

EDN: <https://elibrary.ru/nxykpb>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-372-377>

УДК 613.6:502.3:616.097

© Коллектив авторов, 2024

Старкова К.Г., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Легостаева Т.А., Казакова О.А.

## Особенности иммунной регуляции и цитокинового профиля у работников предприятия по обогащению калийной руды, ассоциированные с полиморфизмом гена *MMP9* 836A>G

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Роспотребнадзора, ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045

**Введение.** Совершенствование методических подходов, позволяющих идентифицировать индикаторные показатели тонкого клеточно-молекулярного профиля иммунной регуляции и генетического полиморфизма, позволит оптимизировать осуществление мероприятий по ранней диагностике и профилактике профессионально обусловленных заболеваний.

**Цель исследования** — изучение особенностей цитокиновой иммунной регуляции у работников предприятия по обогащению калийной руды, ассоциированных с полиморфизмом гена матричной металлопротеиназы *MMP9* 836A>G (*rs17576*).

**Материалы и методы.** Обследованы 64 работника предприятия по обогащению калийной руды, работающие в условиях воздействия вредных производственных факторов, в том числе, пылевого фактора. Группу сравнения составили 56 работников административного аппарата. Иммуноглобулины определяли в реакции радиальной иммунодиффузии. Содержание цитокинов исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Иммунологическое обследование работников основного производства позволило выявить активацию гуморального звена по содержанию IgG у 50% обследованных и экспрессии медиаторов провоспалительной цитокиновой регуляции — *VEGF* в 1,28 раза, *IL-1beta* в 1,29 раза, *IL-6* в 1,58 раза относительно группы сравнения, сопряжённую с полиморфными изменениями гена матричной металлопротеиназы-9. Носительство вариантного аллеля *G\*836A>G* гена *MMP9* достоверно ассоциировалось с повышенной экспрессией *VEGF* (в 1,4 раза) относительно работников группы сравнения (преимущественно носителей генотипа *AA* гена *MMP9*), что позволяет рассматривать аллель *G* в качестве маркера чувствительности обследованной группы работников основного производства предприятия по обогащению калийной руды ( $OR=1,73$ ; 95%  $CI=1,03-2,93$ ), формирующего риск развития фиброобразования лёгочной ткани под воздействием пылевого фактора.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование требует дальнейшего изучения вопроса и верификации полученных данных вследствие ограниченного объёма обследованной выборки.

**Заключение.** Установлена достоверная ассоциация экспрессии *VEGF* с вариантным аллелем *G\*836A>G* гена *MMP9* ( $OR=1,73$ ; 95%  $CI=1,03-2,93$ ), что указывает на патогенетическую связь иммунного (цитокинового) «шторма» с ремоделированием структур внеклеточного матрикса и формированием в дальнейшем фиброзных изменений в слизистых оболочках как один из предполагаемых механизмов развития производственно-обусловленной патологии лёгких, ассоциированной с пылевым фактором у работников предприятия по обогащению калийной руды. Своевременные диагностические методические подходы к идентификации индикаторных показателей цитокинового и генетического профиля позволяют обосновать гипотезу формирования производственно обусловленной патологии лёгких и рекомендовать персонализированные программы ранней диагностики и профилактики нарушений здоровья работников основного производства предприятия по обогащению калийной руды.

**Этика.** Все обследованные работники дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.). Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике локальным этическим комитетом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» № 5 от 15.05.2023 г.

**Ключевые слова:** иммунная регуляция; цитокины; ген *MMP9*; *VEGF*; производственное воздействие

**Для цитирования:** Старкова К.Г., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Легостаева Т.А., Казакова О.А. Особенности иммунной регуляции и цитокинового профиля у работников предприятия по обогащению калийной руды, ассоциированные с полиморфизмом гена *MMP9* 836A>G. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(6): 372–377. <https://elibrary.ru/nxykpb> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-372-377>

**Для корреспонденции:** Долгих Олег Владимирович, e-mail: [oleg@fcrisk.ru](mailto:oleg@fcrisk.ru)

### Участие авторов:

Старкова К.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи;

Алексеев В.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи;

Легостаева Т.А. — сбор и обработка материала, написание текста;

Казакова О.А. — сбор и обработка материала.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Дата поступления: 21.05.2024 / Дата принятия к печати: 10.06.2024 / Дата публикации: 31.07.2024

Ksenia G. Starkova, Oleg V. Dolgikh, Vadim B. Alekseev, Tatyana A. Legostaeva, Olga A. Kazakova

## Features of immune regulation and cytokine profile in employees of a potash ore processing plant associated with polymorphism of the *MMP9* 836A>G gene

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya St., Perm, 614045

**Introduction.** The improvement of methodological approaches to identify the indicator indicators of the fine cellular-molecular profile of immune regulation and genetic polymorphism will optimize the implementation of measures for the early diagnosis and prevention of professionally caused diseases.

**The aim of the study** to research the features of cytokine immune regulation in employees of a potash ore processing enterprise associated with polymorphism of the *MMP9* 836A>G matrix metalloproteinase gene (*rs17576*).

**Materials and methods.** The authors have examined 64 employees of a potash ore processing enterprise working under the influence of harmful production factors, including dust factor. The comparison group consisted of 56 employees from the administrative staff. The researchers determined immunoglobulins in the radial immunodiffusion reaction. They studied the cytokine content by solid-phase enzyme immunoassay. Genotyping was performed by polymerase chain reaction in real time.

**Results.** Immunological examination of the main production workers revealed activation of the humoral link in IgG content in 50% of the examined and expression of mediators of proinflammatory cytokine regulation — VEGF by 1.28 times, IL-1beta by 1.29 times, IL-6 by 1.58 times relative to the comparison group, associated with polymorphic changes in the matrix metalloproteinase-9 gene. The carriage of the variant G\*836A>G allele of the *MMP9* gene was significantly associated with increased VEGF expression (1.4 times) relative to the workers of the comparison group (mainly carriers of the AA genotype of the *MMP9* gene), which allows us to consider the G allele as a marker of sensitivity of the examined group of workers of the main production of the potash ore enrichment enterprise (OR=1.73; 95% CI=1.03–2.93), which forms the risk of lung fibrosis under the influence of dust factor.

**Limitations.** The present study requires further study of the issue and verification of the data obtained due to the limited size of the sample examined.

**Conclusion.** The authors established a reliable association of VEGF expression with the variant allele G\*836A>G of the *MMP9* gene (OR=1.73; 95% CI=1.03–2.93), which indicates a pathogenetic relationship of the immune (cytokine) "storm" with remodeling of extracellular matrix structures and the formation of further fibrous changes in mucous membranes, as one of the proposed mechanisms of the development of production-related lung pathology associated with the dust factor in employees of a potash ore processing enterprise. Timely diagnostic methodological approaches to the identification of cytokine and genetic profile indicators allow us to substantiate the hypothesis of the formation of lung production pathology and recommend personalized programs for early diagnosis and prevention of health disorders of employees of the main production of the potash ore processing enterprise.

**Ethics.** All surveyed employees gave informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (revised 2013). The protocol of the study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the local Ethical Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies No. 5 dated 05/15/2023.

**Keywords:** immune regulation; cytokines; *MMP9* gene; VEGF; industrial effect

**For citation:** Starkova K.G., Dolgikh O.V., Alekseev V.B., Legostaeva T.A., Kazakova O.A. Features of immune regulation and cytokine profile in employees of a potash ore processing plant associated with polymorphism of the *MMP9* 836A>G gene. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(6): 372–377. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-372-377> <https://elibrary.ru/nxykpb> (in Russian)

**For correspondence:** Oleg V. Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

### Contribution:

*Starkova K.G.* — the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text;

*Dolgikh O.V.* — the concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article;

*Alekseev V.B.* — the concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article;

*Legostaeva T.A.* — collection and processing of material, writing the text;

*Kazakova O.A.* — collection and processing of material.

**Funding.** The study had no funding.

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interests in connection with the publication of this article.

Received: 21.05.2024 / Accepted: 10.06.2024 / Published: 31.07.2024

**Введение.** Профессиональные заболевания дыхательной системы составляют 70% причин всех смертей от профессиональной патологии среди работающего населения. Пыли и специфические агенты могут индуцировать развитие или варьировать клиническое течение заболевания дыхательных путей, включая расстройства как аллергической, так и неаллергической этиологии. Клиническая картина пылевых болезней связана с поражением лёгочной ткани или дыхательных путей с возможным развитием пневмокониоза, профессионального ринита, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и характеризуется бессимптомным течением начальных стадий патологического процесса и высокой степенью его хронизации [1, 2]. Определение функциональных и биологических критериев ранней диагностики, прогнозирования и профилактики нарушений состояния здоровья

работающих в условиях производственного воздействия пыли, а также роли иммунных механизмов и цитокиновой регуляции в патогенезе пылеопосредованных изменений, необходимы для разработки эффективных профилактических мероприятий, снижения экономических потерь и сбережения человеческого потенциала в целом [3, 4].

Матриксные металлопротеиназы, в частности *MMP9*, играют важную роль в различных физиологических и патологических процессах в организме, связанных с деградацией компонентов внеклеточного матрикса и гидролизом ряда регуляторных белков, модулируют различные аспекты иммунного ответа, апоптоза, клеточной пролиферации, дифференцировки и миграции иммунных клеток, высвобождая цитокины и факторы роста из внеклеточного матрикса, который служит резервуаром для биологически активных молекул [5]. Гены матриксных металлопротеиназ

полиморфны и носительство отдельных функциональных аллелей может лежать в основе генетической предрасположенности к заболеваниям, связанным с дисбалансом активности данной группы ферментов [6].

**Цель исследования** — исследовать особенности цитокинового профиля у работников основного производства предприятия по обогащению калийной руды, ассоциированные с полиморфизмом ММР9 836A>G (*rs17576*).

**Материалы и методы.** Проведено обследование 120 работающих на сльвинитовой обогатительной фабрике калийного горнодобывающего предприятия, группу наблюдения составили 64 человека, работающих на местах центрифуговщика, фильтровальщика, аппаратчика дозирования, аппаратчика сушки, аппаратчика сгустителей, машиниста конвейера, машиниста мельниц, машиниста крана, флотатора, средний возраст  $43,35 \pm 1,42$  года. Группа сравнения была представлена специалистами административно-управленческого аппарата (инженер, маркшейдер, секретарь, сотрудник отдела пропусков), рабочие места которых расположены вне условий воздействия вредных производственных факторов, всего 56 человек, средний возраст  $43,48 \pm 1,28$  года. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стажу, образу жизни ( $p > 0,05$ ).

Соотношение основных популяций лейкоцитов определяли на гематологическом анализаторе «Drew-3» (США). Уровни сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Содержание IgE общего, интерлейкинов (*IL-1beta*, *IL-6*), фактора некроза опухолей (*TNFalfa*), сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) исследовали методом иммуноферментного анализа с оценкой результатов на анализаторе «Elx808IU» (*BioTek*, США).

Статистическая обработка проводилась в пакете прикладных программ *Statistica 10.0* (*StatSoft*, USA) с расчётом среднего арифметического (*M*) и стандартной ошибки среднего (*m*). Достоверность полученных данных определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. В случае отклонения от нормального распределения применяли

нормализующую *log*-трансформацию данных. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Генетический анализ проводили из биоматериала со слизистой оболочки ротоглотки, используя сорбентный метод для выделения ДНК. Полиморфизм гена матричной металлопротеиназы-9 ММР9 836A>G (*rs17576*) определяли с использованием наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термоциклере *CFX96* (*Bio-Rad*, США). Полученные данные анализировали в программе «Ген Эксперт» с расчётом равновесия Харди–Вайнберга, данные представлены в виде частоты (%). Распределение частот генотипов и аллелей между группами оценивали по критерию хи-квадрат  $\chi^2$ , рассчитывали отношение шансов *OR* (*odds ratio*), а также относительный риск *RR* (*relative risk*) и 95% доверительный интервал (95% *CI*). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Согласно Руководству Р 2.2.2006-05 по результатам оценки условий труда рабочие места группы наблюдения относятся к классу 3.1 по концентрации пыли хлорида калия (до 8,0 мкг/м<sup>3</sup>), к классу 3.1–3.2 по эквивалентному уровню шума (до 94,4 дБА), к классу 3.1–3.2 по тяжести трудового процесса (подъём и перемещение тяжестей, рабочая поза).

Иммунологическое обследование (табл. 1) показало сдвиги соотношения основных популяций иммунных клеток, связанные с повышением фракции лейкоцитов у 51,6% обследованных группы наблюдения, различия достоверны по кратностям превышения нормы ( $p = 0,015$ ). Уровень моноцитов был повышен в 2,04 раза относительно референтного уровня ( $p = 0,000$ ) с превышением значений в группе сравнения на 14% ( $p = 0,003$ ).

Уровни сывороточных иммуноглобулинов превышали показатели нормы у 26,6% по содержанию IgG и у 23,4% по содержанию IgA, различия достоверны по кратностям превышения нормы ( $p = 0,001–0,007$ ). Показано досто-

Таблица 1 / Table 1

### Особенности иммунной регуляции и цитокинового профиля у работающих предприятия по обогащению калийной руды

#### Peculiarities of immune regulation in workers of the sylvinitе processing plant

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	6,40±0,42	5,98±0,45	0,185
Моноциты, %	8,16±0,51	7,13±0,45	0,003
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,16±0,09	1,09±0,09	0,307
Сегментоядерные нейтрофилы, %	53,80±1,74	52,27±2,66	0,344
Лимфоциты, %	34,53±1,79	37,08±2,29	0,094
IgG, г/дм <sup>3</sup>	15,56±0,86	14,30±0,82	0,040
IgM, г/дм <sup>3</sup>	1,73±0,12	1,63±0,13	0,283
IgA, г/дм <sup>3</sup>	2,47±0,19	2,55±0,20	0,558
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>	45,39±16,47	63,94±25,03	0,234
VEGF, пг/см <sup>3</sup>	316,06±42,22	249,52±33,8	0,018
IL-1beta, пг/см <sup>3</sup>	1,72±0,29	1,33±0,22	0,027
IL-6, пг/см <sup>3</sup>	2,57±0,77	1,63±0,44	0,023
TNFalfa, пг/см <sup>3</sup>	2,40±0,65	2,9±0,53	0,252

Примечание: *p* — уровень значимости различий группы наблюдения с группой сравнения.

Note: *p* — the significance level of the differences between the observation group and the comparison group.

верное повышение уровня IgG относительно показателей группы сравнения у 50% обследованных ( $p=0,04$ ).

Особенности цитокиновой межклеточной регуляции характеризовались достоверным повышением продукции VEGF в 1,28 раза, IL-1beta в 1,29 раза, IL-6 в 1,58 раза относительно группы сравнения ( $p=0,018-0,027$ ).

Результаты генетического анализа (табл. 2) показали соответствие соотношения частот аллелей и генотипов полиморфизма MMP9 836A>G у обследованных работников группы наблюдения равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2=0,07-0,71$ ;  $p=0,40-0,79$ ). При этом установлена повышенная частота вариантного аллеля G относительно работников группы сравнения в 1,4 раза ( $p=0,04$ ). Носительство аллеля G в группе наблюдения выступает маркером чувствительности в условиях производственного воздействия пыли (OR=1,73; 95% CI=1,03–2,93), в то время как гомозиготный типичный генотип AA может рассматриваться в качестве протективного в обследованной группе (OR=0,42; 95% CI=0,20–0,90). Расчёт относительного риска по аллелю G показал повышение в 1,5 раза вероятности наступления негативных последствий для здоровья у работников обследованной группы по сравнению с носителями AA генотипа (RR=1,53; 95% CI=1,03–2,29).

Анализ уровня цитокинов, ассоциированный с носительством полиморфных вариантов MMP9 836A>G (табл. 3), показал достоверно более высокие уровни VEGF в группе работников с вариантным аллелем G, в среднем в 1,38 раза ( $p=0,046$ ). В то же время не вы-

явлено ассоциаций изменения продукции IL-1beta, IL-6, TNFalpha, с полиморфизмом MMP9 836A>G.

**Обсуждение.** Особенности физико-химических свойств пыли сильвинита как фактора производственного воздействия, такие как низкое содержание диоксида кремния, полидисперсность, хорошая растворимость в биологических средах, определяют её слабую фиброгенную активность и прежде всего общетоксическое действие на организм с развитием хронического воспаления, умеренно выраженными признаками пневмофиброза с доброкачественным и медленно прогрессирующим течением [7, 8].

Развитию иммунопатологических состояний у больных с пылевыми респираторными заболеваниями способствует хроническое нарушение баланса между популяциями лимфоцитов и их продуктами, развитие T-клеточного дисбаланса, тканевой деструкции и фибробластических процессов [2, 9]. Активация синтеза медиаторов воспаления, цитокинов наблюдается на начальных стадиях развития пылевой патологии лёгких, что позволяет рассматривать их как ранние биомаркеры при воздействии фиброгенной пыли на организм. Эффекты провоспалительных цитокинов (TNFalpha, IL-1beta, IL-2, IL-6) реализуются непосредственно через регуляцию статуса активации фибробластов, рекрутирование иммунных клеток и высвобождение профибротических факторов, а уровень продукции у больных пылевыми заболеваниями органов дыхания находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания и интенсивности прогрессирования патологического процесса [10, 11].

Таблица 2 / Table 2

### Особенности генетического полиморфизма MMP9 836A>G (rs17576) у работников предприятия по обогащению калийной руды

#### Peculiarities of MMP9 836A>G (rs17576) genetic polymorphism in workers of the sylvinitic processing plant

Генотип, аллель	Группа наблюдения, %	Группа сравнения, %	$\chi^2$	$p$	OR (95% CI)
<b>Общая модель</b>					
AA	28,1	48,2	5,15	0,08	0,42 (0,20–0,90)
AG	51,6	37,5			1,77 (0,85–3,68)
GG	20,3	14,3			1,53 (0,58–4,01)
<b>Мультипликативная модель</b>					
A	53,9	67,0	4,24	0,04	0,58 (0,34–0,98)
G	46,1	33,0			1,73 (1,03–2,93)

Примечание:  $p$  — уровень значимости различий группы наблюдения с группой сравнения;  $\chi^2$  — критерий хи-квадрат; OR — отношение шансов; 95% CI — доверительный интервал.

Note:  $p$  — the significance level of differences between the observation group and the comparison group;  $\chi^2$  — the chi-square criterion; OR — the odds ratio; 95% CI — the confidence interval.

Таблица 3 / Table 3

### Особенности цитокинового профиля работающих группы наблюдения, ассоциированные с полиморфизмом MMP9 836A>G (rs17576)

#### Features of the cytokine profile of workers in the observation group associated with MMP9 836A>G (rs17576) gene polymorphism

Показатель	Генотип		$p$
	AA	AG+GG	
VEGF, пг/см <sup>3</sup>	248,10±24,28	342,17±27,17	0,046
IL-1beta, пг/см <sup>3</sup>	1,57±0,35	1,75±0,15	0,643
IL-6, пг/см <sup>3</sup>	3,30±0,65	2,42±0,43	0,386
TNFalpha, пг/см <sup>3</sup>	2,33±0,62	2,44±0,39	0,885

Примечание:  $p$  — уровень значимости межгрупповых различий по генотипам.

Note:  $p$  — the significance level of intergroup differences by genotype.

Ферменты, выделяемые активированными макрофагами, вызывают местные тканевые повреждения с разрывом волокнистой соединительной ткани. Расщепление компонентов внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами приводит к активации латентных форм провоспалительных цитокинов и мобилизации матрикс-связанных ростовых факторов, в том числе VEGF [12, 13].

Показаны корреляционные взаимодействия между функциональной активностью MMP9 и уровнем VEGF. Считается, что MMP9 повышает концентрацию активного VEGF в тканях через протеолиз гепарансульфат-протеогликанов, усиливая ассоциацию VEGF-VEGFR2, а также через расщепление растворимых ингибиторов VEGF [14]. VEGF играет важную роль в развитии лёгочной ткани, но чрезмерная экспрессия фактора в ответ на Th2-опосредованное воспаление, продукцию цитокинов или ремоделирование дыхательных путей повышает активность ангиогенеза и является важным звеном патогенеза респираторных расстройств [15].

Полиморфизм MMP9 836A>G затрагивает коллаген-связывающий домен фермента, изменяет конформацию белка, усиливая эффективность связывания конкретного субстрата и, таким образом, формируя дополнитель-

ные условия для реализации патологических процессов в условиях повышенной ферментативной активности MMP9 [16]. Исследования показывают, что носительство G аллеля ассоциировано с более высоким риском метастатического рака, хронической обструктивной болезни лёгких или сердечно-сосудистых заболеваний [17].

**Заключение.** Выполненное иммунологическое обследование работающих в производственных условиях повышенных концентраций мелкодисперсных промышленных аэрозолей показало повышение общей лейкоцитарной фракции и моноцитарных клеток, возрастание продукции IgG, активацию факторов провоспалительной цитокиновой регуляции IL-1beta, IL-6 и VEGF, ассоциированных с полиморфными вариантами гена матриксной металлопротеиназы-9, которые могут выступать в качестве маркеров ранней диагностики нарушений состояния здоровья при контактном воздействии пыли. При этом носительство редкого аллеля G полиморфизма MMP9 836A>G связано с повышением уровня VEGF и может рассматриваться в качестве маркера чувствительности в формировании предрасположенности к развитию производственно обусловленных нарушений у работников сильвинитовой обогатительной фабрики калийного перерабатывающего предприятия (OR=1,73; 95% CI=1,03–2,93).

### Список литературы (пп. 2, 5, 9, 11, 13–17 см. References)

1. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Оценка и прогнозирование респираторных нарушений при заболеваниях лёгких, связанных с воздействием фиброгенных аэрозолей. *Медицина неотложных состояний*. 2016; 2(73): 120–127.
3. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Долгих О.В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды. *Гигиена и сан.* 2020; 99(1): 6–12. <https://elibrary.ru/pipsea>
4. Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Будащ Д.С., Лебедева М.В., Байкова А.Г., Вострокнутова М.Ю. и др. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний лёгких. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(2): 81–88. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88>
6. Шадрин А.С., Терешкина И.В., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Уткин Д.О., Морозов А.А. и др. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм. *Патогенез*. 2017; 15(2): 14–23. <https://doi.org/10.25557/GM.2017.2.7297>
7. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В., Фомин В.В., Будащ Д.С., Байкова А.Г. Пневмокозиозы: современные взгляды. *Терапевт. арх.* 2019; 91(3): 107–113. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000066>
8. Шляпников Д.М., Шур П.З., Власова Е.М., Алексеев В.Б., Лебедева Т.М. Профессиональный риск развития болезней системы кровообращения у работников, занятых на выполнении подземных горных работ. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 8: 6–9.
10. Казницкая А.С., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Иммунные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; 6: 33–38. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38>
12. Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альм. клин. мед.* 2017; 45(4): 266–279. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>

### References

1. Babanov S.A., Budash D.S. Evaluation and prediction of respiratory disorders in lung diseases associated with exposure to fibrogenic aerosols. *Meditina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016; 2(73): 120–127 (in Russian).
2. Lipińska-Ojrzanowska A, Marcinkiewicz A, Walusiak-Skorupa J. Usefulness of biomarkers in work-related airway disease. *Curr. Treat. Options Allergy*. 2017; 4(2): 181–190. <https://doi.org/10.1007/s40521-017-0121-9>
3. Zaitseva N.V., Zemlianova M.A., Dolgikh O.V. Genomic, transcriptomic and proteomic technologies as a modern tool for diagnostics of health disorders associated with the impact of environmental factors. *Gigiena i sanitariya*. 2020; 99(1): 6–12. <https://elibrary.ru/pipsea> (in Russian).
4. Strizhakov L.A., Babanov S.A., Budash D.S., Lebedeva M.V., Baikova A.G., Vostroknutova M.Yu. et al. Immunological features and prognosis in modern forms of occupational lung diseases. *Med. Truda i Prom. Ekol.* 2020; 60(2): 81–88. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-2-81-88> (in Russian).
5. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
6. Shadrina A.S., Tereshkina I.V., Plieva Ya.Z., Kushlinsky D.N., Utkin D.O., Morozov A.A. et al. Matrix metalloproteinases: structure, functions and genetic polymorphism. *Patogenez*. 2017; 15(2): 14–23. <https://doi.org/10.25557/GM.2017.2.7297> (in Russian).
7. Babanov S.A., Strizhakov L.A., Lebedeva M.V., Fomin V.V., Budash D.S., Baikova A.G. Pneumoconioses: modern view. *Terapevt. Arkh.* 2019; 91(3): 107–113. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000066> (in Russian).
8. Shliapnikov D.M., Shur P.Z., Vlasova E.M., Alexeyev V.B., Lebedeva T.M. Occupational risk of cardiovascular diseases in workers engaged into underground mining. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; (8): 6–9.
9. Zhou H.Y., Sui H., Zhao Y.J., Qian H.J., Yang N., Liu L. et al. The impact of inflammatory immune reactions of the vascular

- niche on organ fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 750509. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.750509>
10. 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).
  11. Bolourani S., Brenner M., Wang P. The interplay of DAMPs, TLR4, and proinflammatory cytokines in pulmonary fibrosis. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2021; 99(10): 1373–1384. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02113-y>
  12. Shadrina A.S., Plieva Y.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L. et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017; 45(4): 266–279. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279> (in Russian).
  13. Robert S., Gicquel T., Victoni T., Valença S., Barreto E., Bailly-Maitre B. et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci. Rep.* 2016; 36(4): e00360. <https://doi.org/10.1042/BSR20160107>
  14. Vempati P., Popel A.S., Mac Gabhann F. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25(1): 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.11.002>
  15. Laddha A.P., Kulkarni Y.A. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders. *Respir. Med.* 2019; 156: 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.08.003>
  16. Zou F., Zhang J., Xiang G., Jiao H., Gao H. Association of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) polymorphisms with asthma risk: a meta-analysis. *Can. Respir. J.* 2019; 2019: 9260495. <https://doi.org/10.1155/2019/9260495>
  17. Grzela K., Zagórska W., Krejner A., Litwiniuk M., Zawadzka-Krajewska A., Kulus M. et al. Polymorphic variants 279R and 668Q augment activity of matrix metalloproteinase-9 in breath condensates of children with asthma. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2016; 5(2): 183–187. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0412-z>

### Информация об авторах:

- Старкова Ксения Геннадьевна** зав. лабораторией иммунологии и аллергологии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», канд. биол. наук.  
E-mail: [skg@fcrisk.ru](mailto:skg@fcrisk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>
- Долгих Олег Владимирович** зав. отделом иммунобиологических методов диагностики, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук, профессор.  
E-mail: [oleg@fcrisk.ru](mailto:oleg@fcrisk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>
- Алексеев Вадим Борисович** директор ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук.  
E-mail: [root@fcrisk.ru](mailto:root@fcrisk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-5850-7232>
- Легостаева Татьяна Андреевна** врач клинической лабораторной диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».  
E-mail: [ms.legota@mail.ru](mailto:ms.legota@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>
- Казакова Ольга Алексеевна** зав. лабораторией иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», канд. биол. наук.  
E-mail: [chakina2011@yandex.ru](mailto:chakina2011@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>

### Information about the authors:

- Ksenia G. Starkova** Head of the Laboratory of Immunology and Allergology, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Cand. of Sci. (Biol.).  
E-mail: [skg@fcrisk.ru](mailto:skg@fcrisk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>
- Oleg V. Dolgikh** Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.), Professor.  
E-mail: [oleg@fcrisk.ru](mailto:oleg@fcrisk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>
- Vadim B. Alekseev** Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.).  
E-mail: [root@fcrisk.ru](mailto:root@fcrisk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-5850-7232>
- Tatyana A. Legostaeva** Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies.  
E-mail: [ms.legota@mail.ru](mailto:ms.legota@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>
- Olga A. Kazakova** Head of the Laboratory of Immunogenetics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Cand. of Sci. (Biol.).  
E-mail: [chakina2011@yandex.ru](mailto:chakina2011@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>