

УЧАСТИЕ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ В ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Поленок Е.Г.¹, Мун С.А.¹, Гордеева Л.А.¹, Глушков А.А.², Костянко М.В.³, Вафин И.А.⁴, Колпинский Г.И.⁵

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», Институт экологии человека, Кемерово, e-mail: stellamun@yandex.ru;

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирск, e-mail: glushkov.anton2404@gmail.com;

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Институт фундаментальных наук, Кемерово, e-mail: kmvksu@mail.ru;

⁴ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», Кемерово, e-mail: gkuz.kots@yandex.ru;

⁵ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», Кемерово, e-mail: Glebss@mail.ru

В предыдущих работах были выявлены ассоциации IgA антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) с раком молочной железы у женщин в постменопаузе. А также было обнаружено, что IgA-Es и IgA-Pg влияют на содержание стероидных гормонов, эстрадиола (Es) и прогестерона (Pg) в сыворотке крови здоровых женщин. Цель исследования – выявить предполагаемое участие IgA-Bp в иммунорегуляции Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин в постменопаузе соответствующими IgA-Es и IgA-Pg. Содержание IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg, а также концентрацию Es и Pg в сыворотке крови 190 здоровых женщин в постменопаузе определяли с помощью иммуноферментного анализа. Концентрация Es не зависела от уровней исследуемых антител. Концентрация Pg у женщин с высокими уровнями IgA-Pg в сочетании с низкими уровнями IgA-Es и IgA-Bp была выше (1,42 и 1,51 нмоль/л), чем у женщин с низкими уровнями IgA-Pg в сочетании с высокими уровнями IgA-Es и IgA-Bp (0,81 и 0,8 нмоль/л, $p=0,0002$ и $p<0,0001$ соответственно). Заключение: содержание Pg в сыворотке крови женщин в постменопаузе зависит от кооперативного влияния IgA-Pg, IgA-Es и IgA-Bp. Результаты исследования могут быть полезны для дальнейшего изучения патогенеза гормонозависимых опухолей.

Ключевые слова: антитела, эстрадиол, прогестерон, бензо[а]пирен.

PARTICIPATION OF BENZO[A]PYRENE-SPECIFIC ANTIBODIES IN IMMUNOREGULATION OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF POSTMENOPAUSAL WOMEN

Polenok E.G.¹, Mun S.A.¹, Gordeeva L.A.¹, Glushkov A.A.², Kostyanko M.V.³, Vafin I.A.⁴, Kolpinskiy G.I.⁵

¹Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Institute of Human Ecology, Kemerovo, e-mail: stellamun@yandex.ru;

²Novosibirsk State University, Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk, e-mail: glushkov.anton2404@gmail.com;

³Kemerovo State University, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo, e-mail: kmvksu@mail.ru

⁴Regional Center of Blood, Kemerovo, e-mail: gkuz.kots@yandex.ru;

⁵Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, e-mail: Glebss@mail.ru

Previous studies have identified associations of IgA antibodies to benzo [a] pyrene, estradiol, and progesterone (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) with breast cancer in postmenopausal women. It was also found that IgA-Es and IgA-Pg affect the content of steroid hormones, estradiol (Es) and progesterone (Pg), in the blood serum of healthy women. The aim of the study was to identify the alleged participation of IgA-Bp in the immunoregulation of Es and Pg in the blood serum of healthy postmenopausal women with the corresponding IgA-Es and IgA-Pg. The content of IgA-Bp, IgA-Es and IgA-Pg, as well as the concentration of Es and Pg in the blood serum of 190 healthy postmenopausal women were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The concentration of Es was independent of the levels of the antibodies tested. The concentration of Pg in women with high levels of IgA-Pg in combination with low levels of IgA-Es and IgA-Bp was higher (1.42 and 1.51 nmol / L) than in women with low levels of IgA-Pg levels of IgA-Es and IgA-Bp (0.81 and 0.8 nmol / L, $p = 0.0002$ and $p < 0.0001$, respectively). Conclusion: The serum Pg content of postmenopausal women depends on the cooperative effect of

IgA-Pg, IgA-Es and IgA-Bp. The results of the study may be useful for further study of the pathogenesis of hormone-dependent tumors.

Keywords: antibodies, estradiol, progesterone, benzo[a]pyrene.

Известно, что при иммунизации животных стероидными гормонами образуются специфические антитела, которые повышают содержания этих гормонов и модулируют их биологическое воздействие. [1]. Так, у крыс, иммунизированных эстрадиолом (Es), возрастал титр специфических антител и увеличивалось время появления имплантированной эстроген-зависимой опухоли молочной железы [2]. Участие стероид-специфических антител в возникновении и развитии гормонозависимых заболеваний у человека ранее не изучалось. Наши предварительные исследования на небольшой выборке позволили предполагать, что антитела класса А к эстрадиолу и прогестерону (IgA-Es и IgA-Pg) могут влиять на содержание этих гормонов в сыворотке крови женщин в постменопаузе [3]. Вместе с тем уровни IgA-Es и IgA-Pg коррелировали с уровнями антител, специфичных к химическому канцерогену окружающей среды бензо[а]пирену (IgA-Bp) [4]. Частота обнаружения различных сочетаний высоких и низких уровней IgA-Es и IgA-Pg, IgA-Pg и IgA-Bp значительно отличалась у больных раком молочной железы или раком легкого от таковой у здоровых женщин [5]. Роль IgA-Bp в иммунорегуляции стероидных гормонов специфическими антителами до сих пор остается мало изученной.

Цель исследования - выявить предполагаемое участие IgA-Bp в иммунорегуляции содержания Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин соответствующими антителами против стероидных гормонов.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужила сыворотка крови 190 некурящих женщин в постменопаузе в возрасте 50-76 лет. Средний возраст женщин – $57,7 \pm 5,1$ года. Забор крови проводился на базе «Кемеровского областного центра крови» в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины, участвовавшие в исследовании, дали свое добровольное информированное согласие.

Содержание IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg в сыворотке крови определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа, подробная методика описана в работе [5]. Антигенами послужили конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Для детекции связавшихся антител использовали меченные пероксидазой хрена козы антитела против IgA человека (Novex, США). Уровни специфических антител вычисляли по формуле:

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

где: X – Bp, Es, Pg; OD_{X-BSA} – связывание антител с конъюгатом гаптен-BSA, OD_{BSA} – фоновое связывание с BSA.

Содержание Es и Pg в сыворотке крови женщин определяли с помощью конкурентного иммуноферментного анализа на наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», Россия).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка (Shapiro–Wilk test). Для оценки различий между группами, имеющими ненормальное распределение показателей, использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann–Whitney test). Критический уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (IQR).

Результаты исследования и их обсуждение. Сначала рассчитали медианы (Me) уровней исследуемых антител, которые составили: для IgA-Es=3,2; IgA-Pg=2,1 и IgA-Bp=3,0. Затем сопоставили концентрации Es и Pg, а также их индивидуальные соотношения (Pg/Es) при низких (\leq Me) и высоких ($>$ Me) уровнях исследуемых антител. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация эстрадиола и прогестерона (нмоль/л) и значение их соотношения (прогестерон/эстрадиол) в сыворотке крови женщин при низких (\leq Me) и высоких ($>$ Me) уровнях исследуемых антител

Антитела	Эстрадиол, Me (IQR)	Прогестерон, Me (IQR)	Соотношение прогестерон/эстрадиол, Me (IQR)
1.1 IgA-Es \leq 3,2	0,14 (0,09-0,26)	0,92 (0,78-1,31)	7,16 (3,27-16,34)
1.2 IgA-Es $>$ 3,2	0,18 (0,11-0,31)	0,85 (0,73-1,30)	6,27 (3,02-10,18)
<i>p</i>	0,096	0,271	0,076
2.1 IgA-Pg \leq 2,1	0,18 (0,09-0,28)	0,86 (0,75-1,01)	4,23 (2,86-12,64)
2.2 IgA-Pg $>$ 2,1	0,15 (0,11-0,24)	0,98 (0,76-1,55)	7,42 (3,44-14,13)
<i>p</i>	0,778	0,012	0,127
3.1 IgA-Bp \leq 3,0	0,15 (0,10-0,26)	0,94 (0,79-1,40)	7,61 (3,25-15,36)
3.2 IgA-Bp $>$ 3,0	0,17 (0,73-1,23)	0,83 (0,73-1,23)	5,45 (3,02-10,62)
<i>p</i>	0,318	0,030	0,131

Не обнаружили статистически значимых различий по содержанию Es и соотношений Pg/Es в зависимости от низких и высоких значений уровней исследуемых антител. Концентрация Pg в сыворотке крови женщин оказалась значимо выше при высоких уровнях IgA-Pg по сравнению с низкими уровнями IgA-Pg (0,98 против 0,86 нмоль/л соответственно;

$p=0,012$). При уровнях $IgA-Pg > 3,0$ концентрация Pg была статистически значимо меньше, чем при $IgA-Pg \leq 3,0$ (0,83 против 0,94 нмоль/л соответственно; $p=0,030$).

В таблице 2 приведены данные по содержанию гормонов Es , Pg и их соотношения Pg/Es в зависимости от комбинации высоких и низких уровней IgA антител к этим гормонам. Концентрация Es не зависела от $IgA-Es$ в любом сочетании с $IgA-Pg$. Однако при сочетании уровней $IgA-Es > 3,2$ с уровнями $IgA-Pg \leq 2,1$ содержание Es составляло 0,25 нмоль/л, а при обратном сочетании ($IgA-Es \leq 3,2$ с $IgA-Pg > 2,1$) оно было в 2 раза меньше (0,12 нмоль/л). И хотя эта разница была статистически недостоверна ($p=0,134$), нельзя исключить того, что содержание Es зависело от комбинированного воздействия этих двух антител, о чём косвенно свидетельствует анализ соотношения Pg/Es .

Таблица 2

Концентрация стероидных гормонов (нмоль/л) и значение их соотношения в сыворотке крови женщин при низких ($\leq Me$) и высоких ($> Me$) уровнях антител к эстрадиолу и прогестерону в различных сочетаниях

Концентрация эстрадиола, Me (IQR)			
Антитела	$IgA-Es \leq 3,2$	$IgA-Es > 3,2$	p
$IgA-Pg \leq 2,1$	0,16 (0,09-0,27)	0,25 (0,09-0,48)*	0,294
$IgA-Pg > 2,1$	0,12 (0,09-0,16)*	0,17 (0,11-0,27)	
p	0,122	0,761	
Концентрация прогестерона, Me (IQR)			
Антитела	$IgA-Es \leq 3,2$	$IgA-Es > 3,2$	p
$IgA-Pg \leq 2,1$	0,87 (0,75-1,11)	0,81 (0,75-0,92)**	0,088
$IgA-Pg > 2,1$	1,42 (0,94-1,80)**	0,86 (0,73-1,51)	
p	0,0006	0,088	
Соотношение прогестерон/эстрадиол, Me (IQR)			
Антитела	$IgA-Es \leq 3,2$	$IgA-Es > 3,2$	p
$IgA-Pg \leq 2,1$	4,43 (3,02-14,53)	3,61 (1,36-9,99)***	0,149
$IgA-Pg > 2,1$	12,14 (8,10-17,41)***	6,63 (3,10-11,69)	
p	0,005	0,235	

Примечание: * $p=0,134$; ** $p=0,0002$; *** $p=0,001$ – статистическая значимость между подгруппами с указанными сочетаниями низких и высоких уровней исследуемых антител.

Высокие концентрации Pg (1,42 нмоль/л) были обнаружены при комбинации высоких уровней $IgA-Pg > 2,1$ и низких уровней $IgA-Es \leq 3,2$ ($p=0,0006$). Тогда как при высоких уровнях $IgA-Es > 3,2$ содержание Pg не зависело от уровней $IgA-Pg$ ($p=0,088$). Наиболее значимые различия обнаружены при сопоставлении сочетания высоких уровней $IgA-Pg$ и низких уровней $IgA-Es$ (1,42 нмоль/л) и обратного сочетания указанных антител (0,81 нмоль/л, $p=0,0002$).

Аналогичные результаты получены при анализе соотношений Pg/Es . В частности, сочетание высоких уровней $IgA-Pg$ с низкими уровнями $IgA-Es$ оказалось ассоциированным с максимальным значением $Pg/Es=12,14$, а обратное сочетание – с минимальным $Pg/Es=3,61$

($p=0,001$). Низкие значения соотношения Pg/Es при высоких уровнях IgA-Es косвенно свидетельствуют о том, что содержание Es может быть подвержено регуляции IgA-Es и IgA-Pg при определённых условиях. Однако наибольший гормональный эффект проявляется в комбинированном воздействии IgA-Pg и IgA-Es именно на содержание Pg.

Далее исследовали влияние IgA-Bp на гормональные эффекты IgA-Es и IgA-Pg. По результатам, представленным в таблице 3, следует, что содержание Es в сыворотке крови здоровых женщин в постменопаузе не зависело от IgA-Bp ни в сочетании с IgA-Es, ни в сочетании с IgA-Pg.

Таблица 3

Концентрация эстрадиола (нмоль/л) в сыворотке крови женщин при низких ($\leq Me$) и высоких ($> Me$) уровнях антител к бензо[а]пирену и стероидным гормонам в различных комбинациях

Антитела к гормонам	Антитела к бензо[а]пирену		<i>p</i>
	IgA-Bp $\leq 3,0$	IgA-Bp $> 3,0$	
IgA-Es $\leq 3,2$	0,14 (0,09-0,26)*	0,15 (0,07-0,26)	0,743
IgA-Es $> 3,2$	0,15 (0,12-0,22)	0,19 (0,10-0,35)*	0,630
<i>p</i>	0,544	0,190	
IgA-Pg $\leq 2,1$	0,16 (0,09-0,28)	0,21 (0,10-0,35)**	0,696
IgA-Pg $> 2,1$	0,13 (0,12-0,17)**	0,17 (0,09-0,29)	0,142
<i>p</i>	0,293	0,884	

Примечание: * $p=0,132$; ** $p=0,206$ – статистическая значимость между подгруппами с указанными сочетаниями низких и высоких уровней исследуемых антител.

Концентрация Pg (табл. 4) не зависела от комбинированного воздействия IgA-Bp и IgA-Es. В то же время уровни IgA-Bp $> 3,0$ были ассоциированы с содержанием Pg как при низких ($\leq 2,1$), так и при высоких ($> 2,1$) уровнях IgA-Pg ($p=0,014$ и $p=0,003$ соответственно). Гормональный эффект IgA-Pg проявлялся только при низких уровнях IgA-Bp $\leq 3,0$ (0,88 против 1,51 нмоль/л, $p<0,0001$), но не при высоких (0,80 против 0,85 нмоль/л, $p=0,066$). Максимальные различия выявлены при сопоставлении высоких уровней IgA-Pg в сочетании с низкими уровнями IgA-Bp по сравнению с обратным сочетанием (1,51 против 0,80 нмоль/л, $p<0,0001$).

Таблица 4

Концентрация прогестерона (нмоль/л) в сыворотке крови женщин при низких ($\leq Me$) и высоких ($> Me$) уровнях антител к бензо[а]пирену и стероидным гормонам в различных комбинациях

Антитела к гормонам	Антитела к бензо[а]пирену		<i>p</i>
	IgA-Bp $\leq 3,0$	IgA-Bp $> 3,0$	
IgA-Es $\leq 3,2$	0,92 (0,80-1,35)	0,86 (0,76-1,10)*	0,340
IgA-Es $> 3,2$	1,05 (0,76-1,55)*	0,81 (0,73-1,25)	0,112
<i>p</i>	0,451	0,630	
IgA-Pg $\leq 2,1$	0,88 (0,76-1,11)	0,80 (0,73-0,87)**	0,014
IgA-Pg $> 2,1$	1,51 (1,09-1,76)**	0,85 (0,73-1,37)	0,003

<i>p</i>	<0,0001	0,066
----------	-------------------	-------

Примечание: **p*= 0,269; ***p*<0,0001 – статистическая значимость между подгруппами с указанными сочетаниями низких и высоких уровней исследуемых антител.

Аналогичные результаты получены при анализе соотношений Pg/Es (табл. 5). Сочетания IgA-Bp и IgA-Es не были ассоциированы с Pg/Es. В то же время максимальные значения Pg/Es (10,79) имели место при высоких уровнях IgA-Pg в сочетании с низкими уровнями IgA-Bp, а минимальные (3,48) – при обратном соотношении (*p*=0,003).

Таблица 5

Соотношения прогестерон/эстрадиол в сыворотке крови женщин при низких (\leq Me) и высоких ($>$ Me) уровнях антител к бензо[а]пирену и стероидным гормонам в различных комбинациях

Антитела к гормонам	Антитела к бензо[а]пирену		<i>p</i>
	IgA-Bp \leq 3,0	IgA-Bp $>$ 3,0	
IgA-Es \leq 3,2	7,28 (3,09-16,55)*	6,56 (3,32-16,13)	0,931
IgA-Es $>$ 3,2	7,70 (3,84-11,69)	4,57 (2,55-9,99)*	0,280
<i>p</i>	0,713	0,179	
IgA-Pg \leq 2,1	4,74 (2,87-14,53)	3,48 (2,19-9,99)**	0,307
IgA-Pg $>$ 2,1	10,79 (7,56-16,02)**	6,59 (3,07-12,93)	0,007
<i>p</i>	0,012	0,329	

Примечание: **p*=0,067; ***p*=0,003 – статистическая значимость между подгруппами с указанными сочетаниями низких и высоких уровней исследуемых антител.

Таким образом, IgA-Bp не влиял на гормональные эффекты IgA-Es, но значительно угнетал воздействие IgA-Pg на содержания Pg, что проявлялось и в снижении соотношений Pg/Es. Целесообразность комплексного исследования эндокринных эффектов антител против химических канцерогенов окружающей среды, с одной стороны, и антител к эндогенным стероидным гормонам - с другой, обусловлена следующим. Генотоксические эффекты химических канцерогенов (в частности, Bp) и эндогенных стероидов (в частности, Es) в патогенезе злокачественных опухолей проявляются сильнее при совместном воздействии [6; 7]. Образование аддуктов Bp и Es с макромолекулярными носителями [8-10] служит индуктором синтеза специфических антител у женщин в естественных условиях. Отдельные стероидные гормоны могут проявлять разнонаправленные действия, например Pg ингибирует эстроген-обусловленный рост эксплантов рака молочной железы [11]. Сочетанное превалирование уровней антител к Bp и Es над уровнем антител к Pg ассоциировано с риском возникновения рака молочной железы и рака лёгких у женщин, и рака лёгких у мужчин [7].

Анализ полученных результатов показал, что у женщин в постменопаузе, когда содержание половых стероидов не подвержено циклическим изменениям, высокое содержание Pg в сыворотке крови взаимосвязано с высокими уровнями IgA-Pg только при

низких уровнях IgA-Bp и IgA-Es. При высоких уровнях IgA-Bp и IgA-Es влияние IgA-Pg на содержание Pg нивелируется. Аналогичные взаимосвязи обнаружены и в отношении индивидуальных соотношений Pg/Es. Это позволяет предположить, что и содержание Es может зависеть от комплексного воздействия IgA-Es, IgA-Pg и IgA-Bp, хотя прямых доказательств выявить не удалось. Если Pg и в самом деле тормозит Es-обусловленную пролиферацию клеток, а IgA-Pg способствуют повышению уровня Pg в сыворотке, становится понятной ассоциация высоких уровней IgA-Pg при одновременно низких уровнях IgA-Es и IgA-Bp с низким риском рака молочной железы и рака лёгкого. И наоборот, если уровни IgA-Es и IgA-Bp превышают уровни IgA-Pg, содержание Pg в сыворотке крови снижается, и такой иммунологический фенотип ассоциирован с высоким онкологическим риском.

Заключение. Полученные результаты представляются перспективными в развитии нового направления иммунологии химического канцерогенеза у человека. Прежде всего предстоит: выявить роль антиидиотипических антител к Bp, Es и Pg в иммуно-гормональных взаимодействиях при различных онкологических заболеваниях; исследовать генетические основы формирования индивидуальных иммунологических фенотипов (ассоциации с генетическим полиморфизмом ферментов биотрансформации и цитокинов) и их участия в нарушениях гормонального баланса у больных раком. Очевидно, что результативность этих исследований можно повысить с помощью количественных методов иммуноанализа антител, используя в качестве стандартов человеческие рекомбинантные идиотипические и антиидиотипические антитела к Bp, Es и Pg.

Работа выполнена по проекту VI.59.1.1. «Программы фундаментальных научных исследований СО РАН» (гос. задание № 0352-2019-0011).

Список литературы

1. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*. 1987. vol. 28. no. 4. P. 417-426. DOI: 10.1016/0093-691x(87)90246-9.
2. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*. 1971. vol. 231. no. 5298. P. 118-119. DOI: 10.1038/231118a0.
3. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко 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. Т.11(20). №1. С. 26–34.

4. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т.15. №6. С. 28-34. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34.

5. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммунологический дисбаланс при раке молочной железы и раке легкого у женщин в постменопаузе // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20. №6. С. 927-934. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-927-934.

6. 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. vol. 308. no. 1. P. 14-22. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.04.007.

7. 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.* 2012. vol. 75. no. 3. P. 285-292. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.08.010.

8. Yager J.D. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1–quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids.* 2015. vol. 99(Pt A). P 56-60. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.006.

9. Cavalieri E.L., Rogan E.G. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine.* 2016. 5:12. DOI: 10.1186/s40169-016-0088-3.

10. Ewa B., Danuta M.Š. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *J. Appl. Genet.* 2017. vol. 58. no. 3. P. 321–330. DOI: 10.1007/s13353-016-0380-3.

11. 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. vol. 523. no. 7560. P. 313-317. DOI: 10.1038/nature14583.