

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903>

УДК 616-057;616-003.667.6; 575.167

© Коллектив авторов, 2020

Кузьмина А.П.^{1,2}, Хотулева А.Г.^{1,2}, Ковалевский Е.В.^{1,2}, Анохин Н.Н.^{1,2}, Цхомария И.М.¹**Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы с развитием асбестоза**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, Россия, 105275;²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8/2, Москва, Россия, 119991

Введение. В настоящее время хризотилловый асбест широко применяется в различных отраслях промышленности, что определяет актуальность исследований, направленных на профилактику асбестообусловленных заболеваний. Перспективным является выяснение роли конкретных генов, продукты которых потенциально вовлечены в развитие и регуляцию тех или иных звеньев патогенеза асбестоза, в формировании генетической предрасположенности к заболеванию.

Цель исследования — анализ наличия ассоциаций полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы с развитием асбестоза.

Материалы и методы. Сформированы группы лиц для обследования среди работников ОАО «Ураласбест» с установленным диагнозом асбестоза и без бронхолегочной патологии. Для каждого включенного в исследование рассчитаны экспозиционные дозы пыли с учетом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены за все время работы. Проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов *IL1b* (*rs16944*), *IL4* (*rs2243250*), *IL6* (*rs1800795*), *TNFa* (*rs1800629*) и ферментов антиоксидантной системы *SOD2* (*rs4880*), *GSTP1* (*rs1695*), *CAT* (*rs1001179*).

Результаты. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов A511G гена *IL1b* ($OR=2,457$, 95% $CI=1,232-4,899$) и C47T гена *SOD2* ($OR=1,705$, 95% $CI=1,055-2,756$) с развитием асбестоза. Показано повышение частоты встречаемости аллели T гена *IL4* (C589T) у лиц с асбестозом при более низких значениях экспозиционных доз пыли ($OR=2,185$, 95% $CI=1,057-4,514$). Установлены ассоциации полиморфизма C589T гена *IL4* и C174G гена *IL6* с более тяжелым течением асбестоза, полиморфизма A313G гена *GSTP1* с поражением плевры при асбестозе.

Заключение. Установлено, что полиморфные варианты генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы, белковые продукты которых принимают непосредственное участие в патогенетических механизмах формирования асбестоза, вносят вклад в формирование генетической предрасположенности к развитию и тяжелому течению асбестоза. Использование выявленных молекулярно-генетических маркеров для выделения групп риска развития и тяжелого течения асбестообусловленной патологии позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия с учетом индивидуальных особенностей организма.

Ключевые слова: асбест; асбестоз; генетический полиморфизм; гены предрасположенности; оценка риска; цитокины; ферменты антиоксидантной системы; интерлейкин-1β; интерлейкин-4; супероксиддисмутаза

Для цитирования: Кузьмина А.П., Хотулева А.Г., Ковалевский Е.В., Анохин Н.Н., Цхомария И.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы с развитием асбестоза. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(12): 898–903. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903>

Для корреспонденции: Цхомария Ираклий Мамукович, мл. науч. сотрудник лаб. физических факторов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова». E-mail: iraklytchomariya@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 16.12.2020 / Дата принятия к печати: 19.12.2020 / Дата публикации: 23.12.2020

Lyudmila P. Kuzmina^{1,2}, Anastasiya G. Khotuleva^{1,2}, Evgeniy V. Kovalevsky^{1,2}, Nikolay N. Anokhin^{1,2}, Irakli M. Tskhomariya¹**Association of genetic polymorphism of cytokines and antioxidant enzymes with the development of asbestosis**¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, Russia, 105275;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/1, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

Introduction. Various industries widely use chrysotile asbestos, which determines the relevance of research aimed at the prevention of asbestos-related diseases. It is promising to assess the role of specific genes, which products are potentially involved in the development and regulation of certain links in the pathogenesis of asbestosis, forming a genetic predisposition to the disease.

The study aims to analyze the presence of associations of genetic polymorphism of cytokines and antioxidant enzymes with asbestosis development.

Materials and methods. Groups were formed for examination among employees of OJSC "Uralasbest" with an established diagnosis of asbestosis and without lung diseases. For each person included in the study, dust exposure doses were calculated considering the percentage of time spent at the workplace during the shift for the entire work time. Genotyping of single nucleotide polymorphisms of cytokines *IL1b* (*rs16944*), *IL4* (*rs2243250*), *IL6* (*rs1800795*), *TNFa* (*rs1800629*) and antioxidant enzymes *SOD2* (*rs4880*), *GSTP1* (*rs1610011*), *CAT* (*rs1001179*) was carried out.

Results. The authors revealed the associations of polymorphic variants A511G *IL1b* gene ($OR=2.457$, 95% $CI=1.232-4.899$)

and C47T SOD2 gene (OR=1.705, 95% CI=1.055–2.756) with the development of asbestosis. There was an increase in the T allele IL4 gene (C589T) frequency in persons with asbestosis at lower values of dust exposure doses (OR=2.185, 95% CI=1.057–4.514). The study showed the associations of polymorphism C589T IL4 gene and C174G IL6 gene with more severe asbestosis, polymorphism A313G GSTP1 gene with pleural lesions in asbestosis.

Conclusion. Polymorphic variants of the genes of cytokines and antioxidant enzymes, the protein products directly involved in the pathogenetic mechanisms of the formation of asbestosis, contribute to forming a genetic predisposition to the development and severe course of asbestosis. Using the identified genetic markers to identify risk groups for the development and intense period of asbestos-related pathology will optimize treatment and preventive measures, considering the organism's characteristics.

Keywords: asbestos; asbestosis; genetic polymorphism; predisposition genes; risk assessment; cytokines; antioxidant enzymes; interleukin-1 β ; interleukin-4; superoxide dismutase

For citation: Kuzmina L.P., Khotuleva A.G., Kovalevsky E.V., Anokhin N.N., Tskhomariya I.M. Association of genetic polymorphism of cytokines and antioxidant enzymes with the development of asbestosis. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(12): 898–903. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903>

For correspondence: Irakli M. Tskhomariya, junior researcher of the laboratory of physical factors of Izmerov Research Institute of Occupational Health. Email: iraklytchomariya@mail.ru

Information about authors: Kuzmina L.P. <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004872273>

Khotuleva A.G. <https://orcid.org/0000-0003-0359-1785>

Funding. The study has no funding.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Received: 16.12.2020 / Accepted: 19.12.2020 / Published: 23.12.2020

Введение. В настоящее время хризотилковый асбест широко применяется в различных отраслях промышленности. Его мировое производство составляет более миллиона тонн ежегодно, из них $\frac{2}{3}$ производится в России [1]. Исследования, направленные на изучение возможных изменений в состоянии здоровья работников при профессиональном воздействии волокон хризотилового асбеста, остаются актуальными и в настоящее время [2]. Хризотилсодержащие пыли относятся к аэрозолям преимущественно фиброгенного действия. Одним из специфических последствий вдыхания асбестосодержащей пыли является развитие бронхолегочной патологии, в частности асбестоза, а также профессионального хронического бронхита, злокачественных новообразований верхних дыхательных путей, легких и плевры (в первую очередь рака легких и злокачественной мезотелиомы плевры) [3].

В настоящее время известно, что характер развивающейся патологии бронхов и легких, клиническое течение и осложнения определяются не только пылевыми нагрузками, химическим составом, агрессивностью и токсичностью пыли, но и индивидуальными особенностями организма, которые могут приводить к повышенной устойчивости или, наоборот, чувствительности и могут быть обусловлены такими причинами как: различия в протекании биохимических реакций, механизмы регуляции физиологических систем, гуморально-эндокринные факторы, иммунореактивность организма [4–8].

Генетические факторы влияют на все механизмы защиты организма человека от фиброгенной пыли: на эффективность деятельности механизмов клиренса пылевых частиц в дыхательных путях, на механизмы биотрансформации чужеродных веществ, на механизмы защиты от возникающего под их влиянием повреждения активными формами кислорода, на характер и активность иммунных реакций, на типы и активность выделяемых клетками воспаления цитокинов [9].

Для выяснения роли конкретных генов, задействованных в формировании заболевания, в генетике многофакторных заболеваний широко используется метод, основанный на исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов, продукты которых потенциально вовлечены в развитие и регуляцию тех или иных звеньев патогенеза заболевания [10].

В регуляции воспалительной реакции, развивающейся в ответ на проникновение в легкие волокон асбеста,

важное значение имеет баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Определение полиморфизмов генов цитокинов позволяет оценить наличие провоспалительного фенотипа, являющегося фактором риска развития и прогрессирования заболеваний, одним из патогенетических механизмов которых является развитие воспалительного процесса, в число которых входят и асбестообусловленные заболевания органов дыхания. Полиморфные варианты генов цитокинов могут сказываться на продукции медиаторов, что в свою очередь влияет на направленность иммунного и воспалительного ответа [11], что инициирует развитие и прогрессирование воспалительного процесса, играющего важную роль в патогенезе асбестообусловленных заболеваний органов дыхания.

В молекулярных механизмах патогенеза асбестоза одну из ключевых ролей играют свободнорадикальные процессы [12–18]. Выявлены особенности протекания свободнорадикальных процессов на различных этапах развития экспериментального асбестоза: на начальных преобладает активация НАДФН-оксидазы и усиление генерации активных форм кислорода; на стадии фиброобразования более характерно повышение перекисного окисления липидов в тканях, изменение редокс-цикла железа и антиоксидантной активности [15–18].

Процессы образования свободных радикалов контролирует антиоксидантная система, генетический полиморфизм ферментов которой ассоциирован со снижением уровня антиоксидантной защиты и может служить фактором риска развития широкого круга патологий, в том числе и обусловленных воздействием асбеста.

Таким образом, исходя из звеньев патогенеза асбестоза, целесообразным представляется изучение полиморфизма генов-кандидатов, белковые продукты которых относятся к системам про- и противовоспалительных цитокинов и антиоксидантной защиты.

Цель исследования — анализ наличия ассоциаций полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы с развитием асбестоза.

Материалы и методы. Объектом исследования было крупнейшее в мире предприятие по добыче и обогащению хризотилового асбеста — ОАО «Ураласбест», разрабатывающее Баженовское месторождение хризотила (в настоящее время около 20% мировой добычи хризотилового асбеста). Для исследования молекулярно-генетических маркеров были сформированы группы работавших в кон-

такте с хризотилловым асбестом с установленным диагнозом асбестоза и без бронхолегочной патологии.

Для каждого обследованного работника проведено детальное изучение профессионального маршрута и уровней запылённости воздуха рабочей зоны за весь период работы. На основании полученных данных рассчитаны индивидуальные экспозиционные дозы пыли за год и за весь период контакта с фактором с учетом процента нахождения на рабочем месте по данным СОУТ. Знание времени нахождения на рабочем месте позволяет более точно оценить уровни воздействия фактора на работника. Данные по дозам экспозиции пыли в обследованных группах представлены в виде Me ($Q1$; $Q2$), где Me — медиана, $Q1$ — нижний квартиль (25% проценти́ль), $Q2$ — верхний квартиль (75% проценти́ль).

Группа обследованных с диагнозом «асбестоз» включала 94 человека, 21,3% из них — мужчины, средний возраст на момент обследования — $67,4 \pm 6,08$ года, средний возраст на момент установления диагноза асбестоза — $56,0 \pm 6,2$ года. На основе анализа кумулятивных уровней воздействия пыли у лиц этой группы доза пыли с учетом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены за все время работы составила $118,86$ ($78,97$; $154,4$) $мг/м^3 \cdot \text{годы}$ (от $32,8$ до $359,18$ $мг/м^3 \cdot \text{годы}$). Лица данной группы преимущественно представлены рабочими асбестообогащительных фабрик (92,6%), и только 5,3% из них работало на карьере.

Для оценки значимости полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы в развитии асбестоза сформированы группы сравнения среди работающих в контакте с пылью хризотилового асбеста в зависимости от наличия бронхолегочной патологии. Из общей выборки лиц с диагностированным асбестозом по принципу подбора пар с аналогичными значениями пылевых экспозиционных доз среди работающих в контакте с пылью хризотилового асбеста без бронхолегочной патологии было отобрано 68 человек. Согласно данной выборке было сформировано две группы:

1 группа (68 человек): работники предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста с установленным диагнозом «асбестоз». Экспозиционная доза пыли с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены за все время работы в этой группе составляла $93,66$ ($69,61$; $136,04$) $мг/м^3 \cdot \text{годы}$ (от $32,8$ до $207,64$ $мг/м^3 \cdot \text{годы}$);

2 группа (68 человек): работники предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста без патологии бронхолегочной системы. Экспозиционная доза пыли с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены за все время работы составляла $93,8$ ($69,46$; $136,29$) $мг/м^3 \cdot \text{годы}$ (от $32,68$ до $207,62$ $мг/м^3 \cdot \text{годы}$). Средний возраст в данной группе составил $53,7 \pm 9,1$ года.

Дополнительно для сравнения частоты встречаемости полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы у лиц с асбестозом в зависимости от экспозиционных доз пыли группа лиц с диагнозом «асбестоз» была разделена на 2 подгруппы по медиане экспозиционной дозы пыли, которая составила $118,86$ $мг/м^3 \cdot \text{годы}$:

1а подгруппа (47 человек): работники предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста с установленным диагнозом «асбестоз». Экспозиционная доза пыли с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены за все время работы составляла $78,97$ ($54,22$; $93,31$) $мг/м^3 \cdot \text{годы}$ (от $32,8$ до $118,86$ $мг/м^3 \cdot \text{годы}$).

1б подгруппа (47 человек): работники предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста с установленным диагнозом «асбестоз». Экспозиционная доза пыли с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены за все время работы составляла $154,4$ ($137,52$; $176,06$) $мг/м^3 \cdot \text{годы}$ (от $118,86$ $мг/м^3$ до $359,18$ $мг/м^3 \cdot \text{годы}$).

Всем обследованным проведено исследование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов цитокинов: интерлейкина-1-бета (*IL1b*) *A511G* (*rs16944*), интерлейкина-4 (*IL4*) *C589T* (*rs2243250*), интерлейкина-6 (*IL6*) *C174G* (*rs1800795*), фактора некроза опухоли-альфа (*TNFA*) *G4682A* (*rs1800629*) и ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы (*SOD2*) *C47T* (*rs4880*), глутатион-S-трансферазы пи-1 (*GSTP1*) *A313G* (*rs1695*), каталазы (*CAT*) *C262T* (*rs1001179*). Генотипирование проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции «в режиме реального времени» с флуоресцентными зондами типа *TaqMan* наборами реагентов компании «Синтол».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Анализ различий между группами по качественным признакам проводился с использованием таблицы сопряженности и вычислением критерия хи-квадрат. При значении ожидаемых частот меньше 10 применялся критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Связь между фактором риска и исходом оценивалась по показателю отношения шансов (*OR*), рассчитанному с 95% доверительным интервалом (*CI*). *OR* > 1 рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем или генотипом («фактор риска»), *OR* < 1 — как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»).

Результаты и обсуждение. При сравнении распределения частот генотипов и аллелей изученных генов у лиц с диагностированным асбестозом и у работающих без бронхолегочной патологии, получивших аналогичные экспозиционные дозы пыли, выявлены достоверные отличия по распределению генотипов *AA*, *AG* гена *IL1b*, генотипа *TT* и аллелей *C*, *T* гена *SOD2* (таблица).

Выявлено, что генотип *AG IL1b* (*A511G*) чаще встречается у лиц с асбестозом, т. е. является фактором риска развития асбестоза (*OR*=2,457, 95% *CI*=1,232–4,899). Генотип *AA IL1b* показан как фактор устойчивости к формированию заболевания (*OR*=0,425, 95% *CI*=0,212–0,853). Таким образом, генотип *AG IL1b*, ассоциированный с повышенным уровнем интерлейкина в отличие от генотипа *AA* [19], может способствовать активизации воспалительного процесса в дыхательных путях и повышать риск развития асбестоза. В качестве провоспалительного цитокина *IL1b* стимулирует и активирует нейтрофилы, *T*- и *B*-лимфоциты, а также стимулирует печень к синтезу белков острой фазы воспаления, включая *C*-реактивный белок [20].

Установлено, что аллель *C* гена *SOD2* (*C47T*) достоверно ассоциирована с повышенным риском развития асбестоза (*OR*=1,705, 95% *CI*=1,055–2,756). Супероксиддисмутаза является ключевым ферментом антиоксидантной защиты. Полиморфизм *rs4800* приводит к замене аминокислоты *Ala* на аминокислоту *Val* в 16 положении, и в результате происходит изменение вторичной структуры белка, что приводит к недостатку кодируемого фермента. Активность мутантного фермента снижается на 30–40%, тем самым способствуя развитию окислительного стресса, так как происходит накопление супероксид радикала.

Распределение генотипов и аллелей генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы у обследованных групп**Distribution of genotypes and alleles of genes of cytokines and antioxidant enzymes in the surveyed groups**

ОНП	Гено- типы и аллели	1 группа		2 группа		<i>p</i>	1а подгруппа		1б подгруппа		<i>p</i>
		Абс.	Частота	Абс.	Частота		Абс.	Частота	Абс.	Частота	
<i>IL1b</i> <i>A511G</i>	AA	22	0,324	36	0,529	0,0152	17	0,362	18	0,383	0,8311
	AG	40	0,588	25	0,368	0,01	27	0,574	22	0,468	0,3019
	GG	6	0,088	7	0,103	1	3	0,054	7	0,149	0,3156
	A	84	0,618	97	0,713	0,0948	61	0,649	58	0,617	0,6499
	G	52	0,382	39	0,287		33	0,351	36	0,383	
<i>IL4</i> <i>C589T</i>	CC	39	0,574	46	0,676	0,215	26	0,554	34	0,724	0,0859
	CT	24	0,353	22	0,324	0,717	16	0,34	12	0,255	0,367
	TT	5	0,073	0	0	0,0684	5	0,106	1	0,021	0,2056
	C	102	0,75	114	0,838	0,072	68	0,723	80	0,851	0,0325
	T	34	0,25	22	0,162		26	0,277	14	0,149	
<i>IL6</i> <i>C174G</i>	CC	20	0,294	19	0,279	0,8496	16	0,34	18	0,383	0,6677
	CG	34	0,5	38	0,559	0,492	23	0,489	18	0,383	0,2984
	GG	14	0,206	11	0,162	0,5066	8	0,171	11	0,234	0,6075
	C	74	0,544	76	0,559	0,8074	55	0,585	54	0,574	0,8825
	G	62	0,456	60	0,441		39	0,415	40	0,426	
<i>TNFα</i> <i>G4682A</i>	GG	51	0,75	56	0,824	0,2952	34	0,724	38	0,809	0,3299
	GA	16	0,235	11	0,161	0,2825	12	0,255	8	0,17	0,4496
	AA	1	0,115	1	0,015	0,4762	1	0,021	1	0,021	0,4762
	G	118	0,868	123	0,904	0,3401	80	0,851	84	0,894	0,382
	A	18	0,132	13	0,096		14	0,149	10	0,106	
<i>SOD2</i> <i>C47T</i>	TT	12	0,176	22	0,324	0,0477	7	0,149	9	0,1915	0,7837
	CT	38	0,559	36	0,529	0,7306	29	0,617	29	0,617	1
	CC	18	0,265	10	0,147	0,0898	11	0,234	9	0,1915	0,801
	T	62	0,456	80	0,588	0,0289	43	0,457	47	0,5	0,5592
	C	74	0,544	56	0,412		51	0,543	47	0,5	
<i>GSTP1</i> <i>A313G</i>	AA	35	0,515	33	0,485	0,7316	21	0,447	29	0,617	0,0982
	AG	26	0,382	31	0,456	0,3849	22	0,468	15	0,319	0,1395
	GG	7	0,103	4	0,059	0,5294	4	0,085	3	0,064	1
	A	96	0,706	97	0,713	0,8937	64	0,681	73	0,777	0,1399
	G	40	0,294	39	0,287		30	0,319	21	0,223	
<i>CAT</i> <i>C262T</i>	CC	41	0,603	43	0,632	0,7242	27	0,574	27	0,574	1
	CT	25	0,368	24	0,353	0,8582	20	0,426	18	0,383	0,6742
	TT	2	0,029	1	0,015	1	0	0	2	0,043	0,4748
	C	107	0,787	110	0,809	0,6506	74	0,787	72	0,766	0,7262
	T	29	0,213	26	0,191		20	0,213	22	0,234	

Согласно данным литературы [21], активность фермента у людей с генотипом *TT* на 33% выше, чем у людей с генотипом *CC*.

В ряде работ установлено влияние полиморфизма *SOD2* на развитие фиброзных изменений в легких [22]. Полученные результаты соотносятся с другими работами, показавшими роль генетического полиморфизма супероксиддисмутазы в развитии асбестообусловленных заболеваний [23, 24].

При сравнении распределения частот генотипов и аллелей изученных генов у групп лиц с диагностированным асбестозом в зависимости от пылевых экспозиционных доз выявлено (*таблица*), что аллель *T* гена *IL4* (*C589T*) ассоциирована с развитием асбестоза при более низких значениях доз экспозиции пыли хризотилового асбеста ($OR=2,185$, $95\% CI=1,057-4,514$). Доказана значимость *IL4* в развитии эозинофильного воспаления, гиперсекреции слизи, субэпителиального фиброза [25].

Наличие ассоциации аллели *T* гена *IL4*, ассоциированной с повышенным уровнем цитокина, [26] также выявлено и с более тяжелым течением асбестоза. Так генотипы *СТ* и *ТТ* выявлены в 40,3% случаев у больных асбестозом с дыхательной недостаточностью (ДН) 1, 1–2 степени и в 43,8% у лиц с ДН 2, 2–3 степени, тогда как у лиц с ДН 0, 0–1 степени — только в 11,8% ($p < 0,05$). Таким образом, аллель *T* гена *IL4* ассоциирована с более высокой степенью дыхательной недостаточности при асбестозе ($OR = 5,217$, 95% $CI = 1,115–24,407$), что позволяет говорить об информативности исследования данного маркера как для оценки риска развития асбестоза у работающих в контакте с пылью хризотилового асбеста, так и для прогнозирования тяжести течения заболевания у лиц с уже диагностированным асбестозом.

Также со степенью дыхательной недостаточности при асбестозе ассоциирован генотип *GG* гена *IL6* ($OR = 5,867$, 95% $CI = 1,261–27,286$), что может свидетельствовать о значимости данного полиморфного варианта в прогрессировании асбестообусловленной патологии органов дыхания.

Проанализировано и наличие ассоциаций полиморфных вариантов изученных генов с развитием поражения плевры при асбестозе, диагностированного у 32,6% лиц с асбестозом. Выявлена ассоциация аллели *G* гена *GSTP1* (A313G) с развитием плеврита у лиц с асбестозом ($OR = 3,030$, 95% $CI = 1,241–7,401$). Так у лиц с асбестозом и плевритом достоверно чаще ($p < 0,05$) встречаются

генотипы *AG* и *GG* гена *GSTP1* — в 64,5% в сравнении с больными асбестозом без поражения плевры — в 37,5%.

Заключение. На основании проведенных исследований установлено, что полиморфные варианты генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы, белковые продукты которых принимают непосредственное участие в патогенетических механизмах формирования асбестоза, вносят вклад в формирование генетической предрасположенности к развитию и тяжелому течению асбестоза. Необходимость исследования комплекса маркеров определяется наличием эффекта синергического взаимодействия генетических полиморфизмов, когда при наличии неблагоприятных вариантов генов нескольких систем вероятность развития заболевания и его более тяжелого течения возрастает.

Информативными маркерами для оценки риска развития асбестоза у работающих в контакте с пылью хризотилового асбеста являются полиморфизмы A511G гена *IL1b*, C589T гена *IL4*, C47T гена *SOD2*. Знание степени риска развития асбестообусловленных заболеваний позволит обоснованно сформулировать рекомендации по рациональному трудоустройству или определить показания к углубленному обследованию работающих из группы высокого риска с целью раннего выявления заболевания. Для прогнозирования тяжести течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии информативным является исследование полиморфизмов C589T гена *IL4*, C174G гена *IL6*, A313G гена *GSTP1*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January 2020. <https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2020/mcs2020-asbestos.pdf> (Дата доступа 14.12.2020)
2. Измеров Н.Ф. Разработка национальной программы по элиминации асбестообусловленных заболеваний. *Мед. труда и пром. экол.* 2011; 5: 1–2.
3. Musk A.W., de Klerk N., Reid A., Hui J., Franklin P., Brims F. Asbestos-related diseases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020; 24(6): 562–7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0645> PMID: 32553000.
4. Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н. Роль особенностей метаболического статуса в формировании резистентности организма и патологии. *Сибирский медицинский журнал.* 2007; 5: 5–7.
5. Izmerov N.F., Kuzmina L.P., Tarasova L.A. Genetic biochemical criteria for individual sensitivity in development of occupational bronchopulmonary diseases. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2002; 10 (1–2): 35–41.
6. Franko A., Dolžan V., Arnerić N., Dodić-Fikfak M. The influence of gene-gene and gene-environment interactions on the risk of asbestosis. *Biomed Res Int.* 2013; 405743. PubMed PMID: 23984360; <https://doi.org/10.1155/2013/405743>
7. Akhmadishina L., Mingazova S., Korytina G., Yanbaeva D., Bakirov A., Victorova T. Polymorphisms of the biotransformation genes in the development of occupation lung disease. *Human Genome Meeting (HGM).* 2006; 12 (5): 125.
8. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания. *Пульмонология.* 2017; 27(2): 198–205.
9. Kelada S.N., Eaton D.L., Wang S.S., Rothman N.R., Khoury M.J. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environmental Health Perspectives.* 2003; 111 (81): 1055–64. PMID: 12826477 PMCID: PMC1241554 <https://doi.org/10.1289/ehp.6065>
10. Hall I.P. Candidate gene studies in respiratory disease: avoiding the pitfalls. *Thorax.* 2002; 57(5): 377–8.
11. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина.* 2010; 6 (45): 41–3.
12. Kamp D.W., Graceffa P., Pryor W.A., Weitzman S.A. The role of free radicals in asbestos induced diseases. *Free Radic Biol Med.* 1992; 12: 293–315. PubMed PMID: 1577332.
13. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия заболевания органов дыхания. *Пульмонология.* 2006; 5: 122–6.
14. Kinnula V.L. Oxidant and antioxidant mechanisms of lung disease caused by asbestos fibres. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 706–16. PubMed PMID: 10543297.
15. Weitzman S.A., Graceffa P. Asbestos catalyzes hydroxyl and superoxide radical generation from hydrogen peroxide. *rch. Biochem Biophys.* 1984; 228: 373–6. PubMed PMID: 6320737.
16. Безрукавникова Л.М., Кузьмина Л.П., Гладкова Е.В. Состояние процессов липопероксидации и монооксигеназной системы у рабочих, подвергающихся воздействию пыли асбеста. *Гигиена труда и профзаболевания.* 1992; 2: 18–20.
17. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. *Мед. труда и пром. экол.* 1999; 8: 20–7.
18. Afaghi A., Oryan S., Rahzani K., Abdollahi M. Study on genotoxicity, oxidative stress biomarkers and clinical symptoms in workers of an asbestos-cement factory. *EXCLI Journal.* 2015; 14: 1067–77.
19. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A., Woodworth T., Durham K.L., Huizinga T.W. et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 β gene with secretion of interleukin-1 β protein. *Arthritis & Rheumatism.* 2004; 6: 1976–83.
20. Wang Y., Shumansky K., Sin D.D., Paul S.F., Akhabir L., Connett J.E. et al. Associations of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with C-reactive protein concentration and lung function decline in smoking-induced chronic obstructive

- pulmonary disease. *Int J ClinExp Pathol.* 2015; 8(10): 13125–13135.
21. Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R. et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16 (4): 279–86.
 22. Gao F., Kinnula V.L., Myllärniemi M. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10: 343–54. PubMed PMID: 17999630
 23. Franko A., Dodić-Fikfak M., Arnerić N. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis. *J Biomed Biotechnol.* 2009; 49: 3083. PubMed PMID: 19636420; <https://doi.org/10.1155/2009/493083>
 24. Hirvonen A., Tuimala J., Ollikainen T. Manganese superoxide dismutase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *Cancer Lett.* 2002; 78: 71–4. PubMed PMID: 11849743.
 25. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 34: 50–9.
 26. Akkad D.A. Sex specifically associated promoter polymorphism in multiple sclerosis affects interleukin 4 expression levels. *Genes and immunity.* 2007; 8(8): 703–6.
-
- ## REFERENCES
1. U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January 2020. <https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2020/mcs2020-asbestos.pdf> (Дата доступа 14.12.2020)
 2. Izmerov N.F. Development of a national program for the elimination of asbestos-related diseases. *Med. truda i prom. ekol.* 2011; 5: 1–2 (in Russian).
 3. Musk A.W., de Klerk N., Reid A., Hui J., Franklin P., Brims F. Asbestos-related diseases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020; 24(6): 562–7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0645> PMID: 32553000.
 4. Prutkina E.V., Tsybikov N.N. The role of metabolic status features in the formation of body resistance and pathology. *Sibirskij meditsinskiy zhurnal.* 2007; 5: 5–7 (in Russian).
 5. Izmerov N.F., Kuzmina L.P., Tarasova L.A. Genetic biochemical criteria for individual sensitivity in development of occupational bronchopulmonary diseases. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2002; 10 (1–2): 35–41.
 6. Franko A., Dolžan V., Arnerić N., Dodić-Fikfak M. The influence of gene-gene and gene-environment interactions on the risk of asbestosis. *Biomed Res Int.* 2013; 405743. PubMed PMID: 23984360; <https://doi.org/10.1155/2013/405743>
 7. Akhmadishina L., Mingazova S., Korytina G., Yanbaeva D., Bakirov A., Victorova T. Polymorphisms of the biotransformation genes in the development of occupation lung disease. *Human Genome Meeting (HGM).* 2006; 12 (5): 125.
 8. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kravchenko N.Yu. The role of molecular genetic research in the diagnosis and prevention of the development of occupational respiratory diseases. *Pulmonologiya.* 2017; 27 (2): 198–205 (in Russian).
 9. Kelada S.N., Eaton D.L., Wang S.S., Rothman N.R., Khoury M.J. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environmental Health Perspectives.* 2003; 111 (81): 1055–64. PMID: 12826477 PMCID: PMC1241554 <https://doi.org/10.1289/ehp.6065>
 10. Hall I.P. Candidate gene studies in respiratory disease: avoiding the pitfalls. *Thorax.* 2002; 57(5): 377–8.
 11. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Gayfullina R.F., Rizvanov A.A., Kravtsova O.A. Genetic diagnostics: cytokine gene polymorphism. *Prakticheskaya meditsina.* 2010; 6 (45): 41–3 (in Russian).
 12. Kamp D.W., Graceffa P., Pryor W.A., Weitzman S.A. The role of free radicals in asbestos induced diseases. *Free Radic Biol Med.* 1992; 12: 293–315. PubMed MID: 1577332.
 13. Soodaeva S.K. Oxidative stress and antioxidant therapy for respiratory diseases. *Pulmonology.* 2006; 5: 122–6 (in Russian).
 14. Kinnula V.L. Oxidant and antioxidant mechanisms of lung disease caused by asbestos fibres. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 706–16. PubMed PMID: 10543297.
 15. Weitzman S.A., Graceffa P. Asbestos catalyzes hydroxyl and superoxide radical generation from hydrogen peroxide. *rch. Biochem Biophys.* 1984; 228: 373–6. PubMed PMID: 6320737.
 16. Bezrukavnikova L.M., Kuz'mina L.P., Gladkova E.V. The state of lipid peroxidation and monooxygenase systems in workers exposed to asbestos dust. *Gigiyena truda i profzabolevaniya.* 1992; 2: 18–20 (in Russian).
 17. Velichkovskiy B.T. The main pathogenetic mechanisms of occupational diseases of the lungs of dust etiology. *Med. truda i prom. ekol.* 8: 20–7 (in Russian).
 18. Afaghi A., Oryan S., Rahzani K., Abdollahi M. Study on genotoxicity, oxidative stress biomarkers and clinical symptoms in workers of an asbestos-cement factory. *EXCLI Journal.* 2015; 14: 1067–77.
 19. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A., Woodworth T., Durham K.L., Huizinga T.W. et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 β gene with secretion of interleukin-1 β protein. *Arthritis & Rheumatism.* 2004; 6: 1976–83.
 20. Wang Y., Shumansky K., Sin D.D., Paul S.F., Akhbar L., Connett J.E. et al. Associations of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with C-reactive protein concentration and lung function decline in smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Int J ClinExp Pathol.* 2015; 8(10): 13125–13135.
 21. Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R. et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16 (4): 279–86.
 22. Gao F., Kinnula V.L., Myllärniemi M. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10: 343–54. PubMed PMID: 17999630
 23. Franko A., Dodić-Fikfak M., Arnerić N. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis. *J Biomed Biotechnol.* 2009; 49: 3083. PubMed PMID: 19636420; <https://doi.org/10.1155/2009/493083>
 24. Hirvonen A., Tuimala J., Ollikainen T. Manganese superoxide dismutase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *Cancer Lett.* 2002; 78: 71–4. PubMed PMID: 11849743.
 25. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 34: 50–9.
 26. Akkad D.A. Sex specifically associated promoter polymorphism in multiple sclerosis affects interleukin 4 expression levels. *Genes and immunity.* 2007; 8(8): 703–6.