

EDN: <https://elibrary.ru/gsyurp>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-12-774-780>

УДК 616-057;616-003.667.6;575.167

© Коллектив авторов, 2023

Кузьмина Л.П., Анохин Н.Н., Хотулева А.Г., Кислякова А.А.

Разработка прогностической модели для оценки риска развития асбестоза на основании результатов молекулярно-генетических исследований

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275

Введение. Профилактические мероприятия, включающие разработку системы диагностики ранних признаков изменения состояния здоровья работников и прогноз индивидуальных рисков развития заболевания, направленные на сохранение трудовых ресурсов, снижение инвалидизации и продление трудового долголетия, являются безусловным приоритетом в медицине труда.

Цель исследования — разработка прогностической модели риска развития асбестоза на основании молекулярно-генетических исследований у работников предприятий по добыче и обогащению хризотилового асбеста.

Материалы и методы. На основании исследований, ранее проведённых в лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ МТ», определён комплекс информативных и значимых в развитии асбестоза у работников предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста однонуклеотидных полиморфных вариантов генов для использования в качестве предикторов при построении прогностической модели.

Обследовано 136 человек, работавших на предприятии по добыче и обогащению хризотилового асбеста, сформировано две группы, сопоставимые по стажу, пылевой нагрузке, возрасту и полу: 68 бывших работников основных производственных специальностей с установленным диагнозом асбестоз и 68 работников без бронхолегочной патологии. Была рассчитана экспозиционная доза хризотилсодержащей пыли с учётом процента времени нахождения на рабочем месте и выполнено молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *IL-1β* rs16944, *IL-4* rs2243250, *TGF-β1* rs1800471, *SOD-2* rs4880 и *MMP-9* rs17576.

Результаты. Разработана прогностическая модель для определения вероятности развития асбестоза у работников предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста на основе определения однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *IL-1β* rs16944, *SOD-2* rs4880 и *MMP-9* rs17576. Результаты молекулярно-генетического исследования обследуемого вносятся в формулу и при полученном значении вероятности развития асбестоза, равном или выше порогового (0,582), работник включается в группу высокого риска. Чувствительность и специфичность разработанной модели составили 70,1% и 70,6%, соответственно.

Заключение. Молекулярно-генетические показатели могут выступать в роли предикторов в развитии асбестоза у работников производства по добыче и обогащению хризотила и могут быть использованы для формирования групп высокого риска при проведении профилактических мероприятий.

Этика. Исследование проведено с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследований и защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Все лица, включённые в исследование, дали информированное добровольное согласие на обследование согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Проведение исследования одобрено заключением локального комитета по этике ФГБНУ «НИИ МТ» (протокол заседания этического комитета ФГБНУ «НИИ МТ» № 9 от 29.11.2016 г.).

Ключевые слова: асбест; асбестоз; однонуклеотидный полиморфизм; гены предрасположенности; оценка риска; цитокины; ферменты антиоксидантной системы; протеолиз; интерлейкин-1β; матриксная металлопротеиназа 9; супероксиддисмутаза 2

Для цитирования: Кузьмина Л.П., Анохин Н.Н., Хотулева А.Г., Кислякова А.А. Разработка прогностической модели для оценки риска развития асбестоза на основании результатов молекулярно-генетических исследований. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(12): 774–780. <https://elibrary.ru/gsyurp> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-12-774-780>

Для корреспонденции: Анохин Николай Николаевич, научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ МТ», канд. мед. наук. E-mail: anohinmt@mail.ru

Участие авторов:

Кузьмина Л.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Анохин Н.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Хотулева А.Г. — концепция и дизайн исследования, написание текста;

Кислякова А.А. — концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание текста.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 30.11.2023 / Дата принятия к печати: 08.12.2023 / Дата публикации: 29.12.2023

Lyudmila P. Kuzmina, Nikolay N. Anokhin, Anastasia G. Khotuleva, Agata A. Kisljakova

Design of a prognostic model for assessing the risk of developing asbestosis based on the results of molecular genetic studies

Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, 105275

Introduction. Preventive measures, including the development of a system for diagnosing early signs of changes in the health status of employees and predicting individual risks of developing the disease, aimed at preserving labor resources, reducing disability and extending working life expectancy, are an absolute priority in the field of occupational safety.

The aim of the study to develop a prognostic model of the risk of developing asbestosis based on molecular genetic studies in employees of enterprises for the extraction and enrichment of chrysotile asbestos.

Materials and methods. Based on studies previously conducted in the Laboratory of Biomedical Research at the Izmerov Research Institute of Occupational Health, scientists have identified a set of informative and significant single-nucleotide polymorphic gene variants for use as predictors in the construction of a prognostic model in the development of asbestosis in workers of enterprises for the extraction and enrichment of chrysotile asbestos. We examined 136 people who worked at the enterprise for the extraction and enrichment of chrysotile asbestos. The researchers formed two groups comparable in terms of work experience, dustiness, age and gender: 68 former employees of the main production specialties with an established diagnosis of asbestos and 68 workers without bronchopulmonary pathology.

The authors calculated the exposure dose of chrysotile-containing dust and calculated it taking into account the percentage of time spent at the workplace, and also performed a molecular genetic study of single-nucleotide polymorphic variants of the genes *IL-1 β rs16944*, *IL-4 rs2243250*, *TGF- β 1 rs1800471*, *SOD-2 rs4880* and *MMP-9 rs17576*.

Results. A predictive model has been developed to determine the probability of developing asbestosis in workers of an enterprise for the extraction and enrichment of chrysotile asbestos based on the determination of single nucleotide polymorphisms *IL-1 β rs16944*, *SOD-2 rs4880* and *MMP-9 rs17576*. The results of genetic tests are entered into the formula and if the resulting probability of developing asbestosis is equal to or higher than the threshold (0.582), the employee is included in the high-risk group. The sensitivity and specificity of the developed model were 70.1% and 70.6%, respectively.

Conclusion. *Molecular genetic indicators can act as predictors in the development of asbestosis in workers of the chrysotile extraction and enrichment industry and can be used to form high-risk groups during preventive measures.*

Ethics. The study was conducted in compliance with ethical standards that guarantee respect for all research subjects and the protection of their health and rights in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. All persons included in the study gave informed voluntary consent to the examination in accordance with Federal Law No. 323-FZ dated 11/21/2011 "On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation". The study was approved by the conclusion of the local Ethics committee of Izmerov Research Institute of Occupational Health (minutes of the meeting of the Ethics committee of Izmerov Research Institute of Occupational Health No. 9 dated 11/29/2016).

Keywords: *asbestos; asbestosis; single nucleotide polymorphism; predisposition genes; risk assessment; cytokines; antioxidant enzymes; proteolysis; interleukin-1 β ; matrix metalloproteinase 9; superoxide dismutase 2*

For citation: Kuzmina L.P., Anokhin N.N., Khotuleva A.G., Kislyakova A.A. Design of a prognostic model for assessing the risk of developing asbestosis based on the results of molecular genetic studies. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(12): 774–780. <https://elibrary.ru/gsyyp> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-12-774-780> (in Russian)

For correspondence: *Nikolay N. Anokhin*, research associate at the Laboratory of Biomedical Research at the Izmerov Research Institute of Occupational Health, Cand. of Sci. (Med.). E-mail: anohinmt@mail.ru

Author IDs: Kuzmina L.P. <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>

Anokhin N.N. <https://orcid.org/0000-0002-9891-2790>

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

Kisljakova A.A. <https://orcid.org/0000-0002-7024-6634>

Contribution:

Kuzmina L.P. — concept and design of the study, editing;

Anokhin N.N. — research concept and design, data collection and processing, text writing;

Khotuleva A.G. — concept and design of the study, writing the text;

Kislyakova A.A. — research concept and design, data processing, text writing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 30.11.2023 / *Accepted:* 08.12.2023 / *Published:* 29.12.2023

Введение. Профессиональные и производственно обусловленные заболевания являются значимой медико-социальной проблемой. Несмотря на улучшение санитарно-гигиенических условий труда, технологические особенности многих производств не позволяют полностью исключить влияние вредных и(или) опасных факторов производственной среды и трудового процесса на работников. В современных условиях наиболее эффективным методом с экономической точки зрения и профилактики профессиональной патологии является разработка и внедрение системы управления рисками с целью сохранения трудовых ресурсов, снижения инвалидизации и продления трудового долголетия [1].

Наиболее распространёнными вредными факторами производственного процесса являются неорганические пыли, или аэрозоли преимущественно фиброгенного действия, профессиональный контакт с которыми может приводить к развитию заболеваний бронхолёгочной системы [2, 3]. Пылевая патология, в том числе обусловленная воздействием пыли, содержащей волокна хризотилового асбеста, характеризуется длительным латентным периодом без клинических проявлений и сложностью диагностики ранних проявлений, что может приводить к необратимому

поражению бронхолёгочной системы, развитию тяжёлых форм патологии. Внимания заслуживает и тот факт, что патологический процесс продолжается и после прекращения воздействия пыли на организм. Отсутствие адекватных методов лечения и поздняя диагностика приводят к снижению продолжительности и качества жизни, стойкой утрате трудоспособности и инвалидизации.

Все это указывает на безусловный приоритет профилактических мероприятий, разработку системы диагностики ранних признаков изменения состояния здоровья работников и прогноз индивидуальных рисков развития заболевания. Выявление групп высокого риска позволит сформулировать рекомендации по рациональному трудоустройству и определить комплекс клинико-лабораторных исследований для работающих в контакте с хризотилосодержащей пылью с целью раннего выявления профессиональной бронхолёгочной патологии.

Развитие асбестоза обусловлено не только типом асбестовой пыли и пылевой нагрузкой, но и индивидуальными особенностями метаболических систем организма. Устойчивость или чувствительность к воздействию данного производственного фактора характеризуется состоянием метаболических систем [4, 5]. Генетический полиморфизм

белков данных систем может модифицировать ответные реакции, влияя на направленность иммунного и воспалительного ответа, занимающего ключевую роль в патогенезе асбестоза [6].

Патогенез асбестообусловленной бронхолегочной патологии связан как с механическим повреждением ткани волокнами хризотила, так и токсико-химическим воздействием и характеризуется развитием непрерывного специфического диффузного интерстициального фиброза [7–9]. Поддержание воспалительного ответа обусловлено длительным нахождением пылевых частиц в глубоких отделах органов дыхания, действием свободных радикалов с образованием продуктов перекисного окисления [10–12]. Дисбаланс защитных систем организма приводит к подавлению активности ферментов антиоксидантной защиты, к индукции и интенсификации свободно-радикального окисления [13–15], к снижению ингибиторного потенциала и активации протеолиза [16–18], к изменению активности цитокинов [19].

На сегодняшний день актуальна разработка и применение в медицине труда статистического моделирования прогноза развития профессиональной патологии среди работающих во вредных и(или) опасных условиях труда с учётом максимально возможного набора предикторов, повышающих прогностическую способность. Выступая в роли доказанных предикторов, генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием асбестоза, могут быть использованы в системе прогнозирования и формировании групп высокого риска среди работников производств по добыче и обогащению хризотилового асбеста.

Цель исследования — разработка прогностической модели риска развития асбестоза на основании молекулярно-генетических исследований у работников предприятий по добыче и обогащению хризотилового асбеста.

Материалы и методы. Исследования, ранее проведённые в лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ МТ» [16, 20–23], показали значимость однонуклеотидных полиморфных вариантов генов интерлейкина-1 бета (*IL-1β rs16944*), интерлейкина-4 (*IL-4 rs2243250*), трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1 rs1800471*), супероксиддисмутазы-2 (*SOD-2 rs4880*) и матриксной металлопротеиназы-9 (*MMP-9 rs17576*) в развитии асбестоза у работников предприятия

Таблица 1 / Table 1

Сформированные для обследования группы работников предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста

Formed groups of employees of the enterprise for the extraction and enrichment of chrysotile asbestos

Значения	Группа с установленным диагнозом асбестоз (n=68)	Группа сравнения (n=68)
	Экспозиционные дозы пыли, мг/м³×годы	
Min	32,8	32,68
Q1	69,61	69,46
Me	93,66*	93,8*
Q3	136,04	136,29
Max	207,64	207,62
Стаж, лет	32,79±6,65*	30,42±8,12*

Примечания: * — показатели в группах сопоставимы (p>0,05). Notes: * — the indicators in the groups are comparable (p>0,05).

по добыче и обогащению хризотилового асбеста, что явилось основанием для их использования в качестве предикторов при построении прогностической модели.

Для достижения поставленной цели сформировано две группы в зависимости от наличия диагноза асбестоза (табл. 1), сопоставимые по стажу, экспозиционной дозе, полученной работниками за весь период работы в контакте с хризотилсодержащей пылью с учётом процента времени нахождения на рабочем месте, возрасту и полу, что позволило использовать сравнение данных групп для оценки вклада генетических факторов в развитие асбестоза.

Основную группу составили 68 работников основных производственных специальностей с установленным диагнозом асбестоз. Экспозиционная доза пыли с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены составила 93,66 (69,61; 136,04) мг/м³×годы, стаж — 32,79±6,65 года [21].

В группу сравнения вошли 68 работников основных производственных специальностей без бронхолегочной патологии. Экспозиционная доза пыли с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены составила 93,8 (69,46; 136,29) мг/м³×годы, стаж — 30,42±8,12 года. Данная группа была сформирована из общей выборки работников предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста (n=200) по принципу подбора пар с аналогичными значениями пылевых экспозиционных доз среди работников с установленным диагнозом асбестоз [21].

Пылевая нагрузка для каждого включённого в исследование рассчитана с использованием принципов оценки индивидуальных параметров воздействия по формуле, предложенной МАИР [24]:

$$D_{\text{кум}} = \sum C_{\text{ср.отб.}} \times t_{\text{т}} \times k_{\text{опас}} \quad (1),$$

где $D_{\text{кум}}$ — накопленная доза пыли; $C_{\text{ср.отб.}}$ — среднегодовая концентрация пыли в точке отбора проб, мг/м³; $t_{\text{т}}$ — период в календарном году, в котором работал сотрудник непосредственно рядом с точкой отбора проб; $k_{\text{опас}}$ — коэффициент пребывания в опасных условиях.

Для ПЦР-диагностики использовали венозную кровь. Экстракцию ДНК проводили сорбентным методом набором реагентов «ДНК-сорб-В» Амплипрайм в соответствии с инструкцией из 100 мкл цельной крови. Полиморфные варианты генов *IL-1β rs16944*, *IL-4 rs2243250*, *SOD-2 rs4880* и *MMP-9 rs17576* определялись постановкой реакции амплификации с зондами типа *TaqMan* (каналы детекции *FAM* и *HEX*) методом ПЦР «в режиме реального времени» наборами реагентов научно-производственной компании «СИНТОЛ». Наличие в геноме аллелей исследуемых генов определяли по анализу флуоресцентных сигналов накопления продуктов амплификации. Исследование полиморфного варианта гена *TGF-β1 rs1800471* проводилось методом ПЦР с детекцией продуктов амплификации методом гель-электрофореза с использованием набора реагентов «SNP-экспресс» (ООО НПФ «Литех»).

Статистический анализ проводился с использованием программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и «StatTech 3.1.10» (ООО «Статтех», Россия) с применением методов описательной (медиана, среднее арифметическое, стандартное отклонение, межквартильный размах, минимальное и максимальное значение) и аналитической (логистическая регрессия) статистики. По критерию

Шапиро–Уилка (W -критерий) проверяли нормальность распределения. Мерой определения, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости полиморфных вариантов изученных генов при прогнозировании риска развития асбестоза применялся метод ROC-кривых. По наивысшему значению индекса Юдена определялось разделяющее значение признака в точке *cutt-off*.

Результаты. На основе проведённого исследования была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития асбестоза у работников предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста, для построения которой использовались доказанные в предыдущих исследованиях лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ МТ» генетические факторы риска (*IL-1 β rs16944*, *IL-4 rs2243250*, *SOD-2 rs4880*, *MMP-9 rs17576* и *TGF- β 1 rs1800471*), вносящие независимый вклад в развитие бронхолегочной патологии от воздействия хризотилсодержащей пыли [16, 20–23].

Для построения модели логистической регрессии использовался алгоритм пошагового исключения переменных, с помощью которого были отобраны однонуклеотидные полиморфизмы генов, которые вносят наибольший вклад в развитие асбестоза у работников предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста: *IL-1 β rs16944*, *SOD-2 rs4880* и *MMP-9 rs17576* (табл. 2). Полиморфные варианты генов *IL-4 rs2243250* и *TGF- β 1 rs1800471* исключены из модели, так как в полной совокупности соответствуют незначимым коэффициентам регрессии с минимальным значением по абсолютной величине.

По результатам проведённого исследования получена формула логистической регрессии, отражающая вероятность развития асбестоза:

$$P=1/(1+e^{-z}) \quad (2),$$

$$z=-2,043+0,954 \times X_1+1,208 \times X_2+1,168 \times X_3 \quad (3),$$

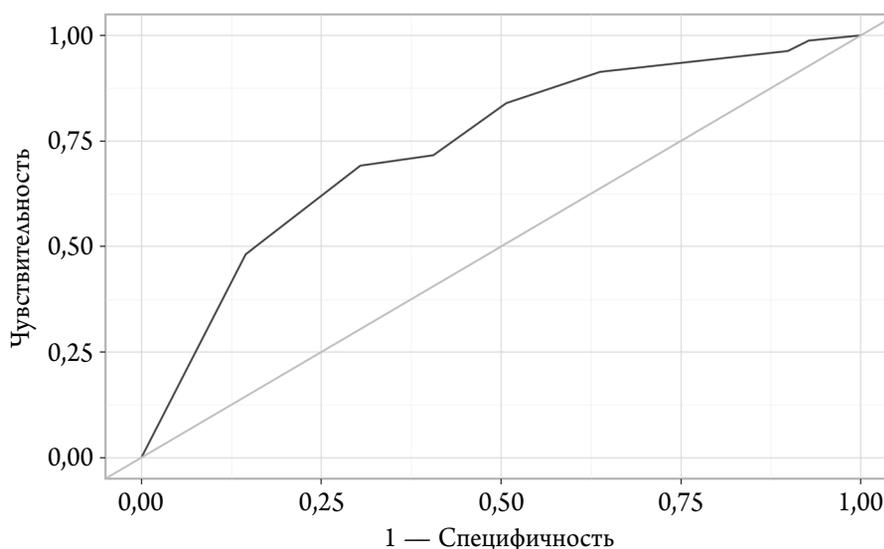


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития асбестоза от значения логистической функции P

Fig. 1. The ROC curve characterizing the dependence of the probability of the development of asbestosis on the value of the logistic function P

Таблица 2 / Table 2

Характеристика связи предикторов модели с вероятностью развития асбестоза

Characterization of the relationship of the predictors of the model with the probability of the development of asbestosis

Предикторы	СОШ; 95% ДИ	p
Генотип <i>AG</i> гена <i>IL-1β rs16944</i>	2,596; 1,278–5,280	0,008*
Аллель <i>G</i> гена <i>MMP-9 rs17576</i>	3,345; 1,565–7,156	0,002*
Аллель <i>C</i> гена <i>SOD-2 rs4880</i>	3,214; 1,354–7,629	0,008*

Примечания: * — влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Notes: * — the influence of the predictor is statistically significant ($p < 0,05$).

где P — вероятность развития асбестоза, X_1 — полиморфный вариант гена *IL-1 β rs16944* (значение «0» — при генотипах *AA* или *GG*, значение «1» — при генотипе *AG*), X_2 — полиморфный вариант гена *MMP-9 rs17576* (значение «0» — при генотипе *AA*, значение «1» — при генотипах *AG* или *GG*), X_3 — полиморфный вариант гена *SOD-2 rs4880* (значение «0» — при генотипе *TT*, значение «1» — при генотипах *CT* или *TT*), $-2,043$ — константа.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 22,7% наблюдаемой дисперсии.

При оценке зависимости вероятности развития асбестоза от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена кривая (рис. 1). Площадь под ROC-кривой составила $0,738 \pm 0,040$ с 95% ДИ: 0,659–0,817. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке *cut-off*, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,582 (рис. 2). Высокий риск развития асбестоза прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равно ей. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 70,1% и 70,6%, соответственно.

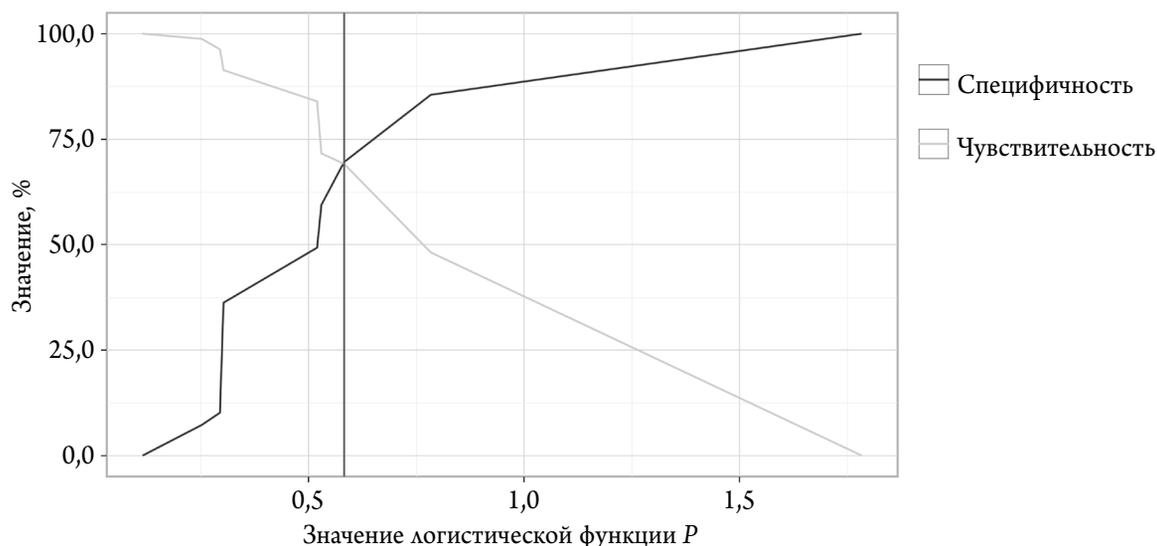


Рис. 2. Чувствительность и специфичность модели (%) в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Fig. 2. Sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the logistic function P

Примеры применения прогностической модели в оценке риска развития асбестоза у работников асбестового предприятия по добыче и обогащению хризотилового асбеста:

Пример № 1. Обследуемый А., стаж работы машинистом конвейера составляет 22 года. Установлен диагноз асбестоз. Экспозиционная доза пыли, полученная за весь период работы с учётом процента времени нахождения на рабочем месте на момент постановки диагноза, — 74,65 мг/м³×годы. Результаты молекулярно-генетического исследования: генотип AG гена *IL-1β rs16944*, генотип CT гена *SOD-2 rs4880* и генотип GG гена *MMP-9 rs17576*. Согласно прогностической модели, значение P составило 0,783, что выше порогового значения (0,582) и свидетельствует о высоком риске развития асбестоза, что совпадает с данными анамнеза.

Пример № 2. Обследуемый Б., работает в должности машиниста конвейера (стаж 24 года), рассчитанная экспозиционная доза пыли на момент исследования составила 75,16 мг/м³×годы. По результатам молекулярно-генетического исследования: генотип GG гена *IL-1β rs16944*, генотип TT гена *SOD-2 rs4880* и генотип AA гена *MMP-9 rs17576*. Используя прогностическую модель, рассчитываем значение P для данного сотрудника — 0,115, которое меньше порогового (0,582), что указывает на низкий генетический риск развития асбестоза, что подтверждается отсутствием диагноза асбестоз у данного работника, несмотря на идентичные показатели стажа и пылевой нагрузки с обследуемым А.

Пример № 3. У обследуемого В., проработавшего 43 года в должности машиниста конвейера и упаковочной машины, был диагностирован асбестоз. Полученная доза хризотилового асбеста за весь стаж с учетом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены за все время работы — 130,64 мг/м³×годы. Согласно молекулярно-генетическим исследованиям: генотип GG гена *IL-1β rs16944*, генотип TT гена *SOD-2 rs4880* и генотип AG гена *MMP-9 rs17576*. Согласно прогностической модели, генетический

риск ниже порогового — 0,303. Несмотря на низкий генетический риск был установлен диагноз асбестоз, что может быть обусловлено экспозиционной дозой пыли (выше, чем у 71% обследованных в данной группе).

Пример № 4. Обследуемому Г. диагноз асбестоз был установлен после 14 лет работы в должности дробильщика (пылевая нагрузка составила 49,11 мг/м³×годы). Выявленные полиморфные варианты генов: генотип AA гена *IL-1β rs16944*, генотип CC гена *SOD-2 rs4880* и генотип GG гена *MMP-9 rs17576*. При расчёте значения P предложенной прогностической моделью был получен высокий риск развития асбестоза — 0,582 (соответствует пороговому значению — 0,582), что совпадает с данными анамнеза.

Ограничения исследования. Размер выборки.

Заключение. Проведённое исследование позволило установить достоверные прогностически значимые молекулярно-генетические факторы риска развития асбестоза у работников предприятий по добыче и обогащению хризотила: однонуклеотидные полиморфные варианты генов интерлейкина-1 бета (*IL-1β rs16944*), супероксиддисмутазы-2 (*SOD-2 rs4880*) и матриксной металлопротеиназы-9 (*MMP-9 rs17576*); и разработать прогностическую модель оценки генетического риска для формирования группы высокого риска для включения в комплекс профилактических мероприятий.

Приведённые примеры демонстрируют не только значимость молекулярно-генетических предикторов в развитии асбестоза у работников производства по добыче и обогащению хризотила, но и работоспособность прогностической модели в оценке риска развития асбестообусловленной бронхолегочной патологии.

Разработанная прогностическая модель может быть использована для формирования группы высокого риска развития асбестоза среди устравивающихся на работу и работающих в условиях воздействия хризотилового пыли для оптимизации плана профилактических мероприятий с целью выявления ранних признаков воздействия пыли асбеста на организм.

Список литературы

1. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Головкова Н.П., Измерова Н.И., Лескина Л.М., Котова Н.И. и др. Разработка комплекса приоритетных мер по интеграции инструментов оценки условий труда для формирования уровней профессиональных рисков. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(9): 558–565. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-558-565>
2. Измеров Н.Ф. и др. *Асбестообусловленная патология: диагностика, клиника, патоморфология, профилактика и реабилитация: пособие для врачей.* М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Рос. акад. мед. наук, Науч. совет «Мед.-экол. проблемы здоровья работающих». М., 2008.
3. Измеров Н.Ф. Хризотилвый асбест и здоровье. *Профсоюзы и хризотил: Сб. докладов и выступлений. Международная конференция.* Асбест: НО «Хризотилловая ассоциация». 2007: 7–17
4. Казицкая А.С., Панев Н.И., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Евсеева Н.А. Генетические и биохимические аспекты формирования профессионального хронического пылевого бронхита. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59(6): 342–347. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-342-347>
5. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). *Интермедика.* 2000: 272.
6. Liu G., Cheres P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease. *Annual review of pathology.* 2013; 8: 161–87.
7. Пылев Л.Н., Васильева Л.А., Смирнова О.В., Везенцев А.И., Гудкова Е.А. Активные радикалы кислорода и волокнистый (асбестовый) канцерогенез. *Токсикологический вестник.* 2009; 1: 27–30.
8. Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний лёгких пылевой этиологии. *Пулмонология.* 1995; (1): 6–16.
9. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний лёгких пылевой этиологии. *Мед. труда и пром. экол.* 1999; 8: 20–27.
10. Коркина Л.Г., Величковский Б.Т. Роль свободных радикалов кислорода в пылевой патологии лёгких. *Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине: сборник науч. трудов.* 1988: 153–163.
11. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания.* Новосибирск: Сибирское университетское издательство. 2017: 284.
12. Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2017; 14(4): 381–398. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398>
13. Хурцилавы О.Г., Плужникова Н.Н., Накатиса Я.А. *Окислительный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство.* СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2012: 340.
14. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics.* 1997; 46 (2): 120–128.
15. Gu X., Ning Q., Wang H., Wang Y., Yu Y. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms in pneumoconiosis susceptibility: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2016; 9(11): 21144–21155.
16. Казицкая А.С., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Иммуные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы. *Медицина труда и промышленная экология.* 2018; (6): 33–38. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38>
17. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г. и др. *Профессиональные заболевания органов дыхания.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015: 792
18. Baggiolini M., Shnyder J., Bretz U., Dewald B., Ruch W. Cellular mechanism of proteinase release from inflammatory cells and the degradation of extra cellular proteins. *Ciba Foundation symposium.* 1979; 75: 105–121.
19. 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; 8: 1055–1064.
20. Безрукавникова Л.М., Анохин Н.Н., Цидильковская Э.С. Ассоциация молекулярно-генетических маркеров и показателей оксидативного стресса у работающих в контакте с пылью асбеста. *Медицина труда и промышленная экология.* 2019; 59(9): 560
21. 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. *Медицина труда и промышленная экология.* 2020; 60(12): 898–903.
22. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Анохин Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры системы цитокинов в прогнозировании риска развития и тяжести течения асбестоза. *Медицина труда и промышленная экология.* 2019; 59(9): 668–669.
23. Кузьмина Л.П., Бухтияров И.В., Ковалевский Е.В., Хотулева А.Г., Безрукавникова Л.М., Анохин Н.Н. и др. Научное обоснование методологии оценки риска развития асбестообусловленных заболеваний у работников, подвергающихся воздействию хризотилового асбеста, на основе определения молекулярных маркеров. *Актуальные проблемы медицины труда.* 2018: 603–610.
24. Feletto E., Kovalevskiy E.V., Schonfeld S.J., Moissonnier M., Olsson A., Bukhtiyarov I.V. et al. Developing a company-specific job exposure matrix for the Asbest Chrysotile Cohort Study. *Occup. Environ. Med.* 2021; 8. <https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107438>

References

1. Bukhtiyarov I.V., Kuzmina L.P., Golovkova N.P., Izmerova N.I., Leskina L.M., Kotova N.I. et al. Development of a set of priority measures for the integration of tools for assessing working conditions for the formation of occupational risk levels. *Med. труда i prom. ekol.* 2022; 62(9): 558–565. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-558-565> (in Russian)
2. Izmerov N.F. et al. *Asbestos-related pathology: diagnosis, clinic, pathomorphology, prevention and rehabilitation: a manual for doctors.* Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Russian Academy of Medical Sciences, Scientific Council "Medical and Environmental problems of workers' health". Moscow, 2008 (in Russian).
3. Izmerov N.F. Chrysotile asbestos and health. *Trade unions and chrysotile: Collection of reports and speeches. International Conference.* Asbestos: NPO "Chrysotile Association". 2007; 7–17 (in Russian).
4. Kazitskaya A.S., Panev N.I., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Evseeva N.A. Genetic and biochemical aspects of formation of professional chronic dust bronchitis. *Med. труда i prom. ekol.* 2019; 59(6): 342–347. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-342-347> (in Russian)
5. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashhenko T.Je., Aseev M.V. The human genome and the genes of "predisposition" (Introduction to predictive medicine). *Intermedika.* 2000: 272 (in Russian).
6. Liu G., Cheres P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease. *Annual review of pathology.* 2013; 8: 161–87.
7. Pylev L.N., Vasil'eva L.A., Smirnova O.V., Vezencev A.I., Gudkova E.A. Active oxygen radicals and fibrous (asbestos) carcinogenesis. *Toksikologicheskij vestnik.* 2009; 1: 27–30 (in Russian).
8. Velitchkovski B.T. New supposition about pathogenesis of pulmonary occupational diseases of dust etiology. *Pulmonologiya.* 1995; (1): 6–16 (in Russian).

9. Velitchkovski B.T. The main pathogenetic mechanisms of occupational lung diseases of dust etiology. *Med. truda i prom. ekol.* 1999; 8: 20–27 (in Russian)
10. Korkina L.G., Velichkovskij B.T. The role of oxygen free radicals in the dust pathology of the lungs. *Kislorodnye radikaly v khimii, biologii i meditsine: sbornik nauch. trudov.* 1988: 153–163 (in Russian).
11. Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. *Oxidative stress. Pathological conditions and diseases.* Novosibirsk: Siberian University Publishing House. 2017: 284 (in Russian).
12. Hodos M.Ja., Kazakov Ja.E., Vidrevich M.B., Brajnina H.Z. Oxidative stress and its role in pathogenesis. *Vestnik ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki.* 2017; 14(4): 381–398 <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398> (in Russian).
13. Hurcilavy O.G., Pluzhnikova N.N., Nakatisa Ja.A. *Oxidative stress and inflammation: Pathogenetic Partnership.* St. Petersburg: I.I. Mechnikov NWSMU. 2012: 340 (in Russian).
14. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics.* 1997; 46(2): 120–128.
15. Gu X., Ning Q., Wang H., Wang Y., Yu Y. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms in pneumoconiosis susceptibility: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2016; 9(11): 21144–21155.
16. Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G. Immune mechanisms underlying occupational bronchopulmonary diseases due to dust. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; (6): 33–38 <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38> (in Russian).
17. Izmerov N.F., Chuchalin A.G. *Occupational diseases of the respiratory system.* Moscow: GEOTAR-Media. 2015: 792 (in Russian).
18. Baggiolini M., Shnider J., Bretz U., Dewald B., Ruch W. Cellular mechanism of proteinase release from inflammatory cells and the degradation of extra cellular proteins. *Ciba Foundation symposium.* 1979; 75: 105–121
19. 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(8): 1055–1064
20. Bezrukavnikova L.M., Anokhin N.N., Cidilkovskaja Je.S. Association of molecular genetic markers and indicators of oxidative stress in workers in contact with asbestos dust. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59(9): 560 (in Russian).
21. Kuzmina L.P., Khotuleva A.G., Kovalevskiy E.V., Anokhin N.N., Chomarija I.M. Association of polymorphic variants of cytokine genes and enzymes of the antioxidant system with the development of asbestos. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2020; 60(12): 898–903 (in Russian)
22. Kuzmina L.P., Khotuleva A.G., Anokhin N.N. Molecular genetic markers of the cytokine system in predicting the risk of development and severity of the course of asbestos. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59(9): 668–669 (in Russian).
23. Kuzmina L.P., Bukhtiyarov I.V., Kovalevskiy E.V., Khotuleva A.G., Bezrukavnikova L.M., Anokhin N.N. et al. Scientific substantiation of the methodology for assessing the risk of asbestos-related diseases in workers exposed to chrysotile asbestos, based on the determination of molecular markers. *Aktual'nye problemy meditsiny truda.* 2018: 603–610 (in Russian).
24. Feletto E., Kovalevskiy E.V., Schonfeld S.J., Moissonnier M., Olsson A., Bukhtiyarov I.V. et al. Developing a company-specific job exposure matrix for the Asbest Chrysotile Cohort Study. *Occup Environ Med.* 2021; 8. <https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107438>