

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

EDN: <https://elibrary.ru/bfzggg>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-503-511>

УДК 616.24:57.042:571.27

© Коллектив авторов, 2023

Казицкая А.С.^{1,2}, Жукова А.Г.^{1,2}, Ядыкина Т.К.¹, Гуляева О.Н.¹, Панев Н.И.¹**Вклад полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитие профессиональной пылевой патологии лёгких у шахтёров**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, 654041;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, 654041

Введение. Формирование и прогрессирование профессиональной патологии бронхолёгочной системы при длительном контакте с фиброгенной пылью имеют тесную связь с изменением в кровотоке концентрации некоторых про- и противовоспалительных цитокинов. Изменение экспрессии цитокинов обусловлено наличием полиморфизма определённых генов, в результате которого появляются количественные или структурные изменения белков, способные влиять на течение и исход пылевых заболеваний лёгких.

Цель исследования — определить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов с формированием профессиональной пылевой патологии лёгких.

Материалы и методы. Обследованы 140 работников угольных шахт, длительное время испытывавших на себе воздействие высоких концентраций угольно-породной пыли. Участники исследования были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 75 шахтёров с ранее установленным диагнозом «пылевая патология лёгких», группа сравнения была сформирована из 65 мужчин, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях, но не имеющих установленного профессионального заболевания бронхолёгочной системы. Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту и этнической принадлежности. Генотипирование проводили методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Идентифицирован ряд генных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития профессиональной патологии бронхолёгочной системы от воздействия фиброгенной пыли у шахтёров Кузбасса. Обнаружено, что к формированию профессиональной патологии лёгких у шахтёров предрасполагают следующие маркеры: аллель С и гетерозиготный генотип С/Т полиморфного локуса rs1800896 гена IL-10, аллель С полиморфизма rs1800795 гена IL-6, гомозиготный генотип Т/Т гена IL-4 (rs2243250). В свою очередь, протективным эффектом в отношении развития профессиональной пылевой патологии лёгких обладают аллель Т и гомозиготный генотип Т/Т полиморфизма rs1800896 гена IL-10, а также аллель G полиморфного локуса rs1800795 гена IL-6.

Заключение. Результаты проведённых исследований свидетельствуют о вкладе полиморфных вариантов генов изученных про- и противовоспалительных цитокинов в формирование генетической предрасположенности или резистентности к развитию пылевой патологии лёгких профессионального генеза. С помощью полученных информативных маркеров можно оценивать риск развития пылевых заболеваний лёгких у шахтёров, работающих в контакте с высокими концентрациями угольно-породной пыли.

Этика. Исследование одобрено биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. Обследование пациентов проводили на основании этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Исследование проведено с письменного согласия обследуемых.

Ключевые слова: профессиональная пылевая патология лёгких; шахтёры; воспалительная реакция; цитокины; генетический полиморфизм

Для цитирования: Казицкая А.С., Жукова А.Г., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Панев Н.И. Вклад полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитие профессиональной пылевой патологии лёгких у шахтёров. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(8): 503–511. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-503-511> <https://elibrary.ru/bfzggg>

Для корреспонденции: Казицкая Анастасия Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», канд. биол. наук; доцент кафедры естественнонаучных дисциплин, Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет». E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Участие авторов:

Казицкая А.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературы, статистическая обработка, написание текста;

Жукова А.Г. — редактирование;

Ядыкина Т.К. — проведение генетических исследований;

Гуляева О.Н. — проведение генетических исследований;

Панев Н.И. — сбор материала.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 18.04.2023 / Дата принятия к печати: 04.08.2023 / Дата публикации: 05.09.2023

Anastasiya S. Kazitskaya^{1,2}, Anna G. Zhukova^{1,2}, Tatyana K. Yadykina¹, Olga N. Gulyaeva¹, Nikolay I. Panev¹**Contribution of polymorphic variants of pro- and anti-inflammatory cytokine genes to the development of occupational lung dust pathology in miners**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova St., Novokuznetsk, 654041;²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo St., Novokuznetsk, 654041

Introduction. The formation and progression of occupational pathology of the bronchopulmonary system during prolonged contact with fibrogenic dust are closely related to changes in the concentration of certain pro- and anti-inflammatory cytokines in the bloodstream. The change in cytokine expression is due to the presence of polymorphism of certain genes, which results in quantitative or structural changes in proteins that can affect the course and outcome of dust lung diseases.

The study aims to determine the associations of single-nucleotide polymorphisms of cytokine genes with the formation of occupational dust pathology of the lungs.

Materials and methods. Scientists examined 140 coal mine workers who had been exposed to high concentrations of coal and stone dust for a long time. We divided the study participants into 2 groups. The main group included 75 miners with a previously established diagnosis of "dust pathology of the lungs", the comparison group consisted of 65 men working in the same sanitary and hygienic conditions, but without an established occupational disease of the bronchopulmonary system. The research groups are comparable by gender, age and ethnicity. The scientists carried out genotyping by allele-specific polymerase chain reaction in real time.

Results. Experts have identified a number of gene polymorphisms associated with the risk of developing occupational pathology of the bronchopulmonary system as a result of exposure to fibrogenic dust in Kuzbass miners. They also found that the following markers predispose to the formation of occupational lung pathology in miners: allele C and heterozygous genotype C/T of the polymorphic locus *rs1800896* of the *IL-10* gene, allele C of the polymorphism *rs1800795* of the *IL-6* gene, homozygous genotype T/T of the *IL-4* gene (*rs2243250*). In turn, the T allele and the homozygous T/T genotype of the *rs1800896* polymorphism of the *IL-10* gene, as well as the G allele of the *rs1800795* polymorphic locus of the *IL-6* gene have a protective effect on the development of occupational lung dust pathology.

Limitations. The conducted study has limitations in the form of a relatively small sample size and the lack of quantitative determination of the concentration of cytokines in the blood.

Conclusion. The results of the conducted studies indicate the contribution of polymorphic variants of the genes of the studied pro- and anti-inflammatory cytokines to the formation of genetic predisposition and resistance to the development of dust pathology of the lungs of professional genesis. With the help of the obtained informative markers, it is possible to assess the risk of developing dust lung diseases in miners working in contact with high concentrations of coal-rock dust.

Ethics. The Bioethical Committee of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases has approved the study. The examination of patients was carried out on the basis of ethical standards developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of conducting Scientific medical research with human participation" as amended in 2013 and "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 06/19/2003. The study was conducted with the written consent of the subjects.

Keywords: occupational dust pathology of the lungs; miners; inflammatory reaction; cytokines; genetic polymorphism

For citation: Kazitskaya A.S., Zhukova A.G., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Panev N.I. Contribution of polymorphic variants of pro- and anti-inflammatory cytokine genes to the development of occupational lung dust pathology in miners. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(8): 503–511. <https://elibrary.ru/bfzggg> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-503-511> (in Russian)

For correspondence: Anastasia S. Kazitskaya, the senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetic and Experimental Research, Scientific Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Disease, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Natural Sciences, Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute of the Kemerovo State University. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Author IDs: Kazitskaya A.S. <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

Zhukova A.G. <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Yadykina T.K. <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>

Gulyaeva O.N. <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923>

Panev N.I. <https://orcid.org/0000-0001-5775-2615>

Contribution:

Kazitskaya A.S. — concept and design of research, collection and analysis of literature, statistical processing, text writing;

Zhukova A.G. — editing;

Yadykina T.K. — conducting genetic research;

Gulyaeva O.N. — conducting genetic research;

Panev N.I. — collection of material.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 18.04.2023 / Accepted: 04.08.2023 / Published: 05.09.2023

Введение. В современном мире остаётся актуальной проблема формирования пылевых заболеваний лёгких у лиц трудоспособного возраста. Болезни органов дыхания (пневмокониозы, хронический профессиональный бронхит, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)), формирующиеся под воздействием промышленных аэрозолей и фиброгенной пыли, занимают одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболеваний, особенно в угольной отрасли [1–3].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что центральным звеном патогенеза пылевой патологии лёгких (ППЛ) — бронхита, антракосиликоза и ХОБЛ — является формирование воспалительной реакции в очаге повреждения. При вдыхании частиц производственной пыли наблюдается активация альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток, участвующих в регуляции воспаления путём секреции медиаторов белковой природы — цитокинов и хемокинов. Высвобождающиеся

медиаторы активируют и привлекают из кровяного русла в очаг воспаления нейтрофилы, моноциты, лимфоциты. Секретируемые цитокины, в свою очередь, координируют работу клеток, вовлечённых в развитие патологии [4–6].

Помимо активации иммунокомпетентных клеток и индукции синтеза множества воспалительных медиаторов цитокины способны оказывать воздействие на структуру лёгких. Показано, что взаимодействие фактора некроза опухоли с собственным рецептором приводит к активации нейтрофилов, моноцитов, гиперсекреции слизи эпителиальными клетками, а также к разрушению паренхимы лёгких через высвобождение протеаз [7].

Развитие и течение лёгочной патологии профессионального генеза имеет тесную связь с изменением в кровотоке концентрации некоторых про- и противовоспалительных цитокинов. Причём одни провоспалительные молекулы инициируют синтез макрофагами, лейкоцитами и нейтрофилами других провоспалительных цитокинов (*IL-6*, *IL-1*) и хемокинов. В результате взаимодействия этих цитокинов с их рецепторами наблюдается усиление интенсивности системного воспалительного ответа [8–10].

Предполагают, что изменение экспрессии цитокинов обусловлено наличием полиморфизма определённых генов, результатом чего являются количественные или структурные изменения белков, способные влиять на течение и исход пылевых заболеваний лёгких. В частности, предполагается связь с тяжестью заболевания, степенью развития эмфиземы, частотой обострений. Показана роль генетических факторов в формировании механизмов ответной реакции организма на воздействие фиброгенной пыли, в том числе механизмов биотрансформации ксенобиотиков, механизмов антиоксидантной и иммунной защиты [11–13].

Вклад конкретных генов в развитие многофакторных заболеваний можно оценить на основе изучения ассоциаций их полиморфизмов, в результате которых возникает несколько аллельных вариантов вследствие точечных мутаций, нередко затрагивающих всего один нуклеотид. Подобный полиморфизм в участке молекулы ДНК, несущем генетическую информацию, может изменить последовательность аминокислот белка, что приведёт к изменению его функции [14]. К сожалению, имеющаяся информация об ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с развитием пылевой патологии бронхолёгочной системы небогата и крайне противоречива. 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.

Цель исследования — определение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов с формированием профессиональной пылевой патологии лёгких. 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.

Материалы и методы. Набор пациентов осуществлялся в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КППГЗ) в рамках ежегодного профилактического медосмотра. Для исследования была сформирована группа из рабочих основных профессий шахт южной части

Кузбасса (проходчик подземный, горнорабочий очистного забоя, машинист горных выемочных машин). Обследованы 140 работников угольных шахт, длительное время испытывавших на себе воздействие высоких концентраций угольно-породной пыли (УПП). Участники исследования были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 75 шахтёров с ранее установленным диагнозом «пылевая патология лёгких», которая представлена двумя нозологическими формами: хронический пылевой бронхит (ХПБ) и антракосиликоз (АС). Объединение этих заболеваний в основную группу исследования обусловлено единым этиологическим фактором — длительным воздействием на организм рабочих высоких доз УПП с превышением предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны в десятки раз. Изученные профессиональные заболевания имеют общие звенья патогенеза, такие как оксидативный стресс, системное персистирующее воспаление, формирование эндотелиальной дисфункции. Профессиональная ППД диагностировалась после обследования в клинике НИИ КППГЗ клинико-экспертной комиссией с использованием федеральных рекомендаций и руководств. Группа сравнения была сформирована из 65 мужчин, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях, но не имеющих установленного профессионального заболевания бронхолёгочной системы.

Обследованные группы рабочих сопоставимы по возрасту и стажу работы, разница между группами статистически незначима ($p > 0,05$). Медиана и интерквартильный размах Me (Q_{25} ; Q_{75}) среднего стажа работы в годах у шахтёров с патологией лёгких составила: 24 (21; 27), в группе сравнения — 22 (19; 26,5). Средний возраст на момент обследования у шахтёров с ППД — 49 (46; 53) лет, в группе сравнения — 46 (43,3; 50) лет.

Всем обследуемым шахтёрам, после подписания информированного согласия на участие в исследовании, осуществляли забор венозной крови натощак в вакутейнеры с антикоагулянтом *K3EDTA*. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным способом фенол-хлороформной экстракции.

Определение аллельных вариантов выполняли методом *Real-Time PCR* в режиме реального времени на приборе ДТпрайм-4 (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) с использованием конкурирующих *TaqMan* зондов комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Для генотипирования применяли тест-системы, разработанные Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и синтезированные ООО «СибДНК» (Новосибирск). Использовали наборы для определения полиморфизмов генов *IL-4* (*rs2243250*), *IL-10* (*rs1800896*) и *IL-6* (*rs1800795*).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета программ *IBM SPSS Statistics Version 22* для *Windows*. Межгрупповые различия по качественным признакам анализировались с помощью вычисления критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона с использованием таблиц сопряжённости. Для малых независимых выборок (значение ожидаемых частот менее 10) применяли поправку Йейтса с целью уменьшения числа искажений. Статистически значимым считали уровень достоверности $p < 0,05$. Ассоциацию между носительством вариантов полиморфных локусов и риском развития пылевой патологии бронхолёгочной системы исследовали посредством расчёта отношения шансов (*OR*) и 95% доверительного интервала (*CI*). В случае, когда показатель *OR*

с поправкой на 95% CI превышал 1, то при $p < 0,05$ считали, что носительство полиморфных аллелей вносит вклад в развитие ППЛ. Если показатель оказывался меньше 1, делали вывод о том, что носительство альтернативных аллелей связано с резистентностью к формированию ППЛ.

Перед тем как проанализировать связь полиморфизмов генов-кандидатов с развитием ППЛ, мы оценили соответствие распределения частот их генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE) в обеих исследуемых группах с помощью *on-line* калькулятора *Gene-Calculator*. Если абсолютные значения частот генотипов были меньше или равны 5, то применяли поправку Йейтса на непрерывность.

Для оценки соответствия количественных параметров (возраст и стаж работы) нормальному распределению применяли показатели эксцесса и асимметрии. Представление количественных переменных проводили с помощью средних значений в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_{25} ; Q_{75})). Для сравнения 2-х независимых выборок использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p < 0,05$.

Исследование осуществлено согласно этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты перед проведением обследованием подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Основными критериями включения для участников исследования являлись: мужской пол; принадлежность к европеоидной расе; верифицированный диагноз ППЛ для лиц основной группы; работа в основных профессиях на угольных шахтах юга Кузбасса; подземный стаж не менее 10 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Исключение из исследования проводили при наличии следующих критериев: принадлежность к коренным или пришлым этносам; наличие психических расстройств; наличие острых и хронических воспалительных заболеваний в фазе обострения, злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний; отказ от подписания информированного согласия. Дополнительным критерием исключения в группе сравнения являлось наличие любой соматической и профессиональной патологии бронхолёгочной системы.

Результаты. Для генов интерлейкинов характерно наличие большого числа вариабельных участков. В данном исследовании проводили анализ полиморфизмов промоторных участков генов.

В анализируемых группах были выявлены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии. Распределение частот генотипов и аллелей изученных генов в обеих группах соответствовало ожидаемому закону равновесия Харди–Вайнберга (*табл. 1*).

При исследовании полиморфизма *rs1800896* гена *IL-10* отмечается статистически значимое повышение частоты аллеля *C* у пациентов с профессиональной патологией бронхолёгочной системы в отличие от группы сравнения (47,1% против 36,2% соответственно; $\chi^2=4,74$; $p=0,03$; $OR=1,76$; 95% CI: 1,09–2,86) и снижение частоты аллеля *T* (52,9% против 63% соответственно; $OR=0,57$; 95%

CI: 0,35–0,92). Аллель *T* полиморфизма *rs1800896* гена *IL-10* обладает протективным эффектом в отношении развития профессиональной ППЛ, а аллель *C* предрасполагает к её формированию (*табл. 2*).

Наряду с аллелем *T*, протективный эффект в отношении развития пылевой патологии обнаружен и для гомозиготного генотипа по данному аллелю (*T/T*). В группе сравнения 46% обследованных лиц имеют данный генотип против 26% в основной группе ($\chi^2=6,307$; $p=0,043$; $OR=0,41$; 95% CI: 0,2–0,85).

Выявлено увеличение количества гетерозигот *C/T* для полиморфного локуса *rs1800896* гена *IL-10* в группе пациентов с ППЛ. В основной группе гетерозиготный генотип встречался в 1,5 раза чаще (с частотой 53,62%), чем в группе сравнения (с частотой 35,39%).

Шанс обнаружить его в группе шахтёров с пылевой патологией в 2 раза выше, чем в группе лиц без ППЛ ($\chi^2=6,307$; $p=0,043$; $OR=2,11$; 95% CI: 1,05–4,23), что указывает на высокую связь генотипа *C/T* с формированием изученных профессиональных заболеваний.

Результаты оценки частот генотипов для полиморфного локуса *rs1800795* гена *IL-6* выявили повышение числа гомозигот по аллелю *C* в группе с профессиональной патологией в 1,7 раза (23,2% против 13,8% в контроле), однако статистически значимых различий между мужчинами группы сравнения и шахтёрами с ППЛ получено не было ($p=0,065$).

Вместе с тем обнаружено, что носительство аллеля *C* полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* ассоциировано с формированием ППЛ ($\chi^2=5,35$, $p=0,02$; $OR=1,91$; 95% CI: 1,13–3,22), а аллель *G* обладает протективным эффектом в отношении её развития ($OR=0,52$; 95% CI: 0,31–0,88).

Изучение полиморфного локуса *IL-4* (*rs2243250*) позволило выявить статистически значимую связь между носительством гомозиготного генотипа по аллелю *T* и риском формирования ППЛ у подземных работников основных профессий. Шанс обнаружить данный генотип в группе шахтёров с пылевой патологией почти в 10 раз выше, чем в группе сравнения. Кроме того, отмечается тенденция к повышению частоты аллеля *T* у пациентов с ППЛ (31,33% против 23,84%; $\chi^2=1,59$, $p=0,21$; $OR=1,46$; 95% CI: 0,86–2,45) в отличие от группы сравнения (*табл. 3*).

О вкладе двух других генотипов (*CC* и *CT*) в развитие ППЛ не удалось сделать однозначного заключения, так как доверительные интервалы для OR пересекали значение 1. Получены данные по различиям частот встречаемости генотипов *IL-4*: у лиц с ППЛ генотип *CT* выявлен в 36%, у лиц группы сравнения почти в 45% случаев ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о вероятном протективном влиянии генотипа *CT* полиморфного локуса *rs2243250* гена *IL-4* в отношении развития профессиональной патологии лёгких, обусловленной воздействием угольной пыли.

Обсуждение. Изменение экспрессии цитокинов в организме определённого индивида может являться причиной целого ряда заболеваний. Продукты, изученных нами генов интерлейкинов (*IL-4*, *IL-6*, *IL-10*), активируются *Th2*-лимфоцитами, направляя развитие иммунного ответа по гуморальному типу, что способствует подавлению активности *Th1*-лимфоцитов [13, 15].

В литературных источниках показано, что направление иммунного ответа с *Th1*-типа на *Th2*-тип, способствующее ингибированию избыточной активации медиаторов воспаления, зависит от противовоспалительного цитокина — *IL-10*, на концентрацию которого оказывает непо-

Таблица 1 / Table 1

Распределение частот генотипов противовоспалительных цитокинов у шахтёров юга Кузбасса в соответствии с законом Харди–Вайнберга
Distribution of genotype frequencies of anti-inflammatory cytokines in miners of the South of Kuzbass in accordance with the Hardy–Weinberg law

Группа	Ген	Генотип	Абс. число	Частота генотипа	Частота аллеля	Теоретически ожидаемая частота генотипа	Теоретически ожидаемое число лиц с данным генотипом	Равновесие Харди-Вайнберга	p
Основная группа	IL-4 (rs2243250)	CC	38	0,5067	0,6867	0,4716	35,36	2,002	0,367
		CT	27	0,36	—	0,4303	32,27		
		TT	10	0,1333	0,3133	0,0981	7,37		
		Всего	75	1	1	1	75		
Группа сравнения	IL-4 (rs2243250)	CC	35	0,5385	0,7615	0,5799	37,7	2,447*	0,184*
		CT	29	0,4461	—	0,3632	23,61		
		TT	1	0,0154	0,2385	0,0569	3,69		
		Всего	65	1	1	1	65		
Основная группа	IL-10 (rs1800896)	CC	14	0,2029	0,4710	0,2219	15,31	0,399	0,819
		CT	37	0,5362	—	0,4983	34,38		
		TT	18	0,2609	0,5290	0,2798	19,31		
		Всего	69	1	1	1	69		
Группа сравнения	IL-10 (rs1800896)	CC	12	0,1846	0,3615	0,1307	8,5	3,545	0,170
		CT	23	0,3539	—	0,4616	30		
		TT	30	0,4615	0,6385	0,4077	26,5		
		Всего	65	1	1	1	65		
Основная группа	IL-6 (rs1800795)	CC	16	0,2319	0,4420	0,1954	13,48	1,511	0,470
		GC	29	0,4203	—	0,4933	34,04		
		GG	24	0,3748	0,5580	0,3113	21,48		
		Всего	69	1	1	1	69		
Группа сравнения	IL-6 (rs1800795)	CC	8	0,1379	0,2931	0,0859	4,98	3,656	0,161
		GC	18	0,3104	—	0,4144	24,04		
		GG	32	0,5517	0,7069	0,4997	28,98		
		Всего	58	1	1	1	58		

Примечание: * — p и χ^2 с поправкой Йейтса, если абсолютные значения частот генотипов ≤ 5 .
 Note: * — p and χ^2 with Yates correction if the absolute values of genotype frequencies are ≤ 5 .

Таблица 2 / Table 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у пациентов с пылевой патологией лёгких и в группе сравнения
Frequency distribution of genotypes and alleles of the rs1800896 polymorphism of the IL-10 gene in the patients with dust lung pathology and in the comparison group

Ген	Генотип/аллель	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	OR, 95% CI	Статистическая значимость
IL-10 (rs1800896)	CC	14 (20,29%)	12 (18,46%)	1,12 [0,48–2,65]	$\chi^2=6,307$ $p=0,043$
	CT	37 (53,62%)	23 (35,39%)	2,11 [1,05–4,23]	
	TT	18 (26,09%)	30 (46,15%)	0,41 [0,2–0,85]	
	C	65 (47,1%)	47 (36,2%)	1,76 [1,09–2,86]	$\chi^2=4,74$ $p=0,03$
	T	73 (52,9%)	93 (63,8%)	0,57 [0,35–0,92]	

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса C-589T гена IL-4 у пациентов с пылевой патологией лёгких и в группе сравнения
Frequency distribution of genotypes and alleles of the C-589T polymorphic locus of the IL-4 gene in the patients with dust lung pathology and in the comparison group

Ген	Генотип/аллель	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	OR, 95% CI	Статистическая значимость
IL-4 (rs2243250)	CC	38 (50,67%)	35 (53,85%)	0,88 [0,45–1,71]	$\chi^2=6,88$ $p=0,03$
	CT	27 (36,0%)	29 (44,62%)	0,7 [0,35–1,38]	
	TT	10 (13,33%)	1 (1,53%)	9,85 [1,22–79,16]	
	C	103 (68,67%)	99 (76,16%)	0,69 [0,40–1,17]	$\chi^2=1,59$ $p=0,21$
	T	47 (31,33%)	31 (23,84%)	1,46 [0,86–2,45]	

средственное воздействие наличие генетического полиморфизма [12, 16].

В ходе проведённого исследования было выявлено, что аллель C и гетерозиготный генотип C/T полиморфного локуса rs1800896 гена IL-10 предрасполагают к формированию пылевой патологии лёгких профессионального генеза. В свою очередь, аллель T и гомозиготный генотип T/T полиморфизма rs1800896 гена IL-10 обладают протективным эффектом в отношении развития профессиональной ППЛ.

Противовоспалительные цитокины способны оказывать воздействие на ремоделирование лёгочной ткани не только благодаря вовлечению в репаративные процессы макрофагов и фиброцитов, но и вследствие ингибирования продукции провоспалительных цитокинов [4, 7, 8].

У больных пылевыми заболеваниями органов дыхания выявлено повышение продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6), указывающее на высокую активность процесса воспаления в лёгочной ткани [13, 17, 18].

Одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в развёртывании воспалительной реакции в ответ на поступление в организм промышленных антигенов, является IL-6, продуцируемый как иммунными, так и многими неиммунными клетками организма [19, 20].

Существуют различные полиморфные участки гена IL-6, среди которых наиболее изучен полиморфизм в позиции -174 G→C (замена гуанина на цитозин), причём известно, что *C-аллельный вариант связан со сниженной промоторной активностью гена. Предполагают, что наличие в промоторном регионе гена IL-6 даже одного *C-аллельного варианта способствует снижению риска формирования заболевания [21].

Однако данные метаанализа показали, что «у представителей европеоидной расы аллель C гена IL-6 (-174G>C) может действовать как фактор риска развития ХОБЛ» [22]. Аналогичная картина была получена в ходе наших исследований. Установлена статистически значимая связь между носительством аллеля C полиморфного локуса rs1800795 гена IL-6 и риском формирования ППЛ ($\chi^2=5,35$, $p=0,02$; OR=1,91; 95% CI: 1,13–3,22). Кроме того, в группе с профессиональной патологией отмечали повышение числа гомозигот по аллелю C в 1,7 раза (23,2% против 13,8% в группе сравнения), однако статистически значимых различий между двумя группами получено не было ($p=0,065$). В свою очередь, обладатели аллеля G имеют резистентность в отношении развития изучаемой патологии (OR=0,52; 95% CI: 0,31–0,88).

В имеющихся на данный момент исследованиях представлены противоречивые результаты по влиянию полиморфизма rs1800795 гена IL-6 на концентрацию в крови одноименного цитокина, что может быть связано со сложной физиологией интерлейкинов и особенностями регуляции их транскрипции. Так, в исследовании Toutouzas K. с соавторами у пациентов с гомозиготным генотипом CC определяли более высокий уровень IL-6 в сыворотке по сравнению с обладателями гомозиготного генотипа по аллелю G [23]. Полученные данные противоположны результатам Phulukdaree A. с соавторами, выявившим повышенный уровень IL-6 у пациентов с генотипом GG по сравнению с носителями аллеля C [24]. Аналогичная картина наблюдается в исследовании Giacconi R. с соавторами, свидетельствующем о значительном превышении концентрации IL-6 у лиц с низкой частотой встречаемости мутантного аллеля C rs1800795 [25].

Однако необходимо учитывать, что «генетический полиморфизм является не единственным фактором, определяющим способность клеток синтезировать цитокины. Интенсивность воспалительного ответа может быть обусловлена и многими другими факторами, например, внешнесредовыми, а также возрастом и иммунитетом» [16].

Показано, что наиболее мощным эффектом на регуляцию синтеза других цитокинов при иммунном ответе обладает противовоспалительный IL-4, ограничивающий синтез макрофагами провоспалительных цитокинов [26]. Регуляция экспрессии цитокинов происходит, прежде всего, на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена. Ген IL-4, локализованный в длинном плече 5-й хромосомы и содержащий 4 экзона, расположен в непосредственной близости от генов других цитокинов. Наиболее значимым генетическим полиморфизмом для гена IL-4 является rs2243250 (C589T), наблюдаемый в промоторной области и характеризующийся заменой цитозина на тимин [27].

Показано, что наличие полиморфного аллеля T гена IL-4 приводит к избыточной экспрессии гена и, как следствие, к угнетению клеточного иммунитета [28, 29].

По результатам нашего исследования можно заключить, что носительство гомозиготного генотипа TT полиморфизма rs2243250, расположенного в промоторе гена IL-4, повышает вероятность развития профессиональной патологии бронхолёгочной системы у шахтёров основных профессий ($\chi^2=6,88$, $p=0,03$; OR=9,85; 95% CI: 1,22–79,16). Шанс обнаружить данный генотип в группе шахтёров с пылевой патологией почти в 10 раз выше, чем в группе сравнения. Кроме того, была отмечена тенденция к повышению частоты аллеля T у пациентов с ППЛ (31,33% против 23,84% в группе сравнения).

Аналогичные результаты были получены разными исследователями на пациентах с ХОБЛ. В литературе имеются данные, свидетельствующие о большей подверженности обладателей аллеля *T* гена *IL-4* (*rs2243250*) к формированию ХОБЛ [30]. Белорусские исследователи [4] также указывают на «преобладание носителей гетерозиготного генотипа, содержащего минорный аллель *T*, в группе пациентов с ХОБЛ (6,2%) по сравнению с контролем (1,2%)».

Специалистами института медицины труда показана «ассоциация гетерозиготного генотипа *TT* гена *IL-4* с повышенным риском формирования хронического бронхита как сочетанной патологии при асбестозе» [18]. Так, «при сочетании асбестоза с хроническим бронхитом, генотип *TT* гена *IL-4* выявлен в 19,1% случаев, при асбестозе без бронхита — в 2,7% случаев». Кроме того, в других работах Кузьминой Л.П. с соавторами показано наличие ассоциации аллеля *T* гена *IL-4* с более тяжёлым течением асбестоза, характеризующимся прогрессированием дыхательной недостаточности. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что «данный маркер можно использовать не только для оценки риска развития асбестоза, но и для прогнозирования тяжести течения данного заболевания среди лиц с уже установленным диагнозом» [11].

В ходе проведённого нами исследования не удалось сделать однозначный вывод о роли двух других генотипов (*CC* и *CT*) гена *IL-4* (*rs2243250*) в развитие ППА, так как доверительные интервалы для *OR* пересекали значение 1. Вместе с тем, у лиц с ППА генотип *CT* выявлен в 36% случаев, у лиц группы сравнения почти в 45% ($p=0,03$), что может свидетельствовать о вероятном протективном влиянии генотипа *CT* гена *IL-4* в отношении развития профессиональной патологии лёгких, обусловленной воздействием угольно-породной пыли.

Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведённого в Китае на рабочих угольной

промышленности с пневмокониозом. В своей работе авторы определили, что генотипы *CT/CC* гена *IL-4* способствуют значительному снижению риска пневмокониоза по сравнению с генотипом *TT* [28]. На протективную роль гетерозиготного генотипа *CT* гена *IL-4* (*rs2243250*) в отношении развития профессиональных заболеваний органов дыхания указывают и российские учёные [11].

Ограничения исследования. Проведённое исследование имеет ограничения в виде относительно малого объёма выборки и отсутствия количественного определения концентрации цитокинов в крови.

Заключение. Результаты проведённых исследований свидетельствуют о вкладе полиморфных вариантов генов изученных про- и противовоспалительных цитокинов в формирование генетической предрасположенности или резистентности к развитию пылевой патологии лёгких профессионального генеза. Риск развития пылевых заболеваний лёгких у шахтёров, длительно работающих в контакте с угольно-породной пылью, можно оценивать с помощью полученных информативных маркеров. Предрасслаживают к формированию профессиональной патологии лёгких у шахтёров следующие маркеры: аллель *C* и гетерозиготный генотип *C/T* полиморфного локуса *rs1800896* гена *IL-10*, аллель *C* полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6*, гомозиготный генотип *T/T* гена *IL-4* (*rs2243250*). В свою очередь, протективным эффектом в отношении развития профессиональной ППА обладают аллель *T* и гомозиготный генотип *T/T* полиморфизма *rs1800896* гена *IL-10*, а также аллель *G* полиморфного локуса *rs1800795* гена *IL-6*.

Поиск генов-кандидатов, влияющих на формирование профессиональных пылевых заболеваний лёгких, позволяет обосновать рекомендации по рациональному трудоустройству или способствовать формированию определённой тактики медицинского наблюдения работников из группы высокого риска с целью раннего выявления заболевания и предупреждения его дальнейшего прогрессирования.

Список литературы

1. Панков В.А., Лахман О.А., Пережогин А.Н., Тюткина Г.А., Кулешова М.В., Смирнова О.В. Динамика профессиональной заболеваемости в Восточной Сибири. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(12): 1171–5. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1171-1175>
2. Ковалев Е.В., Конченко А.В., Рыжков Ю.В., Лох Е.Е. Профессиональная заболеваемость в Ростовской области и меры по её профилактике. *Главный врач Юга России*. 2018; 1: 10–1.
3. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко О.Н. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких: фенотипические характеристики. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 3: 47–53.
4. Хотько Е.А., Таганович А.Д. Полиморфизм генов рецепторов и их лигандов при хронической обструктивной болезни лёгких. *Медицинский журнал*. 2016; 3: 36–42.
5. Артемова Л.В., Баскова Н.В., Бурмистрова Т.Б., Бурякина Е.А., Бухтияров И.В., Бушманов А.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов. *Мед. труда и пром. экол.* 2016; 1: 36–49.
6. Макаров И.А., Потапова И.А., Мокеева Н.В. Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у рабочих пылевых профессий. *Пульмонология*. 2017; 27(1): 37–40. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40>
7. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56(4): 515–48. <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.2>
8. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18(34 suppl.): 50s–9s. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00229701>
9. Chung K.F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; 4(6): 619–25. <https://doi.org/10.2174/156801005774912806>
10. Черняев А.А., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни лёгких: молекулярные основы. *Consilium medicum*. 2008; 10(10): 57–63.
11. Кузьмина Л.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>
12. Kelada S.N., Eaton D.L., Wang S.S., Rothman N.R., Khoury M.J. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111(8): 1055–64. <https://doi.org/10.1289/ehp.6065>
13. Ates I., Suzen H.S., Yucesoy B., Tekin I.O., Karakaya A. Association of cytokine gene polymorphisms in CWP and its severity in Turkish coal workers. *Am J Ind Med.* 2008; 51(10): 741–7. <https://doi.org/10.1002/ajim.20632>

14. Bull L. Genetics, Mutations, and Polymorphisms. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6475/>
15. Wood A.M., Stockley R.A. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006; 7(1): 130. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-130>
16. Байке Е.В., Байке Е.Е. Полиморфизм генов *IL-1β*, *IL-6*, *IL-10* и *TNF-α* у больных разными формами хронического гнойного среднего отита. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 4: 479.
17. Marchand-Adam S., Guillon F., Brauner M., Valeyre D. Berylliose pulmonaire chronique (2e partie): Pathogénie, expression clinique, prévention et législation. *Rev. Mal. Respir.* 2005; 22(2 Pt 1): 271–87. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85480-4](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85480-4)
18. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Анохин Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры системы цитокинов в прогнозировании риска развития и тяжести течения асбестоза. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59(9): 668–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-668-669>
19. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10): a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
20. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8(9): 1237–47. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>
21. Ferrari S.L., Ahn-Luong L., Garner P., Humphries S.E., Greenspan S.L. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(1): 255–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020092>
22. Xie X.M., Ke R., Zhang Y.H., Wang G.Z., Zhu Y.T., Hussian T. et al. Interleukin-6 gene *-174G>C* polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015; 14(3): 8516–25. <https://doi.org/10.4238/2015.july.28.21>
23. Toutouzas K., Klettas D., Anousakis-Vlachochristou N., Melidis K., Azilazian Z., Asimomiti M. et al. The *-174G>C* *Interleukin-6* Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period. *Hellenic. J. Cardiol.* 2017; 58(1): 80–6. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.02.002>
24. Phulukdaree A., Khan S., Ramkaran P., Govender R., Moodley D., Chuturgoon A. The *interleukin-6 -147G/C* polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indian men. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013; 11(3): 205–9. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0130>
25. Giacconi R., Cipriano C., Albanese F., Boccoli G., Saba V., Olivieri F. et al. The *-174G/C* polymorphism of *IL-6* is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp. Gerontol.* 2004; 39(4): 621–8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.12.013>
26. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коломейчук М.Ю., Коленков В.И., Гарбуков Е.Ю., Стахеева М.Н. Полиморфизм промоторного региона генов *IL-4*, *IL-6* и *IL-10* у пациенток с раком молочной железы. *Медицинская иммунология.* 2009; 11(1): 21–8. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-1-21-28>
27. Rosenwasser L.J., Borish L. Promoter polymorphisms predisposing to the development of asthma and atopy. *Clin. Exp. Allergy.* 1998; 28 Suppl 5: 13–5; discussion 26–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.028s5013.x>
28. Liu S., Li T., Liu J. *Interleukin-4 rs2243250* polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma. *Cytokine.* 2012; 59(2): 364–9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.05.006>
29. Wang M., Wang S., Song Z., Ji X., Zhang Z., Zhou J. et al. Associations of *IL-4*, *IL-4R*, and *IL-13* gene polymorphisms in coal workers' pneumoconiosis in China: a case-control study. *PLoS One.* 2011; 6(8): e22624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022624>
30. Акпарова А.Ю., Берсимбай Р.И., Бекманов Б.О., Ешжанов Т.Е., Абишев М.Т. Роль генов цитокинов *IL-4* и *TNF-α* в развитии предрасположенности к бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни лёгких. В кн.: *Материалы международной научно-практической конференции «Молекулярно-генетические методы исследования в медицине и биологии», 23–24 февраля 2012 г. Караганда; 2012.* <https://textarchive.ru/c-1861765-p2.html>

References

1. Pankov V.A., Lakhman O.L., Perezhogin A.N., Tyutkina G.A., Kuleshova M.V., Smirnova O.V. The dynamics of the occupational morbidity rate in the Eastern Siberia. *Gigiena i sanitariya.* 2016; 95(12): 1171–5. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1171-1175> (in Russian).
2. Kovalev E.V., Konchenko A.V., Ryzkov Yu.V., Lokh E.E. Occupational diseases at the Rostov region and preventive measures. *Glavnyi vrach Uga Rossii.* 2018; 1: 10–1 (in Russian).
3. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko O.N. Occupational chronic obstructive lung disease: phenotypic characteristics. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2017; 3: 47–53 (in Russian).
4. Khotko E.A., Tahanovich A.D. Gene polymorphism of receptors and their ligands in chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy zhurnal.* 2016; 3: 36–42 (in Russian).
5. Artemova L.V., Baskova N.V., Burmistrova T.B., Buryakina E.A., Buhtiyarov I.V., Bushmanov A.Yu. et al. Federal clinical recommendations on diagnosis, treatment and prevention of pneumoconiosis. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2016; 1: 36–49 (in Russian).
6. Makarov I.A., Potapova I.A., Mokeeva N.V. Clinical course of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to dust. *Pulmonologiya.* 2017; 27(1): 37–40. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40> (in Russian).
7. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56(4): 515–48. <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.2>
8. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18(34 suppl.): 50s–9s. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00229701>
9. Chung K.F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2005; 4(6): 619–25. <https://doi.org/10.2174/156801005774912806>
10. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: molecular foundations. *Consilium medicum.* 2008; 10(10): 57–63 (in Russian).
11. 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. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2020; 60(12): 898–903. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903> (in Russian).
12. Kelada S.N., Eaton D.L., Wang S.S., Rothman N.R., Khoury M.J. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(8): 1055–64. <https://doi.org/10.1289/ehp.6065>
13. Ates I., Suzen H.S., Yucesoy B., Tekin I.O., Karakaya A. Association of cytokine gene polymorphisms in CWP and its severity in Turkish coal workers. *Am. J. Ind. Med.* 2008; 51(10): 741–7. <https://doi.org/10.1002/ajim.20632>

14. Bull L. Genetics, Mutations, and Polymorphisms. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6475/>
15. Wood A.M., Stockley R.A. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006; 7(1): 130. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-130>
16. Bayke E.V., Bayke E.E. Gene polymorphisms of *IL-1b*, *IL-6*, *IL-10* and *TNF-a* in patients with different forms of chronic purulent otitis media. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 4: 479 (in Russian).
17. Marchand-Adam S., Guillon F., Brauner M., Valeyre D. Chronic beryllium disease: a model of interaction between environmental exposure and genetic predisposition. Pathogenesis and clinical features (Part 2). *Rev. Mal. Respir.* 2005; 22(2 Pt 1): 271–87. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85480-4](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85480-4) (in French).
18. Kuzmina L.P., Khotuleva A.G., Anokhin N.N. Genetic markers of the cytokine system in predicting the risk of development and the severity of asbestosis. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2019; 59(9): 668–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-668-669> (in Russian).
19. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10): a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
20. Rose-John S. *IL-6* trans-signaling via the soluble *IL-6* receptor: importance for the pro-inflammatory activities of *IL-6*. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(9): 1237–47. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>
21. Ferrari S.L., Ahn-Luong L., Garner P., Humphries S.E., Greenspan S.L. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(1): 255–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020092>
22. Xie X.M., Ke R., Zhang Y.H., Wang G.Z., Zhu Y.T., Hussian T. et al. Interleukin-6 gene *-174G>C* polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015; 14(3): 8516–25. <https://doi.org/10.4238/2015.july.28.21>
23. Toutouzias K., Klettas D., Anousakis-Vlachochristou N., Melidis K., Azilazian Z., Asimomiti M. et al. The *-174G>C* Interleukin-6 Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period. *Hellenic J Cardiol.* 2017; 58(1): 80–6. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.02.002>
24. Phulukdaree A., Khan S., Ramkaran P., Govender R., Moodley D., Chuturgoon A. The interleukin-6 *-147 G/C* polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indian men. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013; 11(3): 205–9. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0130>
25. Giacconi R., Cipriano C., Albanese F., Boccoli G., Saba V., Olivieri F. et al. The *-174G/C* polymorphism of *IL-6* is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp. Gerontol.* 2004; 39(4): 621–8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.12.013>
26. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Kolomejchuk M.J., Kononkov V.I., Garbukov E.J., Stakheeva M.N. Promotor polymorphism of *IL-4*, *IL-6*, and *IL-10* genes among patients with breast cancer. *Meditinskaya immunologiya.* 2009; 11(1): 21–8. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-1-21-28> (in Russian).
27. Rosenwasser L.J., Borish L. Promoter polymorphisms predisposing to the development of asthma and atopy. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28 Suppl 5: 13–5; discussion 26–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.028s5013.x>
28. Liu S., Li T., Liu J. Interleukin-4 *rs2243250* polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma. *Cytokine.* 2012; 59(2): 364–9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.05.006>
29. Wang M., Wang S., Song Z., Ji X., Zhang Z., Zhou J. et al. Associations of *IL-4*, *IL-4R*, and *IL-13* gene polymorphisms in coal workers' pneumoconiosis in China: a case-control study. *PLoS One.* 2011; 6(8): e22624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022624>
30. Akparova A.Yu., Bersimbay R.I., Bekmanov B.O., Eshzhanov T.E., Abishev M.T. The role of *IL-4* and *TNF-a* cytokine genes in the development of predisposition to bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: *Materials of the international scientific and practical conference "Molecular genetic research methods in medicine and biology"*, February 23–24, 2012. Karaganda; 2012. Available at: <https://textarchive.ru/c-1861765-p2.html> (in Russian).