

СОВМЕСТНОЕ ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ НА СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Глушков А.Н.¹, Красильникова К.С.¹, Поленок Е.Г.¹, Костянко М.В.², Оленникова Р.В.³, Нерсисян С.Л.³

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

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

³ ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Резюме. В экспериментах на животных показано, что антитела против химических генотоксикантов окружающей среды и эндогенных стероидных гормонов способны модулировать содержание этих соединений в сыворотке крови и их биологические эффекты. Однако роль таких антител в тератогенезе у человека остается малоизученной. В частности, неизвестно их влияние на концентрации женских половых гормонов в сыворотке крови беременных женщин с врожденными пороками развития плода. Цель исследования – выявить возможные ассоциации антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (Вр, Es, Pг) с врожденными пороками развития плода и их влияние на содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови беременных женщин при физиологической беременности и при врожденных пороках развития плода. Обследованы 182 женщины с физиологической беременностью и 101 женщина с врожденными пороками развития плода. Исследование антител к Вр, Es, Pг выполняли с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием конъюгатов с бычьим сывороточным альбумином в качестве антигенов. Концентрацию Es и Pг в сыворотке определяли с помощью коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа («Иммунотех», Москва). В обеих сравниваемых группах были обнаружены прямые корреляционные связи между уровнями антител классов А и G к Es и Pг с одной стороны и антител к Вр с другой стороны. Частота случаев с высокими и низкими уровнями антител к Вр, Es и Pг оказалась одинаковой у женщин обеих групп. В то же время высокие значения соотношений IgA-Вр/IgA-Es и IgA-Вр/IgA-Pг у женщин с врожденными пороками развития плода встречались значительно чаще, чем при физиологической беременности. При этом показатели отношения шансов (OR) составляли от 2,2 (p = 0,01) до 6,8 (p < 0,0001). Выявлены положительные корреляционные связи между соотношениями концентраций гормонов Pг/Es с одной стороны и соотношениями уровней IgA-Вр/IgA-Es и IgA-Вр/IgA-Pг у женщин с врожденными пороками развития плода ($r_s = 0,62$, p < 0,0001 и $r_s = 0,77$, p < 0,0001) с другой. Соотношение гормонов Pг/Es коррелировало с соотношениями уровней IgG-Вр/IgG-Es

Адрес для переписки:

Красильникова Ксения Сергеевна
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»
650065, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10.
Тел.: 8 (960) 913-99-96.
E-mail: krasilnikovaks@mail.ru

Address for correspondence:

Krasilnikova Kseniya S.
Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences
650065, Russian Federation, Kemerovo, Leningradsky ave, 10.
Phone: 7 (960) 913-99-96.
E-mail: krasilnikovaks@mail.ru

Образец цитирования:

А.Н. Глушков, К.С. Красильникова, Е.Г. Поленок, М.В. Костянко, Р.В. Оленникова, С.Л. Нерсисян «Совместное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на содержание половых гормонов в сыворотке крови беременных женщин с пороками развития плода» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 647-656.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-647-656

© Глушков А.Н. и соавт., 2018

For citation:

A.N. Glushkov, K.S. Krasilnikova, E.G. Polenok, M.V. Kostyanko, R.V. Olennikova, S.L. Nersesyan "Combined effect of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone upon sex hormone concentrations in blood serum of pregnant women with congenital malformations of fetus", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 647-656.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-647-656

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-647-656

и IgG-Bp/IgG-Pg у женщин с врожденными пороками развития плода ($r_s = 0,46$, $p = 0,002$ и $r_s = 0,5$, $p < 0,0009$), но не с физиологической беременностью. Впервые выявлены ассоциации антител против экзогенных генотоксикантов и против стероидных гормонов с врожденными патологиями развития плода, а также их совместное влияние на содержание Es и Pg в сыворотке крови беременных женщин.

Ключевые слова: врожденные пороки развития плода, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон

COMBINED EFFECT OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE UPON SEX HORMONE CONCENTRATIONS IN BLOOD SERUM OF PREGNANT WOMEN WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF FETUS

Glushkov A.N.^a, Krasilnikova K.S.^a, Polenok E.G.^a, Kostyanko M.V.^b, Olennikova R.V.^c, Nersesyan S.L.^c

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

^b Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

^c Kemerovo S. Belyaev Regional Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Specific antibodies against environmental chemical gene toxicants and endogenous steroid hormones are shown to modulate concentrations of these compounds in blood serum and their biological effects in experimental models. However, probable hazards of such antibodies in human teratogenesis are still unknown. In particular, potential correlations between specific serum antibodies, sex hormone levels in pregnant women, and congenital malformations in newborns are not clear. The aim of this study was to identify possible associations between occurrence of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (Bp, Es and Pg, respectively), and congenital malformations, and effects of these antibodies upon Es and Pg concentrations in blood serum of pregnant women. We have included into the study 182 women with normal pregnancy and 101 females with congenital malformations of fetus. A non-competitive solid phase immunoassay was performed using Bp, Es and Pg conjugated to bovine serum albumin as antigens. Es and Pg serum concentrations were measured using immunoassay test-systems of "Immunotech" (Moscow). Results: strong positive correlations were revealed between the levels of studied antibodies in the both groups. High IgA-Bp/IgA-Es (> 3) and IgA-Bp/IgA-Pg ratios (> 3) were associated with congenital malformations (OR = 2.2, $p = 0.013$ and OR = 6.8, $p < 0.0001$). Positive correlations were revealed between Pg/Es and IgA-Bp/IgA-Es ($r_s = 0.62$, $p < 0.0001$), and IgA-Bp/IgA-Pg ratios ($r_s = 0.77$, $p < 0.0001$) in cases with inborn malformations. Similar correlations were found for the women who had normal pregnancy ($r_s = 0.4$, $p = 0.0001$, and $r_s = 0.23$, $p = 0.026$, respectively). The Pg/Es proportion correlated with IgG-Bp/IgG-Es ($r_s = 0.46$, $p = 0.002$), and with IgG-Bp/IgG-Pg ratio ($r_s = 0.5$, $p = 0.0009$) in cases of malformations, but not in women with normal pregnancy. Conclusion: we have revealed novel associations between congenital malformations of fetus and ratios of IgA-Bp/IgA-Es, as well as IgA-Bp/IgA-Pg, like as positive correlations between hormonal Pg/Es proportions, and ratios of specific antibodies in pregnant women.

Keywords: congenital malformations, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone

Введение

Участие полициклических ароматических углеводородов окружающей среды, в частности бензо[а]пирена (Bp), в возникновении врожденных пороков развития плода (ВПП) убедительно подтверждается результатами эпидемиологических исследований и наличием аддуктов Bp с ДНК в тканях плаценты и плода, в пуповинной

крови, в крови матери и новорожденного ребенка [14, 17, 19, 24, 25, 26]. Bp как низкомолекулярное соединение не распознается иммунной системой организма. Но в составе крупномолекулярных аддуктов он становится гаптеном и приобретает способность индуцировать синтез специфических антител (АТ). АТ класса G к Bp обнаружены ранее в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью (ФБ) и с

ВППП [2]. Выявлены прямые корреляционные связи уровней этих АТ с АТ к эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg) [3]. У женщин с привычным невынашиванием беременности были выявлены кожная гиперчувствительность к Es и Pg [1] и АТ к Pg в сыворотке крови [13, 18]. С повышенными уровнями АТ к Es и Pg оказались ассоциированными симптомы, связанные с менструальным циклом [12].

С другой стороны, в многочисленных экспериментах показано, что иммунизация животных против половых стероидных гормонов приводит к образованию специфических АТ, значительно повышению в крови концентрации гормонов и изменениям их биологических функций, в том числе связанных с беременностью [5, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 23].

На основании известных клинических и экспериментальных данных предположили, что АТ, специфичные к Es и Pg, способны влиять на содержание этих гормонов в сыворотке крови беременных женщин, а АТ к Вр способны модулировать эти эффекты.

Цель настоящей работы – выявить предполагаемое совместное влияние антител к Вр, Es и Pg на содержание этих гормонов в сыворотке крови женщин при физиологической беременности и беременности с врожденными пороками развития плода.

Материалы и методы

Описание исследуемых групп

Материалом для исследования послужили 283 образца сывороток крови женщин на 13-27 неделях беременности (II триместр). По результатам УЗИ женщины были разделены на 2 группы. 182 женщины имели физиологическую беременность. Средний возраст в группе составил $27,5 \pm 5,2$ лет. 101 женщина вынашивала беременность с ВППП. Преобладали пороки сердечно-сосудистой (23,4%), мочевыделительной (20,6%), центральной нервной (18,3%), костно-мышечной систем (15,8%), а также множественные ВППП (12%). Средний возраст – $26,4 \pm 2,1$ лет. УЗИ (скрининговое на сроке 10-13 и 20-24 недель) проводилось на базах лечебно-профилактических учреждений II и III типов: Городской клинической больницы № 1 г. Кемерово, Городского и Областного перинатальных центров г. Кемерово.

Исследование антител

АТ к Вр, Es и Pg определяли методом неконкурентного ИФА в собственной модификации с использованием конъюгатов Вр, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA) в качестве антигена [4]. В лунки полистирольных иммунологических планшетов вносили по 100 мкл

конъюгата гаптен-BSA в концентрации 2 мкг/мл и инкубировали при температуре 25 °С в течение ночи. Для оценки фонового связывания с белком в отдельные лунки вносили неконъюгированный BSA. Для определения IgA-Вр, IgA-Es и IgA-Pg сыворотку крови разводили 1:20 блокирующим раствором с BSA и вносили на полистероловый планшет в дублях с последующим вычислением среднего значения. Связавшиеся АТ выявляли с помощью кроличьих АТ против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Sigma, Германия). Регистрацию адсорбированных на планшете АТ проводили с помощью субстратного буфера, содержащего 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ, США), на фотометре (Пикон, Россия) при длине волны 450 нм. Аналогичным образом выполняли иммуноанализ IgG к указанным соединениям, разводя сыворотку 1:100.

Уровни АТ, специфичных к Вр и стероидным гормонам, определяли по формуле:

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

где $\text{OD}_{(\text{X-BSA})}$ – значение оптической плотности связывания с конъюгатом Вр-, Es-, Pg-BSA; $\text{OD}_{(\text{BSA})}$ – значение оптической плотности связывания с BSA.

Исследование гормонов

Определение концентрации Es и Pg в сыворотках крови беременных женщин проводилось при помощи коммерческих наборов ИФА («Иммунотех», Москва) согласно инструкции по применению.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. С использованием критерия Шапиро–Уилка был выявлен ненормальный характер распределения выборки, и в дальнейшем оценку статистической значимости различий между группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 с поправкой Йетса для непрерывной вариации. Диагностические границы – пороговый уровень АТ между нормой и патологией – определяли при помощи ROC-анализа [11]. Для определения вероятности возникновения ВППП рассчитывали величину отношения шансов (OR) [22]. Взаимосвязи между уровнями АТ и гормонами выявляли с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Взаимосвязи антител к Вр, Es и Pg у беременных женщин

Между уровнями IgA-Вр с одной стороны и уровнями IgA-Es и IgA-Pg с другой стороны выявлены прямые корреляционные связи в обе-

их сравниваемых группах (табл. 1). При этом у женщин с ВПРП коэффициент a в уравнении линейной регрессии, описывающим зависимость уровней IgA-Pg (y) от уровней IgA-Bp (x), оказался равным 0,39, а у женщин с ФБ $a = 0,65$. Это означает, что возрастание уровней IgA-Bp у женщин с ВПРП сопровождается менее выраженным ростом IgA-Pg, чем у женщин с ФБ.

Аналогичные взаимосвязи выявлены для АТ класса G. При этом возрастание уровней IgG-Es при росте IgG-Bp при ФБ оказалось более выраженным, чем при ВПРП (коэффициенты a в уравнениях регрессии составили, соответственно, 0,94 и 0,38).

Кроме этого, выявлены высокодостоверные взаимосвязи между уровнями АТ одной специфичности, но принадлежащих к разным классам. При этом увеличение уровней IgG-Bp при возрастании уровней IgA-Bp при ВПРП оказалось более выраженным, чем при ФБ (коэффициенты a в уравнениях регрессии составили, соответственно, 0,87 и 0,49)

Ассоциации антител к Bp, Es и Pg с ВПРП

С помощью ROC-анализа рассчитали пограничные значения уровней исследуемых антител и их соотношений, по которым сравниваемые группы имели наибольшие различия (cutt-of). Результаты представлены в таблице 2. Выяснилось, что по удельному весу случаев (%) с низкими и высокими уровнями АТ группы не имели статистически значимых различий.

Значительные различия между группами обнаружены при анализе соотношения уровней исследуемых АТ. Превышение уровней IgA-Bp над уровнями IgA-Es (> 3) у женщин с ВПРП выявлялось чаще, чем при ФБ (22,8% против 11,0%; $p = 0,013$) с возрастанием OR до 2,4. Еще более выраженными ассоциации с ВПРП оказались при анализе соотношения IgA-Bp/IgA-Pg (48,5% и 12,1% соответственно, $p < 0,0001$). Превышению IgA-Bp/IgA-Pg > 3 соответствовало значение OR = 6,8. Удельный вес случаев с IgA-Es/IgA-Pg > 2 у женщин с ВПРП был также значимо выше, чем при ФБ (30,7% против 13,2%, $p = 0,0006$) с возрастанием OR до 2,9.

Повышение уровней IgG-Bp над уровнями IgG-Es в 2 раза и над уровнями IgG-Pg в 3 раза имело место при ВПРП значимо чаще, чем при ФБ с возрастанием OR до 3,5 и 2,2 соответственно. Однако высокие значения соотношения IgG-Es/IgG-Pg оказалось ассоциированным с низким показателем OR (0,4) в отличие от IgA-Es/IgA-Pg (OR = 2,9).

Взаимосвязи антител к Bp, Es и Pg с содержанием Es и Pg в сыворотке крови беременных женщин

В таблицах 3 и 4 приведены результаты регрессионного анализа взаимосвязей содержания Es и Pg, а также их соотношения (Pg/Es) с уровнями исследуемых АТ и их соотношений в сравниваемых группах.

У женщин с ФБ искомые взаимосвязи содержания гормонов с IgA-Bp и IgA-Pg отсутствовали.

ТАБЛИЦА 1. ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЕЙ АНТИТЕЛ КЛАССА А И G К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg И IgG-Bp, IgG-Es, IgG-Pg) У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ФБ) И С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (ВПРП)

TABLE 1. INTERRELATIONS OF LEVELS OF ANTIBODIES OF A CLASS A AND CLASS G TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg AND IgG-Bp, IgG-Es, IgG-Pg) AT WOMEN WITH THE PHYSIOLOGICAL PREGNANCY (PhP) AND WITH THE CONGENITAL MALFORMATIONS OF FETUS (CMF)

x	y	ФБ PhP		ВПРП CMF	
		$r_s; (p)$	$y = a \times x + b$	$r_s; (p)$	$y = a \times x + b$
IgA-Bp	IgA-Es	0,72; (0,001)	$y = 0,85x + 0,2$	0,69; (< 0,0001)	$y = 0,7x - 0,1$
IgA-Bp	IgA-Pg	0,79; (< 0,0001)	$y = 0,65x + 0,3$	0,51; (< 0,0001)	$y = 0,39x + 0,3$
IgA-Es	IgA-Pg	0,84; (0,001)	$y = 0,53x + 0,8$	0,84; (< 0,0001)	$y = 0,6x + 0,2$
IgG-Bp	IgG-Es	0,76; (0,001)	$y = 0,94x + 0,4$	0,74; (< 0,0001)	$y = 0,38x + 0,8$
IgG-Bp	IgG-Pg	0,7; (< 0,0001)	$y = 0,39x + 0,4$	0,75; (< 0,0001)	$y = 0,25x + 0,5$
IgG-Es	IgG-Pg	0,77; (0,001)	$y = 0,42x + 0,3$	0,88; (0,001)	$y = 0,59x + 0,1$
IgA-Bp	IgG-Bp	0,39; (< 0,0001)	$y = 0,49x + 1,1$	0,64; (< 0,0001)	$y = 0,87x + 0,2$
IgA-Es	IgG-Es	0,65; (< 0,0001)	$y = 0,67x + 0,9$	0,77; (< 0,0001)	$y = 0,65x + 0,63$
IgA-Pg	IgG-Pg	0,58; (< 0,0001)	$y = 0,38x + 0,6$	0,77; (< 0,0001)	$y = 0,46x + 0,7$

Примечание. Здесь и далее жирным шрифтом отмечены только статистически достоверные различия между сравниваемыми группами.

Note. Hereinafter the bold print is a statistically reliable differences between the compared groups.

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВО (n) И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС (%) СЛУЧАЕВ С НИЗКИМИ (\leq) И ВЫСОКИМИ ($>$) УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ И СООТНОШЕНИЙ ЭТИХ АНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ФБ) И С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (ВПП), ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВПП (OR)

TABLE 2. QUANTITY (n) AND SPECIFIC WEIGHT (%) OF CASES WITH LOW (\leq) AND HIGH ($>$) LEVELS OF ANTIBODIES TO BENZO[А]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE AND RATIOS OF THESE ANTIBODIES AT WOMEN WITH THE PHYSIOLOGICAL PREGNANCY (PhP) AND WITH THE CONGENITAL MALFORMATIONS OF FETUS (CMF), THE RELATIVE RISK OF EMERGENCE OF CMF (OR)

Антитела и их соотношения Antibodies and their ratios	ФБ PhP n (%)	ВПП CMF n (%)	χ^2 (p)	OR (95% CI)
1.1. IgA-Bp \leq 3 > 3	60 (32,9) 122 (67,1)	39 (38,6) 62 (61,4)	0,68 (0,4)	
1.2. IgA-Es \leq 3 > 3	130 (71,4) 52 (28,6)	78 (77,2) 23 (22,8)	0,84 (0,35)	
1.3. IgA-Pg \leq 3 > 3	140 (76,9) 42 (23,1)	88 (87,1) 13 (12,9)	3,7 (0,05)	
1.4. IgG-Bp \leq 3 > 3	140 (76,9) 42 (23,1)	76 (75,2) 25 (24,8)	0,03 (0,86)	
1.5. IgG-Es \leq 3 > 3	128 (70,3) 54 (29,7)	76 (75,2) 25 (24,8)	0,56 (0,4)	
1.6. IgG-Pg \leq 2 > 2	145 (79,6) 37 (20,4)	81 (80,2) 20 (19,8)	0,002 (0,9)	
2.1. IgA-Bp/IgA-Es \leq 3 > 3	162 (89) 20 (11)	78 (77,2) 23 (22,8)	6,11 (0,013)	0,40 (0,20-0,80) 2,40 (1,20-4,60)
2.2. IgA-Bp/IgA-Pg \leq 3 > 3	160 (87,9) 22 (12,1)	52 (51,5) 49 (48,5)	43,9 (< 0,0001)	0,15 (0,08-0,26) 6,80 (3,80-12,40)
2.3. IgA-Es/IgA-Pg \leq 2 > 2	158 (86,8) 24 (13,2)	70 (69,3) 31 (30,7)	11,6 (0,0006)	0,30 (0,20-0,60) 2,90 (1,60-5,30)
2.4. IgG-Bp/IgG-Es \leq 2 > 2	162 (89) 20 (11)	70 (69,3) 31 (30,7)	15,7 (0,0001)	0,30 (0,10-0,50) 3,50 (1,60-6,70)
2.5. IgG-Bp/IgG-Pg \leq 3 > 3	146 (80,2) 36 (19,8)	65 (64,4) 36 (35,6)	7,8 (0,0052)	0,40 (0,30-0,80) 2,20 (1,30-3,90)
2.6. IgG-Es/IgG-Pg \leq 3 > 3	141 (77,5) 41 (22,5)	90 (89,1) 11 (10,9)	5,1 (0,02)	2,40 (1,20-4,80) 0,40 (0,20-0,80)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ли (коэффициенты корреляции r_s статистически недостоверны). Слабая отрицательная взаимосвязь обнаружена только между значениями Pg/Es и уровнями IgA-Pg ($r_s = -0,2$, $p = 0,038$). Корреляция IgA-Es с концентрацией Es оказалась слабopоложительной, а с концентрацией Pg слабоотрицательной ($r_s = 0,22$ и $r_s = -0,26$ соответственно), равно как и с соотношением Pg/Es ($r_s = -0,3$).

В то же время высокодостоверные взаимосвязи средней силы обнаружены между содержанием гормонов и соотношением IgA-Bp/IgA-Es: с концентрацией Es отрицательные ($r_s = -0,45$),

с концентрацией Pg и Pg/Es – положительные ($r_s = 0,43$ и $r_s = 0,4$ соответственно). Аналогичные, но менее слабые корреляции выявлены между соотношениями IgA-Bp/IgA-Pg и Es ($r_s = -0,33$) и с Pg/Es ($r_s = 0,23$). Таким образом, совместное влияние IgA-Bp и IgA-Es на содержание половых гормонов в сыворотке крови женщин с ФБ оказалось значительным по сравнению с влиянием каждого из них по отдельности.

Аналогичные взаимосвязи выявлены и у женщин с ВПП: содержание Es и Pg, а также значения Pg/Es не коррелировали с IgA-Bp и IgA-Es по отдельности, однако концентрация Es пони-

ТАБЛИЦА 3. ВЗАИМОСВЯЗИ СОДЕРЖАНИЯ ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА И ИХ СООТНОШЕНИЯ (Es, Pg, Pg/Es) С УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ И С ИХ СООТНОШЕНИЯМИ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ФБ)

TABLE 3. INTERRELATIONS OF CONTENTS OF ESTRADIOL, PROGESTERONE AND THEIR RATIO (Es, Pg, Pg/Es) WITH LEVELS OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE AND WITH THEIR RATIOS AT WOMEN WITH THE PHYSIOLOGICAL PREGNANCY (PhP)

Антитела и их соотношения (x) Antibodies and their ratios (x)	Es (y)	Pg (y)	Pg/Es (y)
	$y = a \times \ln(x)+b$ $r_s; (p)$	$y = a \times \ln(x)+b$ $r_s; (p)$	$y = a \times \ln(x)+b$ $r_s; (p)$
1.1. IgA-Bp	$y = 0,19\ln(x)+4,8$ -0,03; (0,67)	$y = -2,3\ln(x)+137,7$ -0,02; (0,8)	$y = -4,6\ln(x)+75$ -0,08; (0,45)
1.2. IgA-Es	$y = 1,16\ln(x)+4,5$ 0,22; (0,033)	$y = -12,8\ln(x)+141$ -0,26; (0,007)	$y = -29\ln(x)+84$ -0,3; (0,0027)
1.3. IgA-Pg	$y = 1,05\ln(x)+4,4$ 0,2; (0,069)	$y = -1,6\ln(x)+136,2$ -0,08; (0,39)	$y = -21,5\ln(x)+83$ -0,2; (0,038)
1.4. IgG-Bp	$y = 1,6\ln(x)+4$ 0,33; (0,001)	$y = -18\ln(x)+148,6$ -0,32; (0,0008)	$y = -40,8\ln(x)+103,6$ -0,4; (0,0002)
1.5. IgG-Es	$y = 1,3\ln(x)+4,3$ 0,35; (0,0005)	$y = -12,9\ln(x)+144,5$ -0,37; (0,0002)	$y = -30\ln(x)+94,5$ -0,4; (< 0,0001)
1.6. IgG-Pg	$y = 1,3\ln(x)+5,4$ 0,33; (0,006)	$y = -7,3\ln(x)+139$ -0,25; (0,01)	$y = -37,6\ln(x)+77,4$ -0,35; (0,0004)
2.1. IgA-Bp/IgA-Es	$y = -3,13\ln(x)+5,5$ -0,45; (< 0,0001)	$y = 38,5\ln(x)+128,2$ 0,43; (< 0,0001)	$y = 76,7\ln(x)+63,7$ 0,4; (< 0,0001)
2.2. IgA-Bp/IgA-Pg	$y = -2,3\ln(x)+5,3$ -0,33; (0,001)	$y = 0,42\ln(x)+137,1$ 0,06; (0,56)	$y = 52,7\ln(x)+70,4$ 0,23; (0,026)
2.3. IgA-Es/IgA-Pg	$y = 1,3\ln(x)+5,1$ 0,13; (0,23)	$y = -39,2\ln(x)+133,8$ -0,34; (0,0004)	$y = -22,6\ln(x)+78,7$ -0,16; (0,13)
2.4. IgG-Bp/IgG-Es	$y = -1,33\ln(x)+4,9$ -0,18; (0,08)	$y = 22,4\ln(x)+137,2$ 0,23; (0,021)	$y = 24,4\ln(x)+80,8$ 0,18; (0,08)
2.5. IgG-Bp/IgG-Pg	$y = 0,32\ln(x)+4,8$ 0,01; (0,9)	$y = -25,5\ln(x)+152,9$ -0,18; (0,07)	$y = -14,3\ln(x)+84,3$ -0,06; (0,6)
2.6. IgG-Es/IgG-Pg	$y = 0,7\ln(x)+4,7$ 0,12; (0,24)	$y = -24,8\ln(x)+150$ -0,28; (0,003)	$y = -164\ln(x)+83,8$ -0,14; (0,17)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

жалась, а Pg возрастала при повышении соотношения IgA-Bp/IgA-Es ($r_s = -0,4$ и $r_s = 0,3$ соответственно). Положительная средней силы взаимосвязь выявлена между соотношением Pg/Es и IgA-Bp/IgA-Es ($r_s = 0,62$, $p < 0,0001$). Положительная сильная взаимосвязь обнаружена между соотношением Pg/Es и IgA-Bp/IgA-Pg ($r_s = 0,77$, $p < 0,0001$). Таким образом, у беременных женщин с ВПП совместное влияние IgA-Bp с IgA-Es и с IgA-Pg на гормональный баланс Pg/Es оказалось значительным в отличие от каждого из них по отдельности. Вместе с тем повышение соотношений IgA-Bp/IgA-Es и IgA-Bp/IgA-Pg у женщин с ФБ сопровождалось более выраженным ростом значений Pg/Es в сыворотке крови, чем у женщин с ВПП. Об этом свидетельству-

ет разница коэффициентов регрессии: $a = 76,7$ для IgA-Bp/IgA-Es и $a = 52,7$ для IgA-Bp/IgA-Pg при ФБ против $a = 39,5$ и $a = 30,2$ при ВПП соответственно. Эта разница наглядно представлена на рисунке 1.

В отличие от АТ класса А IgG-Bp, IgG-Es и IgG-Pg каждое по отдельности коррелировали с содержанием гормонов с высокой степенью достоверности при ФБ. С Es эти взаимосвязи оказались положительными (r_s от 0,33 до 0,35), а с Pg — отрицательными ($r_s =$ от -0,25 до -0,37). Искомые корреляции соотношений исследуемых IgG-АТ с содержанием гормонов были слабыми (IgG-Bp/IgG-Es с Pg $r_s = 0,23$, $p = 0,02$), а во всех остальных случаях отсутствовали.

При ВПРП в отличие от ФБ уровни каждого из исследуемых АТ класса G не коррелировали с содержанием гормонов в сыворотке крови. В то же время соотношение IgG-Bp/IgG-Es оказалось взаимосвязанным с концентрацией Es ($r_s = -0,5$, $p = 0,0008$) и с соотношением Pg/Es ($r_s = 0,46$, $p = 0,002$). Соотношение IgG-Bp/IgG-Pg коррелировало с соотношением Pg/Es ($r_s = 0,5$, $p = 0,0009$).

Обсуждение

Участие химических генотоксикантов окружающей среды в тератогенезе не вызывает сомнений. С целью защиты организма от соединений, подобных Bp, предлагается стратегия индукции специфических, в первую очередь секреторных IgA-АТ [6, 20, 21]. Развитие этой стратегии, основанной на экспериментальных данных, оценка возможностей ее применения в клинике возможны только путем изучения функций АТ против

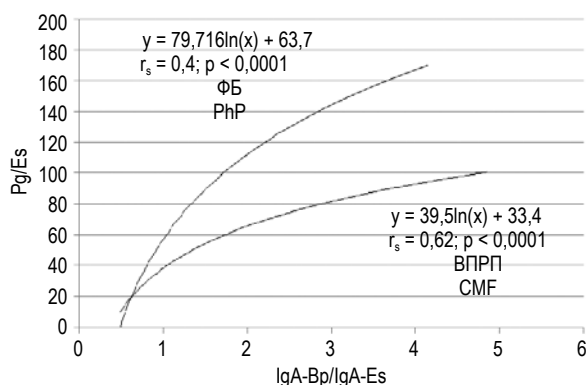


Рисунок 1. Зависимость соотношения концентрации гормонов (Pg/Es) от соотношения антител IgA-Bp/IgA-Es в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью (ФБ) и с врожденными пороками развития плода (ВПРП)

Figure 1. Dependence of hormones ratio (Pg/Es) on IgA-Bp/IgA-Es ratio in blood serum of women with the physiological pregnancy (PhP) and with the congenital malformations of a fetus (CMF)

ТАБЛИЦА 4. ВЗАИМОСВЯЗИ СОДЕРЖАНИЯ ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА И ИХ СООТНОШЕНИЯ (Es, Pg, Pg/Es) С УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ И С ИХ СООТНОШЕНИЯМИ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (ВПРП)

TABLE 4. INTERRELATIONS OF CONTENTS OF ESTRADIOL, PROGESTERONE AND THEIR RATIO (Es, Pg, Pg/Es) WITH LEVELS OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE AND WITH THEIR RATIOS AT WOMEN WITH THE CONGENITAL MALFORMATIONS OF FETUS (CMF)

Антитела и их соотношения (x) Antibodies and their ratios (x)	Es (y)	Pg (y)	Pg/Es (y)
	$y = a \times \ln(x) + b$ $r_s; (p)$	$y = a \times \ln(x) + b$ $r_s; (p)$	$y = a \times \ln(x) + b$ $r_s; (p)$
1.1. IgA-Bp	$y = -1,5\ln(x) + 7,9$ -0,3; (0,08)	$y = 4,02\ln(x) + 135,3$ 0,02; (0,87)	$y = 12,9\ln(x) + 32,5$ 0,29; (0,07)
1.2. IgA-Es	$y = 0,12\ln(x) + 6,4$ -0,12; (0,4)	$y = -9,7\ln(x) + 146,7$ -0,16; (0,27)	$y = 3,9\ln(x) + 55,1$ -0,03; (0,86)
1.3. IgA-Pg	$y = 2,2\ln(x) + 6$ 0,14; (0,4)	$y = -2,8\ln(x) + 144,1$ -0,09; (0,52)	$y = -14,6\ln(x) + 61,7$ -0,32; (0,037)
1.4. IgG-Bp	$y = -0,9\ln(x) + 7,3$ -0,15; (0,34)	$y = -4,7\ln(x) + 144$ -0,17; (0,24)	$y = 3,3\ln(x) + 39,8$ 0,07; (0,67)
1.5. IgG-Es	$y = 1,15\ln(x) + 6,2$ 0,09; (0,54)	$y = -9,3\ln(x) + 143,8$ -0,2; (0,13)	$y = -12,9\ln(x) + 62,7$ -0,25; (0,11)
1.6. IgG-Pg	$y = 1,5\ln(x) + 7$ 0,19; (0,25)	$y = -3,2\ln(x) + 143,3$ -0,17; (0,23)	$y = -12,4\ln(x) + 58,4$ -0,29; (0,07)
2.1. IgA-Bp/IgA-Es	$y = -5,03\ln(x) + 7,8$ -0,4; (0,009)	$y = 22,3\ln(x) + 128,3$ 0,3; (0,043)	$y = 39,5\ln(x) + 33,4$ 0,62; (0,00004)
2.2. IgA-Bp/IgA-Pg	$y = -3,7\ln(x) + 8,3$ -0,5; (0,0004)	$y = 16,6\ln(x) + 129$ 0,25; (0,08)	$y = 30,2\ln(x) + 29,7$ 0,77; (< 0,0001)
2.3. IgA-Es/IgA-Pg	$y = -2,2\ln(x) + 7,1$ -0,4; (0,019)	$y = -6,2\ln(x) + 139,4$ -0,01; (0,9)	$y = 37,7\ln(x) + 50,6$ 0,55; (< 0,0001)
2.4. IgG-Bp/IgG-Es	$y = -5,2\ln(x) + 7,4$ -0,5; (0,0008)	$y = 13,4\ln(x) + 135,3$ 0,18; (0,18)	$y = 23,3\ln(x) + 54$ 0,46; (0,002)
2.5. IgG-Bp/IgG-Pg	$y = -2,2\ln(x) + 8$ -0,3; (0,07)	$y = 17,4\ln(x) + 125,8$ 0,19; (0,18)	$y = 26,1\ln(x) + 42,5$ 0,5; (0,0009)
2.6. IgG-Es/IgG-Pg	$y = 1,1\ln(x) + 6,1$ 0,075; (0,64)	$y = -11,1\ln(x) + 150,4$ -0,05; (0,7)	$y = 15,6\ln(x) + 50,5$ 0,2; (0,2)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

химических мутагенов у человека при различных заболеваниях, в том числе при ВПРП. В настоящей работе впервые показано, что образование IgA-Vp взаимосвязано с образованием IgA-Es и IgA-Pg у беременных женщин. Уровни сывороточных IgA-Vp (предшественников секреторных IgA-Vp) положительно коррелировали с таковыми IgA-Pg и IgA-Es с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$). Кроме того, содержание AT класса А было взаимосвязано с содержанием AT класса G к указанным гаптенам в обеих сравниваемых группах.

Сами по себе IgA-Vp, IgA-Es и IgA-Pg не были ассоциированы с ВПРП. В то же время высокие значения соотношений IgA-Vp/IgA-Es и IgA-Vp/IgA-Pg встречались в 2-4 раза чаще при ВПРП (OR = 2,4 и 6,8 соответственно). Аналогичные ассоциации с ВПРП обнаружены при исследовании AT класса G к указанным гаптенам. Высокие уровни IgG-Vp, IgG-Es и IgG-Pg встречались при ФБ с такой же частотой, как при ВПРП. Высокие значения соотношений IgG-Vp/IgG-Es и IgG-Vp/IgG-Pg были ассоциированы с высоким риском ВПРП (OR = 3,5 и 2,2 соответственно). Это означает, что AT-Vp принимают участие в тератогенезе, но только в определенной комбинации с AT к женским половым гормонам.

Сами по себе IgA-Vp и IgA-Pg не были связаны с содержанием Es и Pg, а также с соотношением Es/Pg в сыворотке крови женщин с ФБ. Впервые выявлены слабые положительные связи IgA-Es с количеством Es в сыворотке крови, отрицательные с Pg и отрицательные с соотношением Pg/Es. В то же время взаимосвязи IgA-Vp/IgA-Es с гормонами оказались средней силы и высокодостоверными ($p < 0,0001$). Кроме того, выявлены слабые отрицательные корреляционные взаимосвязи IgA-Vp/IgA-Pg с Es и положительные с соотношением Pg/Es.

У женщин с ВПРП наблюдались аналогичные взаимосвязи. При этом коэффициенты корреляции Pg/Es и IgA-Vp/IgA-Es и IgA-Vp/IgA-Pg составили 0,62 и 0,77 соответственно. Характерной

особенностью иммунно-эндокринных ассоциаций оказался менее выраженный рост соотношений Pg/Es в сыворотке крови при увеличении IgA-Vp/IgA-Es у женщин с ВПРП по сравнению с ФБ.

Для AT класса G к указанным гаптенам, в отличие от AT класса А, оказались достоверными взаимосвязи с Es (положительные) и с Pg (отрицательные) при ФБ, но не при ВПРП. В то же время соотношения IgG-Vp/IgG-Es и IgG-Vp/IgG-Pg коррелировали с соотношением Pg/Es в сыворотке крови у женщин с ВПРП ($r_s = 0,46$ и $r_s = 0,5$), но не при ФБ.

Таким образом, одним из путей участия AT-Vp в патогенезе ВПРП является их влияние на содержание половых гормонов, которое становится возможным только при определенных сочетаниях уровней AT-Vp с уровнями AT-Es и AT-Pg. Разнонаправленный характер такого взаимодействия на эти гормоны (снижение концентрации Es и повышение концентрации Pg при повышении соотношений AT-Vp/AT-Es и AT-Vp/AT-Pg) приводит к сдвигу баланса Pg/Es в пользу Pg.

Выявленные закономерности позволяют предположить, что индукция секреторных AT против химических мутагенов окружающей среды для профилактики генотоксических эффектов может сопровождаться образованием AT классов А и G, специфичных к эндогенным стероидным гормонам. Совместное образование такого комплекса AT может приводить к существенным сдвигам гормонального статуса с непредсказуемыми последствиями. Полученные знания необходимо учитывать при дальнейшей разработке стратегии иммунологической защиты человека от химических мутагенов.

Практическое значение результатов настоящего исследования состоит в расширении возможностей лабораторных методов прогнозирования возникновения ВПРП с помощью совместного иммуноанализа AT к Vp, Es и Pg у беременных женщин.

Список литературы / References

1. Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Роль сенсибилизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности // Проблемы репродукции, 2007. № 6. С. 95-98. [Gladkova K.A., Menzhinskaya I.V., Sukhikh G.T., Sidelnikova V.M. Sensitization role of progesterone in the clinical presentation of miscarriage. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction*, 2007, no. 6, pp. 95-98. (In Russ.)]
2. Глушков А.Н., Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Гордеева Л.А., Попова О.С., Шаталина И.В., Шутров А.Е., Костянко М.В. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону и генетический полиморфизм CYP1A2*1F, GST T1 и GST M1 у беременных женщин с врожденными пороками развития плода // Российский иммунологический журнал, 2012. Т. 6 (15), № 2. С.162-169. [Glushkov A.N., Krasilnikova K.S., Polenok E.G., Anosova T.P., Anosov M.P., Gordeeva L.A., Popova O.S., Shatalina I.V., Shutrov A.E., Kostyanko M.V. Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone and polymorphisms CYP1A2*1F, GST

T1 and GST M1 in pregnant women with congenital malformation of the fetus. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, Vol. 6 (15), no. 2, pp. 162-169. (In Russ.)]

3. Глушков А.Н., Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А. Взаимосвязи специфических иммунных реакций на химические канцерогены и стероидные гормоны у беременных женщин // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 8 (9), № 1. С. 60-67. [Glushkov A.N., Krasilnikova K.S., Polenok E.G., Gordeeva L.A. Interrelations of specific immune reactions on the chemical carcinogens and steroid hormones in pregnant women. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 8 (9), no. 1, pp. 60-67. (In Russ.)]

4. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костянко М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия // Российский иммунологический журнал, 2011. Т. 5 (14), № 1. С. 39-44. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostyanko M.V. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2011, Vol. 5 (14), no. 1, pp. 39-44. (In Russ.)]

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, no. 3, pp. 273-284.

6. 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, Vol. 742, no. 1-2, pp. 2-10.

7. Chang, C.F., Roberts, A.J., Reeves, J.J. Increased luteinizing hormone secretion and ovarian function in Heifers actively immunized against estrogen and progesterone. *J. Anim. Sci.*, 1987, Vol. 65 (3), pp. 771-776.

8. D'Occhio M.J., Gifford D.R., Hoskinson R.M., Weatherly T., Flavel P.F., Mattner P.E., Setchell B.P. Reproductive hormone secretion and testicular growth in bull calves actively immunized against testosterone and oestradiol-17β. *J. Reprod. Fert.*, 1987, no. 79, pp. 315-324.

9. Dray F., Csapo A., Erdos T. Effects of antibodies to estradiol-17beta and to progesterone on the placental weight and pregnancy in rats – a quantitative study. *J. Steroid Biochem.*, 1975, Vol. 6, no. 3-4, pp. 547-548.

10. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J. Reprod. Fert.*, 1980, Vol. 58, no. 1, pp. 213-218.

11. Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J. Intern. Med.*, 2013, Vol. 4, no. 2, pp. 627-635.

12. Hillier S.G., Groom G.V., Boyns A.R., Cameron E.H. Effects of active immunisation against steroids upon circulating hormone concentrations. *J. Steroid Biochem.*, 1975, Vol. 6, no. 3-4, pp. 529-535.

13. Itsekson A.M., Seidman D.S., Zolti M., Alesker M., Carp H.J. Steroid hormone hypersensitivity: Clinical presentation and management. *Fertil. Steril.*, 2011, Vol. 95, no. 8, pp. 2571-2573.

14. Karttunen V., Myllynen P., Prochazka G., Pelkonen O., Segerbäck D., Vähäkangas K. Placental transfer and DNA binding of benzo(a)pyrene in human placental perfusion. *Toxicol Lett.*, 2010, Vol. 197, no. 2, pp. 75-81.

15. Kaushansky A., Bauminger S., Koch Y., Lindner H.R. Endocrine and reproductive repercussions of immunization against progesterone and oestradiol in female rats. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 1977, Vol. 84, no. 4, pp. 795-803.

16. Land R.B., Morris B.A., Baxter G., Fordyce M., Forster J. Improvement of sheep fecundity by treatment with antisera to gonadal steroids. *J. Reprod. Fert.*, 1984, Vol. 66, pp. 625-634.

17. Perera F., Tang D., Whyatt R., Lederman S.A., Jedrychowski W. DNA damage from polycyclic aromatic hydrocarbons measured by benzo[a]pyrene-DNA adducts in mothers and newborns from Northern Manhattan, the World Trade Center Area, Poland, and China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2005, Vol. 14, no. 3, pp. 709-714.

18. Roby R.R., Richardson R.H., Vojdani A. Hormone allergy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2006, Vol. 55, no. 4, pp. 307-313.

19. Sanyal M.K., Mercan D., Belanger K., Santella R.M. DNA adducts in human placenta exposed to ambient environment and passive cigarette smoke during pregnancy. *Birth Defects Res. A: Clin. Mol. Teratol.*, 2007, Vol. 79, no. 4, pp. 289-294.

20. Schellenberger M.T., Farinelle S., Willième S., Muller C.P. Evaluation of adjuvants for a candidate conjugate vaccine against benzo[a]pyrene. *Hum. Vaccin.*, 2011, Vol. 7, no. 1, pp. 166-173.

21. Silbart L.K., Rasmussen M.V., Oliver A.R. Immunoprophylactic intervention in chemical toxicity and carcinogenicity. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1997, Vol. 39, no. 1, pp. 37-43.

22. Viera A.J. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *South. Med. J.*, 2008, Vol. 101, no. 7, pp. 730-734.

23. Wise T.H., Schanbacher B.D. Reproductive effects of immunizing heifers against androstenedione and oestradiol-17 β . *J. Reprod. Fert.*, 1983, no. 69, pp. 605-612.

24. Whyatt R.M., Jedrychowski W., Hemminki K., Santella M.R., Tsai W.-Y., Yang K., Perera F.P. Biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA damage and cigarette smoke exposures in paired maternal and newborn blood samples as a measure of differential susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev.*, 2001, Vol. 10, pp. 581-588.

25. Yi D., Yuan Y., Jin L., Zhou G., Zhu H., Finnell G.H., Ren A. Levels of PAH-DNA adducts in cord blood and cord tissue and the risk of fetal neural tube defects in a Chinese population. *Neurotoxicology*, 2015, Vol. 46, pp. 73-78.

26. Yuan Y., Jin L., Wang L., Li Z., Zhang L., Zhu H., Finnell R.H., Zhou G., Ren A. Levels of PAH-DNA adducts in placental tissue and the risk of fetal tube defects in a Chinese population. *Reprod. Toxicol.*, 2013, Vol. 37, pp. 70-75.

Авторы:

Глушков А.Н. — д.м.н., профессор, директор Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Красильникова К.С. — научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Поленок Е.Г. — к.фарм.н., заведующая лабораторией иммунохимии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

Костянко М.В. — ведущий инженер кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

Оленикова Р.В. — врач-генетик, Медико-генетическая консультация ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Нерсисян С.Л. — врач-генетик, Медико-генетическая консультация ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Authors:

Glushkov A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Krasilnikova K.S., Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Polenok E.G., PhD (Pharmacy), Head, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Kostyanko M.V., Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Olenikova R.V., Clinical Geneticist, Medical Genetics Consulting Center, Kemerovo S. Belyaev Regional Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Nersesyan S.L., Clinical Geneticist, Medical Genetics Consulting Center, Kemerovo S. Belyaev Regional Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 24.10.2017

Отправлена на доработку 25.10.2017

Принята к печати 08.11.2017

Received 24.10.2017

Revision received 25.10.2017

Accepted 08.11.2017