраст которых составлял 48,8±6,4 года. Среди них было 87 (41%) курящих и 126 (59%) некурящих.

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.

Иммуноанализ АТ к Вр (IgA-Вр, IgG-Вр) проводился с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, подробная методика описана в работе [17]. В качестве антигена на полистирольные иммунологические планшеты был иммобилизован конъюгат Вр с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Иммунологические планшеты сенсibilizировались конъюгатом Вр-BSA в концентрации 2 мкг/мл в течение ночи при комнатной температуре. Образцы сыворотки крови в разведении 1:20 для определения АТ класса А и 1:100 для определения АТ класса G вносились по 100 мкл в лунки планшета в дублях, инкубировались 1 ч. при 37 °С на шейкере. Связавшиеся АТ выявлялись с помощью козыих АТ против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение конъюгата 1:10000, инкубировались 1 ч. при 37 °С на шейкере. Регистрация адсорбированных на планшете АТ проводилась с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМВ, США), на фотометре (Пикон, Россия) при длине волны 450 нм. Уровни АТ выражались в относительных единицах и вычислялись по формуле:

$$\text{IgA(G)-Вр} = (\text{OD}_{\text{Вр-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}}, \quad (1)$$

где $\text{OD}_{\text{Вр-BSA}}$ — связывание АТ с конъюгатом Вр-BSA; OD_{BSA} — фоновое связывание с BSA.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Ненормальный характер распределения количественных показателей определен с помощью критерия Шапиро-Уилка, и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявились с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок

и непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. При расчете критерия χ^2 исследуемые показатели группировались в четырехпольную таблицу (d.f.=1). За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ [18]. Сила ассоциации АТ оценивалась с помощью величины отношения шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости, полученными на основе логистического регрессионного анализа. Для оценки взаимосвязей между уровнями специфичных АТ и различными факторами (возраст, курение, стаж работы на вредном производстве) использовалась ранговая корреляция по Спирмену.

Результаты и обсуждение. Сопоставление уровней исследуемых АТ, специфичных к Вр, в сравниваемых группах выявило данные, представленные в табл. 1.

Медиана уровней IgA-Bp у шахтеров (2,7) не отличалась значимо от таковой в контрольной группе (Me=2,9). Содержание IgA-Bp в сыворотке крови теплоэнергетиков (Me=3,7) статистически значимо превышало показатели в контрольной группе и у шахтеров ($p < 0,0001$).

Медиана уровней IgG-Bp у шахтеров (Me=5,0) оказалась ниже, чем в контрольной группе (Me=6,4). Содержание IgG-Bp в сыворотке крови теплоэнергетиков (Me=7,4) статистически значимо превышало показатели в контрольной группе и у шахтеров ($p < 0,0001$).

Для подтверждения полученных результатов рассчитались пограничные значения уровней исследуемых АТ, по которым различия между контрольной и исследуемыми группами были наиболее значительными (cut-off), с помощью ROC-анализа. С помощью критерия Пирсона (χ^2) была определена статистическая значимость между сравниваемыми группами и рассчитано отношение шансов

Таблица 1

Медианы уровней АТ классов А и G, специфичных к бензо[а]пирену (IgA-Bp и IgG-Bp), в сыворотке крови здоровых доноров центра крови (контроль), работников угольных шахт и теплоэлектростанций
Median levels of A and G class antibodies specific to benz[a]pyrene (IgA-Bp and IgG-Bp) in serum of healthy donors of blood transfusion center (reference), workers of coal mines and thermal power plants

Группа	n	IgA-Bp	IgG-Bp
		Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ – Q ₇₅)
Контроль	213	2,9 (1,9–4,1)	6,4 (3,6–9,7)
Шахтеры	293	2,7 (1,7–4,1)	5,0 (3,2–8,0)
Теплоэнергетики	199	3,7 (2,5–5,7)	7,4 (4,8–12,3)
p^{1-2}		0,56	0,005
p^{1-3}		<0,0001	<0,0001
p^{2-3}		<0,0001	<0,0001

Таблица 2

Число (n) и частота случаев (%) с низкими (\leq) и высокими ($>$) уровнями АТ классов А и G, специфичных к бензо[а]пирену (IgA-Bp и IgG-Bp), в сыворотке крови здоровых доноров Центра крови (контроль), работников угольных шахт и теплоэлектростанций

Number (n) and incidence (%) of cases with low (\leq) and high ($>$) levels of A and G class antibodies specific to benz[a]pyrene (IgA-Bp and IgG-Bp) in serum of healthy donors of blood transfusion center (reference), workers of coal mines and thermal power plants

АТ	Шахтеры (n=293), n/%	Контроль (n=213), n/%	χ^2 (p)	OR (95% CI)
1.1. IgA-Bp ≤ 3	162/55,3	112/52,6	0,3 (0,61)	-
> 3	131/44,7	101/47,4		-
1.2. IgG-Bp ≤ 7	199/67,9	117/54,9	8,3 (0,004)	1,7 (1,2–2,5)
> 7	94/32,1	96/45,1		0,6 (0,4–0,8)
	Теплоэнергетики (n=199)	Контроль (n=213)	χ^2 (p)	OR (95% CI)
2.1. IgA-Bp ≤ 3	70/35,2	112/52,6	11,9 (0,0005)	0,5 (0,3–0,7)
> 3	129/64,8	101/47,4		2,0 (1,4–3,0)
2.2. IgG-Bp ≤ 7	90/45,2	117/54,9	3,5 (0,06)	
> 7	109/54,8	96/45,1		
	Теплоэнергетики (n=199)	Шахтеры (n=293)	χ^2 (p)	OR (95% CI)
3.1. IgA-Bp ≤ 3	70/35,2	162/55,3	18,4 (<0,0001)	0,4 (0,3–0,6)
> 3	129/64,8	131/44,7		2,3 (1,6–3,03)
3.2. IgG-Bp ≤ 7	90/45,2	199/67,9	24,3 (<0,0001)	0,4 (0,3–0,6)
> 7	109/54,8	94/32,1		2,6 (1,8–3,7)

Примечание: OR — отношение шансов слабого и сильного образования АТ к Вр (с низким и высоким уровнями) в профессиональных группах по сравнению с контролем

Note: OR — ratio of chances for weak and strong production of antibodies to Bp (with low and high levels) in occupational groups vs. the reference group

Таблица 3

Отношения шансов (OR) высокого содержания АТ к бензо[а]пирену (IgA-Bp и IgG-Bp) в профессиональных группах по сравнению с контролем и между собой с учетом факторов возраста и курения (log-регрессия)
Ratio of chances (OR) for high level of antibodies to benz[a]pyrene (IgA-Bp and IgG-Bp) in occupational groups vs. the reference group, and between the groups, with consideration of age and smoking factors (log-regression)

Профессиональная группа, АТa	OR (95% CI) без учета возраста и курения	OR (95% CI) без учета возраста	OR (95% CI) без учета курения	OR (95% CI) с учетом возраста и курения
Шахтеры (контроль)				
1.1 IgA-Bp >3	–	–	–	–
1.2 IgG-Bp >7	0,6 (0,4–0,8); p=0,003	0,6 (0,4–0,8); p=0,004	0,6 (0,4–0,8); p=0,003	0,6 (0,4–0,8); p=0,003
Теплоэнергетики (контроль)				
2.1 IgA-Bp >3	2,0 (1,4–3,0); p=0,0005	2,0 (1,3–2,9); p=0,0007	2,0 (1,4–3,0); p=0,0006	1,9 (1,3–2,9); p=0,0009
2.2 IgG-Bp >7	–	–	–	–
Теплоэнергетики (шахтеры)				
3.1 IgA-Bp >3	2,3 (1,6–3,3); p<0,0001	2,2 (1,5–3,2); p<0,0001	2,3 (1,6–3,3); p<0,0001	2,2 (1,5–3,2); p<0,0001
3.2 IgG-Bp >7	2,6 (1,8–3,7); p<0,0001	2,5 (1,7–3,7); p<0,0001	2,6 (1,8–3,7); p<0,0001	2,5 (1,7–3,7); p<0,0001

(OR) снижения или повышения уровней исследуемых АТ у шахтеров и теплоэнергетиков по сравнению со здоровыми донорами Центра крови (табл. 2).

Выяснилось, что по частоте случаев с низкими и высокими уровнями IgA-Bp шахтеры не отличаются от контрольной группы (p=0,61). В то же время частота обнаружения высоких уровней IgG-Bp оказалась статистически ниже у шахтеров, чем контроле (32,1% против 45,1%; p=0,004). Отношение шансов повышенного содержания IgG-Bp в сыворотке крови шахтеров по сравнению с контролем оказалось меньше единицы (OR=0,6).

У теплоэнергетиков по сравнению с контролем не обнаружено значимой разницы по частоте низких и высоких уровней IgG-Bp (p=0,06). В то же время высокие уровни IgA-Bp у них выявлялись значимо чаще (64,8%), чем в контроле (47,4%; p=0,0005) и значение OR составляло 2,0.

Выявленные различия каждой из исследуемых профессиональных групп по сравнению с контролем оказались еще более выраженными при сравнении между собой. У теплоэнергетиков, по сравнению с шахтерами, высокие уровни IgA-Bp, и IgG-Bp встречались значительно чаще (p<0,0001; со значениями OR=2,3 и OR=2,6 соответственно).

Результаты расчетов OR высокого содержания АТ к Bp в сравниваемых группах с учетом влияния факторов возраста и курения представлены в табл. 3.

Установлено, что такие непродуцированные факторы, как возраст и курение (по отдельности и в совокупной оценке) не влияют на специфические иммунные реакции на Bp у шахтеров и теплоэнергетиков по сравнению с контрольной группой. Рассчитанные значения OR без учета этих факторов (OR=0,6 для IgG-Bp>7 у шахтеров и OR=2,0 для IgA-Bp у теплоэнергетиков) не отличались от таковых, рассчитанных с учетом возраста и курения с помощью метода log-регрессии. Также возраст и курение не влияли на шансы повышения уровней IgA-Bp (OR=2,2) и IgG-Bp (OR=2,5) у теплоэнергетиков по сравнению с шахтерами.

Корреляционный анализ показал отсутствие каких-либо взаимосвязей между стажем работы в угольных шахтах и на тепловых электростанциях с одной стороны и уровнями исследуемых АТ к Bp в сыворотке крови у работников — с другой.

Таким образом, выявленные особенности специфических иммунных реакций на Bp у шахтеров и теплоэнергетиков обусловлены спецификой условий труда и не зависят от таких факторов, как возраст, курение и производственный стаж. Остается открытым вопрос об участии исследуемых АТ в возникновении злокачественных опухолей под воздействием производственных факторов при добыче и сжигании угля, тем более что результаты популяционных исследований онкологической заболеваемости среди рабочих указанных производств противоречивы. Только в отдельных работах удавалось выявить повышенные риски возникновения раков легкого, мочевого пузыря и лейкемии [19–24].

Вместе с тем, большинство авторов считают необходимым продолжать поиски доказательств влияния производственных факторов на возникновение злокачественных опухолей у работников угольных шахт и тепловых электростанций. В этой связи целесообразно оценить возможность иммуноанализа АТ, специфичных к Bp, в определении индивидуальных онкологических рисков в этих профессиональных группах.

Выводы:

1. Специфические иммунные реакции на Bp у шахтеров и теплоэнергетиков имеют присущие им характерные особенности: для шахтеров характерно снижение уровней сывороточных АТ класса А к Bp; для теплоэнергетиков характерно повышение уровней сывороточных АТ класса G к Bp.

2. Полученные особенности обусловлены принадлежностью только к указанным профессиям и не зависят от таких факторов, как возраст, курение и стаж работы во вредном производстве.

3. Целесообразно исследовать особенности специфических иммунных реакций на Bp у работников угольных шахт и тепловых электростанций при возникновении злокачественных опухолей для оценки индивидуальных онкорисков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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; 61(5): 1347–9. [DOI 10.1093/jnci/61.5.1347].

2. Silbart L.K., Keren D.F. Reduction of intestinal carcinogen absorption by carcinogen-specific immunity. *Science*. 1989; 243 (4897): 1462–4. [DOI 10.1126/science.2928780].
3. Rasmussen M.V., Silbart L.K. Peroral administration of specific antibody enhances carcinogen excretion. *J. Immunother.* 1998; 21(6): 418–26.
4. 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; 27(31): 4142–4151. [DOI 10.1016/j.vaccine.2009.04.052].
5. De Buck S.S., Muller C.P. Immunopropylactic approaches against chemical carcinogenesis. *Vaccine*. 2005; 23(17–18): 2403–06. [DOI 10.1016/j.vaccine.2005.01.020].
6. 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; 1, 127(3): 513–20. [DOI 10.1002/ijc.25073].
7. Boysen G., Hecht S.S. Analysis of DNA and protein adducts of benzo[a]pyrene in human tissues using structure-specific methods. *Mutat. Res.* 2003; 543(1): 17–30. [DOI 10.1016/S1383–5742(02)00068–6].
8. Vineis P., Perera F. Molecular epidemiology and biomarkers in etiologic cancer research: the new in light of the old. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16(10): 1954–65. [DOI 10.1158/1055–9965.EPI-07–0457].
9. Lerà N., Retruzzelli S., Celi A., Puntoni R., Fornai E., Säwe U. et al. Presence and persistence of serum anti-benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adduct antibodies in smokers: effects of smoking reduction and cessation. *Int. J. Cancer*. 1997; 70(2): 145–9. [DOI 10.1002/(SICI)1097–0215(19970117)70:2<145::AID-IJCI>3.0.CO;2-X].
10. Petruzzelli S., Celi A., Pulerà N., Baliva F., Viegi G., Carrozzi L. et al. Serum antibodies to benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in the general population: effects of air pollution, tobacco smoking, and family history of lung diseases. *Cancer Res.* 1998; 58(18): 4122–6.
11. Galati R., Zijno A., Crebelli R., Falasca G., Tomei F., Iecher F. et al. Defection of antibodies to benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in sera from individuals exposed to low doses of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2001; 20(3): 359–64.
12. Pauk N., Klimesova S., Kara J., Topinka J., Labaj J. The relevance of monitoring of antibodies against polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) and PAH-DNA adducts in serum in relation to lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Neoplasma*. 2013; 60(2): 182–7. [DOI 10.4149/neo_2013_024].
13. Harris C.C., Vahakangas K., Newman M.J., Trivers G.E., Shamsuddin A., Sinopoli N. et al. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in peripheral blood lymphocytes and antibodies to the adducts in serum from coke oven workers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985; 82(19): 6672–6.
14. Santella R.M., Perera F.P., Young T.L., Zhang Y.J., Chiamprasert S., Tang D. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA and protein adducts in coal tar patients and controls and their relationship to glutathione S-transferase genotype. *Mutat. Res.* 1995; 334(2): 117–24. [DOI 10.1016/0165–1161(95)90001–2].
15. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянюк 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; 9(18): 343–9.
16. Худoley В.В. *Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия*. НИИ Химии СПбГУ, Санкт-Петербург; 1990.
17. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И. и др. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. *Российский иммунологический журнал*. 2011; 5(14): 39–44.
18. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J. Intern. Med.* 2013; 4(2): 627–35.
19. Attfield M.D., Kuempel E.D. Mortality among U.S. underground coal miners: a 23-year follow-up. *Am J. Ind. Med.* 2008; 51(4): 231–45. [DOI 10.1002/ajim.20560].
20. Hosgood HD III, Chapman RS, Wei H, He X, Tian L, Liu LZ et al. Coal mining is associated with lung cancer risk in Xuanwei, China. *Am J Ind Med.* 2012; 55(1): 5–10. [DOI 10.1002/ajim.21014].
21. Jenkins W.D., Christian W.J., Mueller G., Robbins K.T. Population cancer risks associated with coal mining: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(8): e71312. [DOI 10.1371/journal.pone.0071312].
22. Laney A.S., Weissman D.N. Respiratory diseases caused by coal mine dust. *J. Occup. Environ. Med.* 2014; 10: 18–22. [DOI 10.1097/JOM.0000000000000260].
23. Taeger D., Pesch B., Kendzia B., Behrens T., Jöckel K.H., Dahmann D. et al. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case — control studies. *Scand. J. Work Environ Health*. 2015; 41(5): 467–77. [DOI 10.5271/sjweh.3513].
24. Collarile P., Bidoli E., Barbone F., Zanier L., Del Zotto S., Fuser S. et al. Residence in Proximity of a Coal-Oil-Fired Thermal Power Plant and Risk of Lung and Bladder Cancer in North-Eastern Italy. A Population-Based Study: 1995–2009. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14(8). pii: E860. [DOI 10.3390/ijerph14080860].

REFERENCES

1. 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; 61(5): 1347–9. [DOI 10.1093/jnci/61.5.1347].
2. Silbart L.K., Keren D.F. Reduction of intestinal carcinogen absorption by carcinogen-specific immunity. *Science*. 1989; 243 (4897): 1462–4. [DOI 10.1126/science.2928780].
3. Rasmussen M.V., Silbart L.K. Peroral administration of specific antibody enhances carcinogen excretion. *J. Immunother.* 1998; 21(6): 418–26.
4. 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; 27(31): 4142–51. [DOI 10.1016/j.vaccine.2009.04.052].
5. De Buck S.S., Muller C.P. Immunopropylactic approaches against chemical carcinogenesis. *Vaccine*. 2005; 23(17–18): 2403–2406. [DOI 10.1016/j.vaccine.2005.01.020].
6. 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; 1, 127(3): 513–20. [DOI 10.1002/ijc.25073].
7. Boysen G., Hecht S.S. Analysis of DNA and protein adducts of benzo[a]pyrene in human tissues using structure-specific methods. *Mutat. Res.* 2003; 543(1): 17–30. [DOI 10.1016/S1383–5742(02)00068–6].
8. Vineis P., Perera F. Molecular epidemiology and biomarkers in etiologic cancer research: the new in light of the old. *Can-*

- cer *Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16(10): 1954–65. [DOI 10.1158/1055-9965.EPI-07-0457].
9. Lerà N., Retruzzelli S., Celi A., Puntoni R., Fornai E., Säwe U. et al. Presence and persistence of serum anti-benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adduct antibodies in smokers: effects of smoking reduction and cessation. *Int. J. Cancer.* 1997; 70(2): 145–9. [DOI 10.1002/(SICI)1097-0215(19970117)70:2<145::AID-IJC1>3.0.CO;2-X].
10. Petruzzelli S., Celi A., Pulerà N., Baliva F., Viegi G., Carrozzini L. et al. Serum antibodies to benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in the general population: effects of air pollution, tobacco smoking, and family history of lung diseases. *Cancer Res.* 1998; 58(18): 4122–6.
11. Galati R., Zijno A., Crebelli R., Falasca G., Tomei F., Iecher F. et al. Defection of antibodies to benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in sera from individuals exposed to low doses of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2001; 20(3): 359–64.
12. Pauk N., Klimesova S., Kara J., Topinka J., Labaj J. The relevance of monitoring of antibodies against polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) and PAH-DNA adducts in serum in relation to lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Neoplasma.* 2013; 60(2): 182–7. [DOI 10.4149/neo_2013_024].
13. Harris C.C., Vahakangas K., Newman M.J., Trivers G.E., Shamsuddin A., Sinopoli N. et al. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in peripheral blood lymphocytes and antibodies to the adducts in serum from coke oven workers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82(19): 6672–6.
14. Santella R.M., Perera F.P., Young T.L., Zhang Y.J., Chiamprasert S., Tang D. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA and protein adducts in coal tar patients and controls and their relationship to glutathione S-transferase genotype. *Mutat. Res.* 1995; 334(2): 117–24. [DOI 10.1016/0165-1161(95)90001-2].
15. 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. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal.* 2015; 9(18): 343–9 (in Russian).
16. Hudolej V.V. Carcinogens: characteristics, patterns, mechanisms of action. NII Himii SPbGU, St. Petersburg; 1990 (in Russian).
17. Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko YA.A., Bakanova M.L., Minina V.I. et al. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of the coal processing enterprise. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal.* 2011; 5(14): 39–44 (in Russian).
18. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J. Intern. Med.* 2013; 4(2): 627–35.
19. Attfield M.D., Kuempel E.D. Mortality among U.S. underground coal miners: a 23-year follow-up. *Am J. Ind. Med.* 2008; 51(4): 231–45. [DOI 10.1002/ajim.20560].
20. Hosgood HD III, Chapman RS, Wei H, He X, Tian L, Liu LZ et al. Coal mining is associated with lung cancer risk in Xuanwei, China. *Am J Ind Med.* 2012; 55(1): 5–10. [DOI 10.1002/ajim.21014].
21. Jenkins W.D., Christian W.J., Mueller G., Robbins K.T. Population cancer risks associated with coal mining: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(8): e71312. [DOI 10.1371/journal.pone.0071312].
22. Laney A.S., Weissman D.N. Respiratory diseases caused by coal mine dust. *J. Occup. Environ. Med.* 2014; 10: 18–22. [DOI 10.1097/JOM.0000000000000260].
23. Taeger D., Pesch B., Kendzia B., Behrens T., Jöckel K.H., Dahmann D. et al. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case — control studies. *Scand. J. Work Environ Health.* 2015; 41(5): 467–77. [DOI 10.5271/sjweh.3513].
24. Collarile P., Bidoli E., Barbone F., Zanier L., Del Zotto S., Fuser S. et al. Residence in Proximity of a Coal-Oil-Fired Thermal Power Plant and Risk of Lung and Bladder Cancer in North-Eastern Italy. A Population-Based Study: 1995–2009. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2017; 14(8). pii: E860. [DOI 10.3390/ijerph14080860].

Дата поступления 04.12.2017

Дата принятия к печати 07.09.2018

Дата публикации 18.01.2019