

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

EDN: <https://elibrary.ru/ciucva>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-6-393-404>

УДК 616-057, 616.24, 575.167

Коллектив авторов, 2025

Маркелов М.А.¹, Кузьмина Л.П.¹, Маркелов К.М.², Юдин В.С.³**Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития или тяжести течения профессиональных заболеваний под воздействием вредных производственных факторов**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», проспект Будённого, 31, Москва, 1052753;²ФГБУ «Объединённая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Мичуринский проспект, 6, Москва, 119285;³ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Погодинская улица, 10с1, Москва, 119121

Научное направление, связанное с изучением генетической и эпигенетической предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний под воздействием вредных производственных факторов, на современном этапе опирается на использование высокопроизводительных молекулярно-биологических методов анализа геномной ДНК. Особый интерес представляют новые методы определения первичной структуры геномной ДНК с применением технологий массового параллельного секвенирования или секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) и гибридного анализа ДНК с помощью микрочипов высокой плотности (микроматричный анализ). Указанные выше технологии в совокупности с применением статистических методов обработки метаданных и возможностей искусственного интеллекта открываются новые перспективы в оценке, прогнозировании рисков развития социально-значимых заболеваний. Получаемый массив данных может иметь определяющее значение при решении задач управления профессиональными рисками и профилактики профессиональных заболеваний под воздействием вредных производственных факторов. Целью данного обзора явилось ретроспективное представление работ по поиску функциональных однонуклеотидных полиморфизмов, являющихся маркерами повышенного риска развития некоторых онкологических заболеваний и развития профессиональных респираторных заболеваний у работников промышленных предприятий под воздействием канцерогенов, ксенобиотиков, тяжёлых металлов, VGDF (vapors, gases, dust and fumes, пары, газы, пыль и дым). Особое внимание в обзоре уделено описанию выявленных генетических маркеров предрасположенности к развитию хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ, COPD, chronic obstructive pulmonary disease) – одной из самых распространённых респираторных патологий. В ряде случаев продемонстрировано влияние этнической принадлежности изучаемых групп работников на степень риска развития профессиональных заболеваний при наличии того или иного варианта полиморфизма. Для дальнейших скрининговых исследований целесообразно использовать технологические платформы (диагностические системы) для мультиплексного анализа в пределах не более чем несколько десятков выявленных генетических маркеров, для которых достоверно показана ассоциация с развитием профессиональных заболеваний.

Этика. Данное исследование не требовало заключения этического комитета.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких; однонуклеотидные полиморфизмы; полногеномный поиск ассоциаций; массовое параллельное секвенирование**Для цитирования:** Маркелов М.А., Кузьмина Л.П., Маркелов К.М., Юдин В.С. Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития или тяжести течения профессиональных заболеваний под воздействием вредных производственных факторов. *Мед. труда и пром. экол.* 2025; 65(6): 393–404. <https://elibrary.ru/ciucva> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-6-393-404>**Для корреспонденции:** Маркелов Михаил Леонидович, e-mail: mikhailmarkelov@gmail.com**Участие авторов:**

Маркелов М.А. — дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников), написание текста;

Кузьмина Л.П. — концепция и дизайн обзора, написание текста, редактирование;

Маркелов К.М. — анализ и интерпретация данных (литературных источников), перевод и валидация представления материалов медицинской направленности, написание текста, редактирование;

Юдин В.С. — концепция и дизайн обзора, написание текста, редактирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 05.06.2025 / Дата принятия к печати: 24.06.2025 / Дата публикации: 05.08.2025

Mikhail L. Markelov¹, Lyudmila P. Kuzmina¹, Kirill M. Markelov², Vladimir S. Yudin³**Single nucleotide polymorphisms associated with an increased risk of development or severity of occupational diseases under the influence of harmful production factors**¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, 105275;²United Hospital with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, 6, Michurinskiy Ave, Moscow, 119285;³Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, 10, Building 1, Pogodinskaya St, Moscow, 119121

The scientific field related to the study of the genetic and epigenetic predisposition to the development of occupational diseases under the influence of harmful industrial factors is currently based on the use of high-performance molecular biological methods of genomic DNA analysis. Of particular interest are new methods for determining the primary structure of genomic DNA using technologies of mass parallel sequencing or Next Generation sequencing (NGS) and hybridization analysis of DNA using high-density microarrays (micromatrix analysis). The above technologies, combined with the use of statistical metadata processing methods and artificial intelligence capabilities, open up new perspectives in assessing and predicting the risks of developing socially significant diseases. The resulting data set can be crucial in solving the tasks of occupational risk management and prevention of occupational diseases under the influence of harmful industrial factors. The study aims to present the works on the search for functional single-nucleotide polymorphisms that are markers of an increased risk of developing certain cancers and occupational respiratory diseases in industrial workers exposed to carcinogens, xenobiotics, heavy metals, VGDF (vapors, gases, dust and fumes, vapors, gases, dust and smoke). The review pays special attention to the description of the identified genetic markers of predisposition to the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD, chronic obstructive pulmonary disease), one of the most common respiratory pathologies. In a number of cases, the influence of the ethnicity of the studied groups of workers on the risk of developing occupational diseases in the presence of one or another variant of polymorphism has been demonstrated. For further screening studies, it is advisable to use technological platforms (diagnostic systems) for multiplex analysis within no more than a few dozen identified genetic markers for which an association with the development of occupational diseases has been reliably shown.

Ethics. This study did not require the conclusion of an Ethics Committee.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; single nucleotide polymorphisms; genome-wide association search; massive parallel sequencing

For citation: Markelov M.L., Kuzmina L.P., Markelov K.M., Yudin V.S. Single nucleotide polymorphisms associated with an increased risk of development or severity of occupational diseases under the influence of harmful production factors. *Med. truda i prom. ecol.* 2025; 65(6): 393–404. <https://elibrary.ru/ciucva> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-6-393-404> (in Russian)

For correspondence: Mikhail L. Markelov, e-mail: mikhailmarkelov@gmail.com

Contributions:

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

Markelov M.L. — review design, collection, analysis and interpretation of data (literary sources), text writing;

Markelov K.M. — analysis and interpretation of data (literary sources), translation and validation of presentation of medical materials, writing, editing;

Yudin V.S. — concept and design of the review, writing, editing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 05.06.2025 / Accepted: 24.06.2025 / Published: 05.08.2025

Одним из перспективных аспектов современной персонифицированной медицины является анализ индивидуальных генетических особенностей человека в контексте подбора медикаментозных препаратов в рамках индивидуальных схем консервативной терапии заболеваний различной этиологии, комплексных схем лечения и программ реабилитации, направленных на поддержание здоровья.

Расшифровка полной последовательности геномной ДНК человека в начале 2000-х годов [1, 2] явилась главной предпосылкой к масштабному изучению индивидуальных особенностей генома не только при наследственных заболеваниях человека, но и при анализе генетических основ широкого спектра социально значимых патологий: от сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринологических, орфанных заболеваний до нарушений метаболизма, психических расстройств и расстройств поведения.

Современные высокопроизводительные методы анализа геномной ДНК обеспечили возможность проведения исследований в области поиска факторов генетической предрасположенности к развитию заболеваний под воздействием вредных производственных факторов [3].

С помощью технологических платформ на основе массового параллельного секвенирования на сегодняшний день расшифрованы структуры (последовательности ДНК) десятков миллионов индивидуальных геномов представителей всех возрастных и большинства этнических групп. Стоит отметить, что в настоящий момент себестоимость секвенирования полного генома составляет менее 1000 долларов, а расшифровка и аннотация генома может занимать всего несколько минут, в то время как на реализацию проекта «The Human Genome Project», завершившегося публикацией только чернового варианта структу-

ры геномной ДНК и длившегося с 1990 по 2003 гг., было потрачено более 2,7 миллиардов долларов.

По результатам сравнительного анализа ДНК полных геномов человека обнаружены индивидуальные отличия на уровне более 9 миллионов вариантов единичных замен нуклеотидов в пределах однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism). При этом количество новых однонуклеотидных полиморфизмов постоянно растёт, в частности, за счёт выявления редких минорных аллелей в различных этнических группах. В отличие от мутаций в генах, вариации однонуклеотидных полиморфизмов не обязательно ассоциированы с заболеваниями, но совокупность однонуклеотидных полиморфизмов предопределяет индивидуальные особенности человека от фенотипических признаков до индивидуальной предрасположенности к развитию различных заболеваний [4, 5].

Вновь обнаруживаемые в ходе проведения научных работ однонуклеотидные полиморфизмы депонируются в двух публичных международных реестрах, открытых для использования научным сообществом:

- база данных олигонуклеотидных полиморфизмов (the single nucleotide polymorphism database, dbSNP), в рамках архива генетических вариаций Национального центра биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information, NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>);
- геномная база данных позвоночных и других эукариот (Ensembl genome database project) Европейского института биоинформатики (The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) family, http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation).

Существенно более дешёвым способом анализа геномной ДНК по сравнению с массовым параллельным секвенированием является микрочиповый (микроматричный) анализ, основанный на методе гибридизации ДНК на поверхности микрочипа (или на поверхности микрочастиц) с иммобилизованными в виде отдельных точек (спотов) специфическими олигонуклеотидами. Использование микрочипов высокой плотности (несколько тысяч индивидуальных спотов/микрочастиц на поверхности микрочипа) позволяет характеризовать не весь геном, но одновременно значительное количество однонуклеотидных полиморфизмов. Технология микроматричного анализа может быть отнесена к так называемым «таргетным» методам, методам анализа ограниченного количества маркёров и целевых последовательностей.

Применительно к выборкам ДНК из десятков и сотен тысяч индивидуальных образцов микроматричный анализ открыл возможность проведения исследований под общим названием «полногеномный поиск ассоциаций» (GWAS, GWA study, genome-wide association studies). Данный подход направлен на выявление специфических генетических маркёров (генетических вариаций), ассоциированных с фенотипическими признаками, заболеваниями человека, предрасположенностью или повышенными рисками развития заболеваний, в том числе профессиональных заболеваний, возникающих в результате воздействия на организм неблагоприятных (химических, биологических, физических и пр.) факторов.

Как правило, при микроматричном анализе проводят парное сравнение профилей (вариантов) однонуклеотидных полиморфизмов групп людей с определённым признаком (заболеванием) и без него, т. е. проводятся исследования ассоциаций «SNP-признак». Количество анализируемых однонуклеотидных полиморфизмов, распределённых по всему геному, может составлять несколько сотен тысяч. Отсюда и название «полногеномный поиск ассоциаций», хотя собственно секвенирование (определение первичной последовательности) геномной ДНК при этом не проводится.

По результатам сравнения распределения для каждого варианта SNP в изучаемых группах рассчитывают параметр, который называется «отношение шансов», т. е. величину равную отношению вероятности того, что исследуемый, имеющий определённый аллель, является носителем признака (например, заболевания) к вероятности наличия признака для исследуемого, не имеющего этот аллель. Если значение данного параметра оказывается больше единицы, то делается вывод о наличии ассоциации рассматриваемого SNP с изучаемым признаком. Молекулярные или биохимические основы выявленных ассоциаций являются предметами отдельных исследований за рамками, собственно, GWAS. Обязательным элементом анализа является оценка значимости отношения шансов путём расчёта с помощью критерия хи-квадрат статистического параметра «*p*-значение».

Считается, что первая работа в формате GWAS была опубликована в 2002 г. [6] и была направлена на выявление однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития инфаркта миокарда. На фоне большого количества работ по полногеномному поиску ассоциаций с 2008 г. в институте NHGRI (National Human Genome Research Institute, США) был создан интернет-ресурс «GWAS catalog», который представляет собой общедоступную постоянно обновляемую

базу данных ассоциаций «SNP-признак» [7]. На данном ресурсе выделяют «топовые» ассоциации, отбираемые «вручную» на основе опубликованных статей. Отбор осуществляется таким образом, чтобы уровень статистической значимости соответствовал значению $p < 10^{-5}$ (*p*-value, *p*-значение). В перечень заболеваний, работы по которым представлены в данном каталоге, входят заболевания пищеварительной системы (>640 работ), кардиоваскулярные заболевания (>1607), заболевания иммунной системы (>2380), онкологические заболевания (>2713). Например, по состоянию на середину августа 2024 г. каталог содержал ссылки на 6960 публикаций и 668514 «топовых» ассоциаций с указанием 346 095 однонуклеотидных полиморфизмов. Таким образом, исследования в формате GWAS на сегодняшний день можно считать наиболее эффективным способом выявления генетических маркёров, ассоциированных с тем или иным признаком.

На основе полученных данных по ассоциациям «SNP-признак» можно создавать тест-системы для анализа индивидуальных SNP с использованием классических подходов на основе ПЦР в реальном времени. Использование таких тест-систем наиболее оправдано с экономической точки зрения (например, для скрининговых исследований групп риска по определённым заболеваниям), поскольку нет необходимости рассматривать одновременно тысячи однонуклеотидных полиморфизмов.

Вместе с тем, следует отметить, что, несмотря на всё возрастающий интерес к генетически обусловленным рискам развития профессиональных заболеваний под воздействием вредных производственных факторов, количество работ по поиску соответствующих генетических маркёров не столь велико, как для социально значимых заболеваний. Определённую сложность при проведении таких работ (в частности, GWAS) составляет необходимость учитывать этнический состав группы исследования при формировании выборки пациентов с симптомами профессиональных заболеваний, т. е. статистическая обработка данных предполагает наличие информации относительно частот распределения аллелей в изучаемой популяции. Отличие частот распределения аллелей в различных этнических группах является очевидным следствием разделения популяций по регионам проживания, обусловленных неоднородным уровнем миграционных процессов на определённых этапах исторического развития человечества. Даже на бытовом уровне давно замечены отличия реакции представителей различных этносов на факторы внешней среды.

Однако, для некоторых заболеваний, риск развития которых повышается под воздействием вредных факторов окружающей среды, поиск генетических маркёров предрасположенности можно считать вполне успешным. Ещё до широкого распространения GWAS были выявлены гены, а именно закодированные в них ферменты, вовлечённые в различные пути клеточной регуляции, предопределяющие различный уровень индивидуальной устойчивости к воздействию вредных внешних факторов.

Одним из представляющих интерес и хорошо изученных примеров такого рода является фермент N-ацетилтрансфераза 2, кодируемый геном NAT2. Данный фермент участвует в ацетилировании ряда лекарственных препаратов, соединений, содержащих ариламины, гетероциклические амины. N-ацетил-трансфераза 2 является ключевым ферментом перехода ариламинов в ариламиды. Всего выявлено более 20 аллельных вариантов NAT2 гена,

ассоциированных с различным уровнем активности кодируемого фермента [8–11]. Ещё в 90-х годах было обнаружено, что носители аллелей с низкой активностью данного фермента («медленных» аллелей) подвержены повышенному риску развития онкологических заболеваний под воздействием ароматических аминов, в частности, раку мочевого пузыря [8, 9, 12]. С другой стороны, наличие «быстрого» аллеля (фермента высокой активности) повышает риск развития колоректального рака при воздействии на организм гетероциклических аминов [13]. Интересным является также тот факт, что активное курение увеличивает риск развития рака мочевого пузыря у носителей «медленных» аллелей [14]. Данный феномен целесообразно учитывать при работе во вредных условиях при контакте работников, например, с ариаминами, бензидиновыми красителями, воздействие которых на человека обуславливает до 10–20% случаев рака мочевого пузыря [15]. Для выявления отдельных нуклеотидных замен в пределах кодирующей последовательности NAT2 (например, замены C282T, T341C, C481T, G590A, A803G и G857A) разработаны, зарегистрированы и коммерчески доступны диагностические наборы на основе полимеразной цепной реакции. Возможно выполнение специализированных методов лабораторной диагностики с использованием таких наборов при подозрении на индивидуальную непереносимость отдельных фармакологических препаратов, применяемых в медикаментозной терапии онкологических заболеваний.

Вместе с тем, когортные исследования китайских рабочих, занятых на производствах, сопряжённых с контактом с бензидином, не выявили ассоциации «медленных» аллелей NAT2 с повышенным риском развития рака мочевого пузыря. Данные расхождения с исследованием на европейских популяциях могут быть обусловлены либо различиями комплекса метаболических ферментов в разнообразных этнических группах, либо особенностями метаболизма различных ароматических аминов, рассматриваемых в европейских исследованиях и китайских [16, 17]. Так или иначе, определение «статуса» гена NAT2 может быть предложено работникам на добровольных началах в случае, если производственные процессы предполагают возможность контакта с указанными выше химическими соединениями.

Ещё одна интересная пара ферментов m-глутатион S-трансфераза и t-глутатион S-трансфераза (кодируется генами *GSTM1* и *GSTT1*, соответственно) является объектом внимания при рассмотрении рисков развития онкологических заболеваний под воздействием канцерогенов, ксенобиотиков, тяжёлых металлов. Суперсемейство белков, к которому относятся упомянутые два представителя, участвуют в процессе детоксикации многих эндогенных соединений и расщеплении ксенобиотиков посредством конъюгации с восстановленным глутатионом. Известно, что *GSTM1* и *GSTT1* высоко полиморфны, выявляются с гомозиготной делецией одного или обоих генов с отличающейся, но высокой частотой в разных этнических группах [18, 19]. Делеции генов *GSTM1* и *GSTT1*, равно как полиморфизм с.313A>G (rs1695, замена 105-й аминокислоты изолейцин на валин) в *GSTP1* связаны с риском развития некоторых мультифакториальных заболеваний, таких как некоторые онкологические заболевания, ишемическая болезнь сердца, диабет, артериальная гипертензия, воспалительные заболевания кишечника [20–25].

В контексте оценки взаимосвязи между генетическим

полиморфизмом данных генов и гена *NAT2*, профессиональными воздействиями и риском развития рака мочевыводящих путей группа авторов провела мета-анализ пятнадцати исследований, посвящённых изучению связи профессионального воздействия с развитием рака мочевого пузыря и шести исследований — раком почки [26]. По результатам анализа авторы выявили общее отношение шансов равное 2,07 как для людей с нулевым генотипом *GSTM1*, так и нулевым генотипом *GSTT1* при воздействии полициклических ароматических углеводородов. Носители «медленного» генотипа *NAT2* имели отношение шансов 3,59 для рака мочевого пузыря при воздействии ароматических аминов и отношение шансов 2,07 при воздействии полициклических ароматических углеводородов. Более того, мета-анализ показал, что для рака почки под воздействием пестицидов отношение шансов равно 4,38 для нулевого генотипа *GSTM1*, 2,59 — для нулевого генотипа *GSTT1* и 6,51 — для комбинированного варианта нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1*. Наряду с другими генетическими маркерами повышенного риска развития мультифакториальных заболеваний анализ генотипа описанных представителей семейства глутатион S-трансфераза рекомендован для профилактики и предупреждения развития онкологических заболеваний. Рядом диагностических центров анализы данных генов предлагаются с использованием технологии на основе ПЦР в реальном времени. Очевидно, что анализ генов *GSTM1* и *GSTT1* также может быть рекомендован при оценке рисков развития онкологических заболеваний работников, подвергающихся воздействию полициклических ароматических углеводородов и пестицидов.

Определённый интерес для научного сообщества представляют исследования, направленные на изучение генетических аспектов развития профессиональных респираторных заболеваний у работников крупных промышленных предприятий, в частности, исследованию ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы с развитием асбестоза у рабочих, задействованных в добыче и обогащении хризолитового асбеста. В ходе проведения комплексных исследовательских мероприятий было выявлено влияние полиморфных генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы на патогенез асбестоза, наиболее значимыми маркерами в прогнозировании развития заболевания являлись полиморфизмы A511G гена *IL1b*, C589T гена *IL4* и C47T гена *SOD2*. Результаты исследования могут быть полезны для разработки методов диагностики и профилактики асбестоза, а также для понимания механизмов, лежащих в основе его развития на основании исследования полиморфизмов C589T гена *IL4*, C174G гена *IL6*, A313G гена *GSTP1* [27].

Развитие подхода систематизации большого массива данных (часто противоречащих друг другу) с помощью мета-анализа было реализовано группой авторов в феврале 2024 г. [28] на примере выявления потенциальных связей между генетическими полиморфизмами и профессионально обусловленной генотоксичностью, вызванной бензолом. Результатом исследования авторов явилось подтверждение наличия положительной связи между полиморфизмами генов и генотоксичностью у лиц, подвергшихся воздействию бензола. В 17 исследованиях из 22 наблюдалась положительная связь между генотоксичностью и полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, т. е. были выявлены генетически обусловлен-

ные индивидуальные особенности увеличенной или сниженной способности «противостоять» повреждению и осуществлять репарации ДНК на клеточном уровне. Генотоксичность в анализированных публикациях оценивалась по тестам на хромосомные aberrации, тестам на наличие микроядер, и так называемой «the comet assay» — электрофоретической оценке степени деградации ДНК в отдельных клетках. По результату проведенного мета-анализа авторы пришли к выводу о наличии позитивной ассоциации в метаболизме (активации или детоксикации) генотоксических веществ и в процессах восстановления повреждений ДНК для полиморфизмов генов *RAD51*, *ATM*, *CHEK2*, *NQO1*, *MPO*, *XRCC1*, *MSH2*, *GSTM1-null*, *GSTT1-null*, *NAT2*, *CYP2E1*, *XPB*, *ERCCa*, *APEX1*. Сделанные выводы согласуются с тем фактом, что *CYP2E1*, *GSTT1*, *GSTM1* и *NQO1* участвуют, собственно, в метаболизме бензола, тогда как *XRCC1*, *XPB*, *ERCCa*, *APEX1*, *DNMT* вовлечены процессы ДНК-репарации [29]. Основываясь на результатах проведенного анализа, авторы констатируют, что люди с определёнными профилями (набором вариантов) полиморфизмов в генах, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и/или в системе репарации ДНК, имеют больший или меньший потенциал противостоять воздействию бензола на генно-клеточном уровне. Соответственно, выявленные полиморфизмы в пределах перечисленных генов могут рассматриваться в качестве биомаркёров при мониторинговых исследованиях генотоксичности [28].

В числе профессиональных заболеваний особое место занимают заболевания дыхательных путей, обусловленные воздействием VGDF (vapors, gases, dust and fumes, пары, газы, пыль и дым). Так или иначе, фактор воздействия VGDF сопутствует всем без исключения видам профессиональной деятельности. В настоящее время внедрение молекулярно-генетических методов ранней диагностики бронхолегочных патологий у сотрудников различных сфер и отраслей профессиональной деятельности приобретает все большую актуальность [30], что обусловлено растущей заболеваемостью и смертностью от социально значимых заболеваний, в частности от хронической обструктивной болезни легких.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ, COPD, chronic obstructive pulmonary disease) — одно из самых распространённых респираторных патологий. При ХОБЛ наблюдается затруднение дыхания, вызываемое ограничением потока воздуха в дыхательных путях на фоне патологических изменений структуры лёгочной ткани. Заболевание характеризуется хроническими симптомами, такими как кашель и одышка, частыми обострениями хронических процессов, связанных с повреждением структур трахеобронхиального дерева (бронхиты, бронхолиты) и собственно лёгочной ткани (эмфизема, пневмосклероз и пр.). Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения ХОБЛ занимает третье место среди основных, приводящих к смерти, болезней. Только в 2019 году ХОБЛ являлся причиной смерти 3,23 миллионов людей во всем мире [31]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в России около 2,4 млн человек страдают ХОБЛ (по ряду источников до 11 млн); по данным Росстата в структуре заболеваемости среди болезней органов дыхания доля ХОБЛ составляет 21,6% и 46% в структуре смертности [32].

Глобальная инициатива по обструктивным заболеваниям лёгких (The Global Initiative for Obstructive Lung

Disease, GOLD) определяет ХОБЛ как заболевание, вызываемое воздействием частиц и вредных газов при влиянии факторов предрасположенности: генетические характеристики, особенности развития лёгких в раннем периоде жизни, наличие в анамнезе таких заболеваний, как бронхиальная астма [33]. На развитие ХОБЛ могут иметь существенное влияние перенесённые инфекционные респираторные заболевания и воздействие вредных факторов VGDF. Наличие генетически обусловленной компоненты ХОБЛ было отмечено ещё в 80-х годах. В 1986 г. был выявлен генетический фактор, предопределяющий развитие ХОБЛ в раннем возрасте. Этим фактором оказался дефицит альфа1-антитрипсина, фермента, кодируемого геном *SERPINA1*. Вместе с тем лишь 1–2% пациентов с ХОБЛ являются носителями мутаций в гене *SERPINA1* [34].

По данным различных источников табакокурение является одним из лидирующих факторов риска развития ХОБЛ: в промышленных (индустриальных) странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах — 45% мужчин и 20% женщин [35]. В развивающихся странах патологическое влияние на органы дыхания оказывает высокий процент применения биологического сырья в быту (сжигание древесины, торфа, продуктов животноводства) для приготовления пищи и обогрева жилых помещений. Этиологическую роль могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение атмосферного воздуха. В Европе и Северной Америке роль загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается как 15–20%; в странах, где учет профессиональных факторов риска контролируется менее тщательно, возможно, данный процент значительно выше. Загрязнение воздуха на рабочем месте пылью (биологической, минеральной), мелкодисперсными частицами, газами и дымом и отсутствие средств индивидуальной защиты связано с большей распространенностью ХОБЛ [36].

По мере расширения применения упомянутой выше технологии GWAS в поисках генетических маркеров, обуславливающих повышенный риск развития ХОБЛ, в поле зрения исследователей попали три основные группы генов согласно функции, кодируемых ими белков: гены воспалительного цикла, гены протеолитического/антипротеолитического баланса, гены антиоксидантов. В обобщающей 20-летний период исследований статье Marika Boezen и соавторов, опубликованной в 2009 г., был проведен мета-анализ на выборке 694 публикаций, посвящённых ХОБЛ, с акцентом на 20 сайтов полиморфизма в 12 генах, которые упоминались по меньшей мере в трёх публикациях [37]:

- гены цитокинов воспалительного цикла — *TNFA*, *TGFB1*, *IL-6*, *IL-1B*, *IL1RN*;
- гены белков протеолитического/антипротеолитического баланса — *MMP9*;
- гены ферментов оксидативного стресса — *GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *EPHX1*, *SOD2*, *SOD3*.

Внимание к фактору некроза опухоли альфа (*TNFA*) обосновывается тем, что повышенный уровень его концентрации в плазме крови отмечается при осложнённом течении ХОБЛ. Из трёх рассмотренных сайтов полиморфизма только *TNFA-308G/A* был определён как значимый для азиатской популяции (отношение шансов 2,01), тогда, как для белой популяции ассоциация с развитием ХОБЛ была не существенна. При рассмотрении цитокина *TGFB1* (трансформирующий фактор роста

бета) оказалось, что три его минорных аллеля rs2241712, rs1982073 и rs1800469 имеют «защитный эффект», тогда как полиморфизм rs6957 предопределяет повышенный риск развития ХОБЛ. Для полиморфизмов в генах других рассмотренных цитокинов существенная ассоциация в азиатской популяции была выявлена только для аллеля удвоенного варианта гена *IL1RN* (два повтора гена). Гены оксидативного стресса также были включены в исследования, поскольку табакокурение является одной из основных причин ХОБЛ, а сигаретный дым является источником активных форм кислорода и азота. На момент проведения мета-анализа наиболее изученными генами оксидативного стресса были гены, кодирующие микросомальную эпоксидгидролазу (*EPHX1*) и глутатион S-трансферазы P1, T1 и M1. Оказалось, что полиморфизм Y113H гена *EPHX1* при раздельном рассмотрении азиатской популяции и белых не показывает увеличение риска развития ХОБЛ, тогда как H139R показывает значительную защитную ассоциацию в азиатской популяции. По результатам мета-анализа авторы пришли к выводу, что гомозигота нулевого генотипа *GSTM1* существенно увеличивает риск ХОБЛ для европейской (Caucasian, белой) популяции, и незначительно увеличивает риск для азиатской. Интересно, что полиморфизм I105V гена *GSTP1* на выборке из азиатской популяции имеет защитный эффект, тогда как, для европейской (Caucasian, белой) популяции с данным полиморфизмом наблюдается обратный эффект. В совокупности представленные данные указывают на большую важность рассмотрения ассоциаций с учётом этнического состава изучаемой группы.

В том же году международная группа авторов представила результаты первого масштабного исследования с использованием GWAS в контексте изучения молекулярных механизмов развития ХОБЛ [38]. На первом этапе использовалась когорта «случай–контроль» из Бергена (Норвегия). В выборку входило 823 случая ХОБЛ и 810 человек из контрольной группы, курящих. GWAS анализ исследователи проводили с использованием системы на основе гибридизации с олигонуклеотидными зондами Illumina HumanNap550 genotyping BeadChip (version 3), которая позволяет анализировать 561466 однонуклеотидных полиморфизмов. 100 выявленных сайтов полиморфизма с максимальными значениями «отношения шансов» проанализировали на образцах из коллекции «Международная сеть генетики ХОБЛ» (ICGN, International COPD Genetics Network). Выборка была представлена 1891 образцом от пациентов из 606 семей европеоидов (белых, Caucasian). В качестве инструмента для анализа использовали масс-спектрометрический комплекс MassARRAY (производства компании Agena, США) с протоколом приготовления проб Sequenom iPLEX SNP. Данный подход предполагает возможность одновременного анализа до нескольких десятков сайтов полиморфизма в одном образце за несколько минут. Для восьми из 100 сайтов полиморфизма были реплицированы (подтверждены) генетические ассоциации с ХОБЛ на выборке ICGN. Далее выявленные восемь сайтов полиморфизма были проанализированы на коллекции образцов от 389 пациентов из проекта «Национальное исследование лечения эмфиземы США» (NETT, The US National Emphysema Treatment Trial, NETT) и 472 контрольных образцов проекта «Изучение старения» (Normative Aging Study, NAS) и, наконец, на 949 пациентах 127 семей из бостонской выборки коллекции раннего дебюта ХОБЛ (Boston Early-Onset COPD population).

В итоге два SNP (rs8034191, rs1051730) в пределах локуса *CHRNA 3/5* (a-nicotinic acetylcholine receptor, локализация на 15-й хромосоме) были идентифицированы как однозначно ассоциированные с развитием ХОБЛ. Авторы отмечают, что данный локус ранее был отмечен как вовлечённый в риск развития рака лёгких и приверженности к табакокурению [39, 40]. Кроме того, в пределах локуса *HNIP* (Hedgehog-Interacting Protein, локализация на 4-й хромосоме), по мнению авторов, два сайта полиморфизма (rs1828591 и rs13118928) для выборки Boston Early-Onset COPD ассоциированы со значением «объёма форсированного выдоха за первую секунду» (ОФВ1, FEV1, Forced Expiratory Volume in one second), наиболее часто используемого и самого информативного показателя спирометрии (исследования функции внешнего дыхания), характеризующегося количеством воздуха, выведенного из лёгких за первую секунду выдоха. Заметим, что ОФВ1 (FEV1) равно, как и соотношение ОФВ1 (FEV1) к «форсированной жизненной ёмкости лёгких» (ФЖЕЛ, FVC, Forced Vital Capacity), максимальному объёму воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха, являются важными параметрами исследования функции внешнего дыхания в клинической практике, применяемого для оценки заболеваемости и смертности, а также основой для выявления и постановки диагноза ХОБЛ. Относительно генов *Hedgehog* (Hh) известно, что они кодируют сигнальные молекулы, которые играют важную роль в регуляции морфогенеза, а упомянутый локус *HNIP* может играть роль непосредственно в развитии лёгких.

Годом позже, в 2010 г., большая группа учёных, представляющая интересы 64 научных центров, клиник и фондов, опубликовала обобщённые данные мета-анализа, полученные на основе 14 исследований GWAS, которые позволили идентифицировать 5 локусов, ассоциированных с функцией лёгких [41]. Как и в предшествующем исследовании оценивались параметры ОФВ1 и соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (FEV1, FEV1/FVC), статус табакокурения (а также возраст, пол, антропометрические данные). В общей сложности в рассмотрение при проведении GWAS входило 2 705 257 аутоматических однонуклеотидных полиморфизмов, часть из которых была включены в анализ путём так называемой «импутации». Процедура «импутации» предполагает введение в анализ отсутствующих данных об отдельных однонуклеотидных полиморфизмах, дополняемой за счёт известной информации о гаплотипах рассматриваемой выборки (популяции). Применение «импутации» целесообразно при ограниченном количестве олигонуклеотидных зондов (соответствующих отдельным однонуклеотидным полиморфизмам) при проведении GWAS с помощью микроматричных чипов. В работе представлены результаты, полученные в рамках деятельности SpiroMeta консорциума, CHARGE консорциума (The Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology, когорты исследования сердца и возраста в генетической эпидемиологии) и проекта Health 2000 с совокупной выборкой 20288 индивидуумов на первой стадии GWAS и более 54 000 индивидуумов на последующих стадиях прямого генотипирования (с помощью ПЦР и секвенирования) по отобраным «топовым» сайтам полиморфизма (с минимальными значениями p -value, $p < 5 \times 10^{-8}$). В качестве инструмента GWAS использовали микроматричный анализ на чипах производства компаний Illumina и Affimetrix. В результате были подтверждены ранее полученные данные по ассоциации локуса *HNIP*

с функцией лёгких, оцениваемой по показателям спирометрии ОФВ1 и соотношению ОФВ1/ФЖЕЛ (значениям FEV1 и FEV1/FVC). Выявлены новые однонуклеотидные полиморфизмы в пределах регионов 4q24 (GSTCD), 2q35 (TNS1), 5q33 (HTR4) по значениям FEV1, и 6p21 (AGER), 15q23 (THSD4) по значениям FEV1/FVC. Интересно, что описанные ассоциации локусов характерны для всей популяции и не специфичны только для курящих. В дополнение к указанным локусам авторы выявили перечень 2000 лучших ассоциаций со значениями FEV1 и FEV1/FVC с предложением использовать эту информацию для исследований, стратифицированных по дополнительным признакам популяционных выборок. Под такого рода стратификацией может полагаться, например, воздействие факторов внешней среды.

Результаты проведенного поиска генетических ассоциаций с ХОБЛ в ещё более масштабном объёме с участием десятков исследователей были представлены в 2017 и 2019 гг. [42, 43]. В 2017 г. исследования проводились под эгидой Международного Консорциума Генетики ХОБЛ (ICGC, International COPD Genetics Consortium), объединившего усилия 62 научных и медицинских коллективов [42]. В интегральном мета-анализе использовали данные 22 GWAS исследований, 4 когортных полноэкзомных исследований, а также данные о генах-кандидатах ранее выделенных посредством мета-анализа других исследований [44]. В совокупности было идентифицировано 13 новых локусов, ассоциированных с ХОБЛ и подтверждена ассоциация для 9 ранее описанных. В **таблице** представлена информация об обнаруженных локусах.

В исследованиях, обобщённых в 2019 г. [44], выборка образцов ICGC была дополнена материалом Биобанка Соединённого Королевства Великобритании и Ирландии (UK Biobank) и включала 35 735 образцов с диагнозом ХОБЛ и 222 076 контрольных образцов. Мета-анализ объединял 25 исследований. В пределах окрестности 1 млн пар оснований от выявленных 82 локусов (включая, 47 ранее выявленных ассоциаций с ХОБЛ или функцией лёгких) было картировано 106 генов, экспрессируемых в лёгких. Данное обстоятельство косвенно свидетельствует в пользу достоверности полученных данных.

Важное направление для дальнейшего изучения развития ХОБЛ в контексте воздействия внешних факторов и индивидуальные генетические особенности было предложено группой авторов в 2021 г. [45]. В исследовании была проведена оценка синергического эффекта на развитие ХОБЛ структурных особенностей группы генов (вовлечённых в функционирование лёгких) под воздействием токсичных факторов внешней среды. В исследовании рассматривали выборку из 181 пациента с ХОБЛ и 292 здоровых пациентов. Все индивидуумы относились к монголоидному этносу. Генотипирование *GSTM1* (null del), *GSTT1* (null del), *EPHX1* (rs2234922 и rs1051740), *GSTP1* (rs1695 и rs1138272), *CHRNA3* (rs1051730 и rs12914385), *CHRNA5* (rs16969968 и rs17486278), *SOD3* (rs1799895 и rs699473) проводили с помощью тест-систем на основе ПЦР. В качестве фактора внешнего воздействия рассматривалось табакокурение. В итоге было показано, что *GSTM1* null и полиморфизмы rs1051730, rs16969968, rs1799895 в любой комбинации вносят вклад в увеличение риска развития ХОБЛ. В комбинации со статусом курильщика (от одной сигареты в день и выше) риск развития ХОБЛ значительно возрастает по сравнению с никогда не курившими лицами.

В 2013 г. Christiani и соавторы предложил при поиске ассоциаций генетической предрасположенности к развитию заболеваний лёгких рассматривать фактор воздействия VGDF (vapours, gases, dust and fumes, пары, газы, пыль и дым) на представителей большой когорты исследуемых с использованием GWAS [46]. В качестве исследуемого материала была использована выборка проекта Framingham Heart Study (FHS), реализуемого на базе Национального института здоровья США (National Heart, Lung and Blood Institute of the National Health Institute) и включающая 4785 участников. Изначально (старт проекта относится к 1948 г.) материал для данной коллекции (биологический материал, анкетирование, биохимические анализы и т. д.) формировался с целью изучения природы кардиоваскулярных и других заболеваний человека. Метаданные включают информацию и клинический материал от трёх поколений выбранных семей [47]. Генотипирование (GWAS) осуществлялось с помощью микроматричного анализа на микрочипах Affimetrix 500K и Affimetrix 50K. Общее количество однонуклеотидных полиморфизмов, принятых к рассмотрению после исключения вариантов с низкой долей частот минорных аллелей (менее 5%), составило 300 709. Так же, как и в ранее рассмотренных работах, функциональное состояние лёгких оценивалось по значениям ОФВ1 и соотношению ОФВ1/ФЖЕЛ. «Уровень воздействия» на рабочем месте (occupational exposure) VGDF на рабочем месте на функцию лёгких ранжировали по «матрице воздействия на работников» (JEM, population-specific job exposure matrix), позволяющей классифицировать степень воздействия вредных вдыхаемых веществ в зависимости от профессиональной принадлежности тестируемого [48]. Также учитывался фактор табакокурения по градации «никогда не курил», «ранее курил», «курит в настоящий момент».

В результате авторами было выявлено 450 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 142 генах, которые обуславливают различную степень воздействия VGDF на работников при оценке значения ОФВ1. При оценке соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ таких полиморфизмов было выявлено 360 в 116 генах. Авторы отмечают сайт полиморфизма rs9931086 в гене *SLC38A8*, как наиболее существенно влияющий на ОФВ1 под воздействием внешних ингаляционных факторов. Кроме того, авторы особо выделяют гены *HDAC* (histone deacetylases), *PPAR-alpha* (peroxisome proliferator-activated receptors), *CTLA-4* (the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), связанные с воспалительными процессами, как важные элементы модуляции эффекта воздействия внешних ингаляционных факторов на функции лёгких. Эти данные согласуются с ранее опубликованной информацией о наличии корреляции активности генов *HDAC* [49, 50], *PPAR-alpha* [51], *CTLA-4* [52] с тяжестью течения ХОБЛ. Таким образом, авторами была проведена оценка воздействия ингаляционных факторов внешней среды на рабочем месте на функцию лёгких в зависимости от генотипа на большой исторической выборке, включающей представителей трёх поколений отдельных семей.

Из интересных работ, посвящённых оценке эффекта воздействия на органы дыхания факторов внешней среды во взаимосвязи с генетическими особенностями работников различных отраслей хозяйственной деятельности, хотелось бы отметить статью 2019 г. международной группы авторов под руководством Marika Boezen (выше цитировалась работа этого автора за 2009 г. [37]). Целью

Локусы, ассоциированные с хронической обструктивной болезнью лёгких [43]
Loci associated with chronic obstructive pulmonary disease [43]

Идентификационный номер однонуклеотидного полиморфизма / Identification number of a single nucleotide polymorphism	Близко расположенный ген / A closely located gene	Локализация полиморфизма относительно гена / Localization of polymorphism relative to a gene	Локус на хромосоме / A locus on a chromosome	Аллель риска / The risk allele	Альтернативный аллель / Alternative allele
rs13141641	<i>HHIP</i>	внутри гена / inside the gene	4q31.21	T	C
rs17486278	<i>CHRNA5</i>	в интроне / in the intron	15q25.1	C	A
rs7733088	<i>HTR4</i>	в интроне / in the intron	5q32	G	A
rs9399401	<i>ADGRG6</i>	в интроне / in the intron	6q24.1	T	C
rs1441358	<i>THSD4</i>	в интроне / in the intron	15q23	G	T
rs6837671	<i>FAM13A</i>	в интроне / in the intron	4q22.1	G	A
rs11727735	<i>GSTCD</i>	в интроне / in the intron	4q24	A	G
rs754388	<i>RIN3</i>	в интроне / in the intron	14q32.12	C	G
rs113897301	<i>ADAM19</i>	в интроне / in the intron	5q33.3	AT	A
rs2047409	<i>TET2</i>	в интроне / in the intron	4q24	A	G
rs2955083	<i>EEFSEC</i>	в интроне / in the intron	3q21.3	A	T
rs7186831	<i>CFDP1</i>	внутри гена / inside the gene	16q23.1	A	G
rs10429950	<i>TGFB2</i>	внутри гена / inside the gene	1q41	T	C
rs2070600	<i>AGER</i>	в кодирующей части / in the coding part	6p21.32	C	T
rs2806356	<i>ARMC2</i>	в интроне / in the intron	6q21	C	T
rs16825267	<i>PID1</i>	внутри гена / inside the gene	2q36.3	C	G
rs2076295	<i>DSP</i>	в кодирующей части / in the coding part	6p24.3	T	G
rs647097	<i>MTCL1</i>	в интроне / in the intron	18p11.22	C	T
rs1529672	<i>RARB</i>	в интроне / in the intron	3p24.2	C	A
rs721917	<i>SFTPD</i>	в кодирующей части / in the coding part	10q22.3	G	A
rs12459249	<i>CYP2A6</i>	внутри гена / inside the gene	19q13.2	C	T

исследования было выявление генетических локусов восприимчивости под воздействием нескольких типов внешних ингаляционных факторов в связи с проявлениями патологических респираторных симптомов таких, как кашель, одышка и отделение мокроты на общей популяционной выборке [53]. На первой стадии работа была проведена на выборке из 7976 индивидуумов из трёх северных провинций Нидерландов (идентификационная когорта). Для подтверждения выявленных генетических ассоциаций использовали вторую выборку, включающую 5260 индивидуумов из тех же регионов 1529 индивидуумов из Vlagtwedde-Vlaardingen когорты 1989–1990 гг. с полной информацией о генотипе. Все индивидуумы относились к европейской расе. Генотипирование проводили с помощью микроматричного анализа на чипах IlluminaCytoSNP-12 по 227 981 однонуклеотидному полиморфизму. Так же, как и в работах, описанных выше [46, 47], проведена оценка воздействия биологической пыли, минеральной пыли, газов и дыма, пестицидов, ароматических растворителей, хлорсодержащих растворителей, прочих растворителей (т. е. не ароматических растворителей, таких как формальдегид и диметилформамид) и металлов; в исследовании использовали «матрицу воздействия на работников»

(population-specific job exposure matrix, JEM) в редакции 2014 г. [54]. В результате ассоциация воздействия с кашлевым симптомом была показана для 152 сайтов полиморфизма на первой когорте (с p -значением $<10^{-4}$) и подтверждены четыре (например, rs11265204 для биологической пыли, rs7588395 для металлов). Для одышки идентифицировано 181 SNP и подтверждено 8 SNP (например, rs7252511, rs4380004 и rs4756771 для минеральной пыли; rs9513670 для газов и дыма). Для отделяемой мокроты идентифицировано 144 SNP и подтверждено 4 (например, rs12291026 для биологической пыли, rs3095611 для ароматических растворителей, rs7758025 для других растворителей). Авторы отмечают, что несколько идентифицированных SNP были локализованы в пределах генов, имеющих важное значение в функционировании лёгких, и могут играть роль в механизмах развития респираторных симптомов (например, *TMPRSS9*, *SERPINH1*, *TOX3*, *ARHGAP18*, *FCERIA*, *FCERIA*, *CHN1*). По мнению авторов, результаты данного исследования могут способствовать пониманию молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе развития респираторных симптомов, что позволит определить мишени для специфической, «таргетной», терапии и для обеспечения адекват-

ных мер защиты от воздействия факторов окружающей среды, особенно для «генетически восприимчивого» населения.

В отечественной статье 2017 г. отображены результаты проведённого изучения генетических факторов, играющих значительную роль в развитии ХОБЛ и других респираторных расстройств, связанных с профессиональным воздействием, у работников пищевого производства. В результате исследования подтверждено значение гипосекреторных мутаций PiMS и PiMZ гена $\alpha 1$ -ингибитора протеаз, а также генов детоксикации M1 и T1 системы глутатион-S-трансферазы (GST) (на фоне снижения показателей спирометрии, в том числе ОФВ1, и увеличения провоспалительных цитокинов) в прогнозировании рисков развития профессиональных респираторных заболеваний и оценке тяжести течения уже имеющихся заболеваний [55].

В контексте популяционных генетических исследований и мониторинга генетических маркёров, определяющих повышенный риск развития заболеваний под воздействием вредных производственных факторов, стоит отметить сложность получения согласия работников на предоставление своего биологического материала (кровь, буккальный смыв и т. д.) для проведения генотипирования. В настоящее время не осуществляется и, вероятнее всего, в долгосрочной перспективе не будет законодательно введено обязательное генетическое тестирование на наличие генетических маркёров повышенного риска развития профессиональных заболеваний. Как отмечалось выше, вариации распределения однонуклеотидных полиморфизмов могут сильно различаться у представителей различных этнических групп, равно, как и представленность генетических факторов, предопределяющих повышенную чувствительность к токсичным и канцерогенным агентам. Важность проблемы оценки наличия таких маркёров у представителей различных этнических групп (в отсутствии возможности проведения прямого генетического тестирования) мотивировала коллектив итальянских учёных к проведению в 2019 г. исследования, направленного на практическое применение информации об этно-специфической частоте однонуклеотидных полиморфизмов для стратификации рисков повышенной чувствительности к вредным производственным факторам определённых этнических групп и во взаимосвязи с известными генами, вовлечёнными в метаболизм токсических веществ и процессы репарации повреждений ДНК [56]. Дополнительным основанием для построения такой модели послужила массовая миграция на территорию западноевропейских стран граждан трудоспособного возраста из развивающихся стран. Значительная доля легализовавшихся на территории Европы трудовых мигрантов заняты во вредных производствах или в отраслях, где работники подвержены воздействию токсичных веществ. Представленный подход авторы предлагают рассматривать, как альтернативу генетическому анализу работников различных этнических групп для снижения рисков развития профессиональных заболеваний под воздействием токсичных веществ. Для проведения исследования авторы использовали информацию о генотипах и частотах аллелей человека, размещённую в базе данных публичного проекта Ensembl Европейского института биоинформатики (European Bioinformatics Institute) [57]. Обработку данных осуществляли с помощью статистических методов. В качестве анализируемых однонуклеотидных полиморфизмов были выбраны варианты в пределах кодирующих

или регуляторных участков одиннадцати генов ферментов, вовлечённых в метаболизм токсичных и канцерогенных веществ (GST-A1, GST-M1, GST-T1, GCT-P1, EPHX1 Ex_3, EPHX1 Ex_4, CYP1A1_2A, CYP1A1_2C, CYP2E1*6, CYP2E1*5B, MPO), пяти генов ферментов, вовлечённых в репарацию ДНК (XRCC1, XRCC3, XPD, ERCC2, hOGG1), четырёх генов, детерминирующих оксидативный стресс (NRF2, HO-1, NQO1, SOD2). Всего в рассмотрении было 24 сайта полиморфизма и четыре этнические группы: африканцы, представители восточной Азии, представители южной Азии, европейцы. Корреляции между рассматриваемыми этническими группами равно, как между каждой отдельно группой, и полиморфизмами генов, выбранных метаболических путей, выявляли с помощью «анализа главных компонент» (PCA, Principal Component Analysis). Данный универсальный статистический метод позволяет преобразовать массив данных (возможно не независимых) к основным независимым характеристикам, называемым главными компонентами. Для проведения анализа авторы ввели количественную характеристику, «относительный риск» (relative risk, RR), которая рассчитывалась, как отношение частоты гомозиготного варианта полиморфизма этнической группы к частоте гомозиготного варианта полиморфизма во всей совокупности. В случае если RR превышал единицу, полагали, что риск нахождения соответствующего гомозиготного варианта полиморфизма выше для рассматриваемой этнической группы, чем для популяции в целом. Полученные результаты анализа авторы представили в виде PCA «плоттов» для каждого из трёх наборов генов с локализацией по квадрантам генотипов 4-х этнических групп и рассматриваемых сайтов полиморфизма. Такой подход позволил наглядно оценить, насколько эффективно четыре этнические группы дискриминируются по относительному риску в рамках 3-х выбранных групп генов. Европейская и южноазиатская группы демонстрируют сходство по низкому риску наличия «неблагоприятных однонуклеотидных полиморфизмов» в генах детоксикации, тогда как восточноазиатская группа ассоциируется с высоким риском для этой группы генов. Вместе с тем, европейская и южноазиатская группы демонстрируют высокую корреляцию и высокий риск наличия «неблагоприятных однонуклеотидных полиморфизмов» в генах репарации ДНК. Африканская и европейская группы оказались сходными в отношении генов оксидативного стресса, демонстрируя низкий риск «неблагоприятных однонуклеотидных полиморфизмов» соответствующих генов. Обсуждая полученные результаты, авторы отмечают, что рассмотренные полиморфные варианты не фиксированы и безусловно будут изменяться со временем благодаря смешиванию популяций и даже селективному давлению окружающей среды.

Заключение. Таким образом, по состоянию на сегодняшний день совместными усилиями международных научных коллективов выявлено значительное количество однонуклеотидных полиморфизмов, отдельные варианты которых (или комбинации) можно рассматривать, как генетические маркёры предрасположенности к повышенному риску развития заболеваний под воздействием токсичных производственных факторов. Наибольший интерес вызывают полиморфизмы, ассоциированные с рисками развития онкологических заболеваний и заболеваний дыхательных органов. В данном случае речь идёт не о наследуемых мутациях в генах (протоонкогенах), вовлечённых в регуляцию внутриклеточных процессов, каких, например,

как апоптоз, репарацию ДНК, регуляцию клеточного цикла (BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, p53 и т. д.); напротив, рассматриваются являющиеся нормой структурные элементы геномной ДНК человека, определяющие индивидуальные особенности ответа на клеточном уровне и на состоянии организма в целом под воздействием факторов внешней среды. Обращает на себя внимание тот факт, что количество выявленных полиморфизмов превышает 100 вариантов, следовательно, для возможных перспективных скрининговых исследований необходимо использовать технологические платформы, обеспечивающие высокую мультиплексность анализа каждого образца. Выше в обзоре при описании первого масштабного исследования молекулярных механизмов развития ХОБЛ с использованием GWAS упоминался масс-спектрометрический комплекс MassARRAY.

Данный комплекс предполагает предварительную амплификацию одновременно несколько десятков фрагментов анализируемых локусов с последующим проведением реакции элонгации специфических олигонуклеотидных праймеров в присутствии нуклеотидных терминаторов. Далее вся совокупность продуктов элонгации анализируется с помощью масс-спектрометрии. Данный подход представляется нам наиболее эффективным и экономически целесообразным при проведении исследований в направлении оценки роли выявленных однонуклеотидных полиморфизмов в повышении рисков развития профессиональных заболеваний под воздействием вредных производственных факторов, где в качестве тестируемых должны быть представители коренных этнических групп Российской Федерации, равно как представителей различных этнических групп трудовой миграции стран СНГ.

Список литературы (пп. 1, 2, 4–26, 28, 29, 31, 33–54, 56, 57 см. References)

3. Кузьмина Л.П. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии. *Пульмонология*. 2008; 4: 107–110. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-107-110>
27. 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. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903> <https://elibrary.ru/ckp1uv>
30. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коляскина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования профессиональной бронхиальной астмы у мясоупаковщиков. *Пульмонология*. 2012; 3: 39–44.
32. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Синопальников А.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г., от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ — смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024; 96(3): 292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>
55. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27(2): 198–205. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205>

References

1. Schneider V.A., Graves-Lindsay T., Howe K., Bouk N., Chen H.-C., Kitts P.A. et al. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly. *Genome Res*. 2017; 27(5): 849–864. <https://doi.org/10.1101/gr.213611.116>
2. Nurk S., Koren S., Rhie A., Rautiainen M., Bzikadze A.V., Mikheenko A., et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022; 376(6588): 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
3. Kuzmina L.P. Biochemical and molecular mechanisms of occurrence of occupational bronchopulmonary pathology. *Pulmonologiya*. 2008; (4): 107–110. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-107-110> (in Russian).
4. Pastinen T., Sladek R., Gurd S., Sammak A., Ge B., Lepage P. et al. A survey of genetic and epigenetic variation affecting human gene expression. *Physiol. Genomics*. 2004; 16(2): 184–193. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00163.2003>
5. Collins F.S., Brooks L.D., Chakravarti A. A DNA Polymorphism Discovery Resource for Research on Human Genetic Variation. *Genome Res*. 1998; 8(12): 1229–1231. <https://doi.org/10.1101/gr.8.12.1229>
6. Ozaki K., Ohnishi Y., Iida A., Sekine A., Yamada R., Tsunoda T. et al. Functional SNPs in the lymphotoxin- α gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat. Genet*. 2002; 32(4): 650–654. <https://doi.org/10.1038/ng1047>
7. GWAS Catalog. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> (accessed: 18.02.2024).
8. Green J., Banks E., Berrington A., Darby S., Deo H., Newton R. N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: an overview and consideration of the evidence for gene — environment interaction. *Br. J. Cancer*. 2000; 83(3): 412–417. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1265>
9. Hirvonen A. Polymorphic NATs and cancer predisposition. *IARC Sci. Publ.* 1999; 148: 251–70. PMID: 10493262.
10. Golka K., Prior V., Blaszkewicz M., Bolt H.M. (2002). The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. *Toxicol. Lett.* 2002; 128(1–3): 229–241. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00544-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00544-6)
11. Hein D.W. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2002; 506–507: 65–77. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(02\)00153-7](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00153-7)
12. Johns L.E., Houlston R.S. N-acetyl transferase-2 and bladder cancer risk: A meta-analysis. *Environ. Mol. Mutagen.* 2000; 36(3): 221–227. <https://vk.cc/cO8pve>
13. Bell D.A., Taylor J.A., Butler M.A., Stephens E.A., Wiest J., Brubaker L.H. et al. SHORT COMMUNICATION: Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. *Carcinogenesis*. 1993; 14(8): 1689–1692. <https://doi.org/10.1093/carcin/14.8.1689>
14. Marcus P.M., Vineis P., Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(2): 115–122. <https://doi.org/10.1097/00008571-200003000-00003>
15. Green J., Banks E., Berrington A., Darby S., Deo H., Newton R. N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: an overview and consideration of the evidence for gene–environment interaction. *Br. J. Cancer*. 2000; 83(3): 412–417. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1265>
16. Ma Q.W., Lin G.F., Chen J.G., Xiang C.Q., Guo W.C., Golka K., Shen J.H. Polymorphism of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism in shanghai population: occupational and non-occupational bladder cancer patient groups. *Biomed Environ Sci.* 2004; 17(3): 291–8. PMID: 15602826. <https://clck.ru/3MwL3S>

17. Carreón T, Ruder A.M., Schulte P. A., Hayes R.B., Rothman N., Waters M., et al. NAT2 slow acetylation and bladder cancer in workers exposed to benzidine. *Int. J. Cancer*. 2005; 118(1): 161–168. <https://doi.org/10.1002/ijc.21308>
18. Nelsø H.H., Wiencke J.K., Christiansi D.C., Cheng T.J., Zuo Z.-F., Schwartz B.S., et al. Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis*. 1995; 16(5): 1243–1246. <https://doi.org/10.1093/carcin/16.5.1243>
19. Anuda V.R., Grignolli C.E., Goncalves M.S., Soares M.C., Menezes R., Saad S.T., & Costa F.F. Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin. Genet*. 1998; 54(3): 210–214. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1998.tb04286.x>
20. Zintzaras E. (2009). Glutathione S-Transferase M1 and T1 Genes and Susceptibility to Chronic Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2009; 13(6): 791–797. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2009.0079>
21. Anttila S., Luostarinen L., Hirvonen A., Elovaara E., Karjalainen A., Nurminen T., et al. Pulmonary expression of glutathione S-transferase M3 in lung cancer patients: association with GSTM1 polymorphism, smoking, and asbestos exposure. *Cancer. Res*. 1995; 55(15): 3305–9. PMID: 7614465. <https://clck.ru/3MwL9Q>
22. Bell D.A., Taylor J.A., Paulson D.F., Robertson C.N., Mohler J.L., Lucier G.W. Genetic Risk and Carcinogen Exposure: a Common Inherited Defect of the Carcinogen-Metabolism Gene Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) That Increases Susceptibility to Bladder Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85(14): 1159–1164. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.14.1159>
23. Sharma M., Gupta S., Singh K., Mehndiratta M., Gautam A., Kalra O.P. et al. Association of glutathione-S-transferase with patients of type 2 diabetes mellitus with and without nephropathy. *Diabetes Metab. Syndr.* 2016; 10(4): 194–197. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.06.006>
24. Rong S.-L., Zhou X.-D., Wang Z.-K., Wang X.-L., Wang Y.-C., Xue C.-S., Li B. Glutathione S-Transferase M1 and T1 polymorphisms and hypertension risk: an updated meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2018; 33(6): 454–465. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0133-3>
25. Senhaji N., Kassogue Y., Fahimi M., Serbati N., Badre W., Nadifi S. Genetic Polymorphisms of Multidrug Resistance Gene-1 (MDR1/ABCB1) and Glutathione S-Transferase Gene and the Risk of Inflammatory Bowel Disease among Moroccan Patients. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015(1). <https://doi.org/10.1155/2015/248060>
26. Stojanovic J., Milovanovic S., Pastorino R., Iavicoli I., Boccia S. Occupational exposures and genetic susceptibility to urinary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. of Cancer Prev.* 2018; 27(5): 468–476. <https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000364>
27. 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. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020; 60(12): 898–903. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903> <https://elibrary.ru/ckpiuv> (in Russian).
28. Guedes Pinto T., Dias T.A., Renno A.C.M., de Barros Viana M., Ribeiro D.A. The role of genetic polymorphisms for inducing genotoxicity in workers occupationally exposed to benzene: a systematic review. *Arch. Toxicol.* 2024; 98(7): 1991–2005. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03744-z>
29. Aronica L., Ordovas J.M., Volkov A., Lamb J.J., Stone P.M., Minich D. et al. Genetic Biomarkers of Metabolic Detoxification for Personalized Lifestyle Medicine. *Nutrients*. 2022; 14(4): 768. <https://doi.org/10.3390/nu14040768>
30. Vassilieva O.S., Kuzmina L.P., Kulemina E.A., Kolyaskina M.M. Clinical and molecular aspects of occupational asthma development in meat packers. *Pulmonologiya*. 2012; 3: 39–44. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-39-44> (in Russian).
31. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <https://clck.ru/3MwLS4> (accessed: 01.10.2024).
32. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ovcharenko S.I., Emelyanov A.V., Sinopalnikov A.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G., on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD — a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024; 96(3): 292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646> (in Russian).
33. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (accessed: 01.08.2024).
34. Lieberman J., Winter B., & Sastre A. (1986). Alpha1-Antitrypsin Pi-Types in 965 COPD Patients. *Chest*. 1986; 89(3): 370–373. <https://doi.org/10.1378/chest.89.3.370>
35. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gudmundsson G., Welte T., Nizankowska-Mogilnicka E. et al. COPD in Never Smokers. *Chest*. 2011; 139(4): 752–763. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1253>
36. Mehta A.J., Miedinger D., Keidel D., Bettschart R., Bircher A., Bridevaux P.-O. et al. Occupational Exposure to Dusts, Gases, and Fumes and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *American Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2012; 185(12): 1292–1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1917oc>
37. Smolonska J., Wijmenga C., Postma D.S., & Boezen H.M. Meta-analyses on Suspected Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180(7): 618–631. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0722oc>
38. Pillai S.G., Ge D., Zhu G., Kong X., Shianna K.V., Need A.C. et al. A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Identification of Two Major Susceptibility Loci. *PLoS Genet.* 2009; 5(3): e1000421. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000421>
39. Hung R.J., McKay J.D., Gaboriau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D. et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008; 452(7187): 633–637. <https://doi.org/10.1038/nature06885>
40. Thorgeirsson T.E., Geller F., Sulem P., Rafnar T., Wiste A., Magnusson K.P. et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008; 452(7187): 638–642. <https://doi.org/10.1038/nature06846>
41. Repapi E., Sayers I., Wain L.V., Burton P.R., Johnson T., Obeidat M., et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat. Genet.* 2009; 42(1): 36–44. <https://doi.org/10.1038/ng.501>
42. Hobbs B.D., de Jong K., Lamontagne M., Bossé Y., Shrine N., Artigas M.S. et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 2017; 49(3): 426–432. <https://doi.org/10.1038/ng.3752>
43. Sakornsakolpat P., Prokopenko D., Lamontagne M., Reeve N.F., Guyatt A.L., Jackson V.E. et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat. Genet.* 2019; 51(3): 494–505. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0342-2>
44. Castaldi P.J., Cho M.H., Litonjua A.A., Bakke P., Gulsvik A., Lomas D.A. et al. The Association of Genome-Wide Significant Spirometric Loci with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(6): 1147–1153. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0055oc>
45. Ganbold C., Jamiyansuren J., Tumurbaatar A., Bayarmaa A., Enebish T., Dashtseren I., & Jav S. (2021). The Cumulative Effect of Gene–Gene Interactions Between GSTM1, CHRNA3, CHRNA5 and SOD3 Gene Polymorphisms Combined with

- Smoking on COPD Risk. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 2857–2868. <https://doi.org/10.2147/copd.s320841>
46. Liao S.-Y., Lin X., Christiani D.C. Gene-environment interaction effects on lung function- a genome-wide association study within the Framingham heart study. *Environ. Health.* 2013; 12(1). <https://doi.org/10.1186/1476-069x-12-101>
 47. Splansky G.L., Corey D., Yang Q., Atwood L.D., Cupples L.A., Benjamin E.J. et al. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, Recruitment, and Initial Examination. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165(11): 1328–1335. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm021>
 48. Blanc P.D., Iribarren C., Trupin L., Earnest G., Katz P.P., Balme J., et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax.* 2008; 64(1): 6–12. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.099390>
 49. Chen Y., Huang P., Ai W., Li X., Guo W., Zhang J., & Yang J. Histone deacetylase activity is decreased in peripheral blood monocytes in patients with COPD. *J. Inflamm.* 2012; 9(1). <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-10>
 50. Ito K., Ito M., Elliott W.M., Cosio B., Caramori G., Kon O.M. et al. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(19): 1967–1976. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041892>
 51. Marian E., Baraldo S., Visentin A., Papi A., Saetta M., Fabbri L.M., Maestrelli P. Up-Regulated Membrane and Nuclear Leukotriene B4 Receptors in COPD. *Chest.* 2006; 129(6): 1523–1530. <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1523>
 52. Liu Y., Liang W.-B., Gao L.-B., Pan X.-M., Chen T.-Y., Wang Y.-Y. et al. CTLA4 and CD86 gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Hum. Immunol.* 2010; 71(11): 1141–1146. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.08.007>
 53. Zeng X., Vonk J.M., van der Plaats D.A., Faiz A., Paré P.D., Joubert P. et al. Genome-wide interaction study of gene-by-occupational exposures on respiratory symptoms. *Environ. Int.* 2019; 122: 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.017>
 54. de Jong K., Boezen H.M., Kromhout H., Vermeulen R., Postma D.S., Vonk J.M. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occup. Environ. Med.* 2013; 71(2): 88–96. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101639>
 55. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kravchenko N.Yu. A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases. *Pulmonologiya.* 2017; 27(2): 198–205. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205> (in Russian).
 56. Chiarella P., Capone P., Carbonari D., Sisto R. A Predictive Model Assessing Genetic Susceptibility Risk at Workplace. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2019; 16(11): 2012. <https://doi.org/10.3390/ijerph16112012>
 57. About the Ensembl Project. <http://grch37.ensembl.org/info/about/index.html> (accessed: 27.04.2024).

Сведения об авторах:

- Маркелов Михаил Леонидович** вед. науч. сотр. лаб. постгеномных технологий ФГБНУ «НИИ МТ», канд. биол. наук.
E-mail: mikhailmarkelov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7843-3290>
- Кузьмина Людмила Павловна** зам. директора по научной работе ФГБНУ «НИИ МТ», заслуженный деятель науки РФ, д-р биол. наук, профессор.
E-mail: lpkuzmina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>
- Маркелов Кирилл Михайлович** врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Объединённая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.
E-mail: kira-markelov@yandex.ru
- Юдин Владимир Сергеевич** директор ФБНУ «ЦСП» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: VYudin@cspfmbaru
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>

About the authors:

- Mikhail L. Markelov** Leading Researcher, Laboratory of Postgenomic Technologies, Izmerov Research Institute of Occupational Health, Cand. of Sci. (Biol.).
E-mail: mikhailmarkelov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7843-3290>
- Lyudmila P. Kuzmina** Deputy Director for Research, Honored Scientist of the Russian Federation, Izmerov Research Institute of Occupational Health, Dr. of Sci. (Biol.), Professor.
E-mail: lpkuzmina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>
- Kirill M. Markelov** Anesthesiologist-Resuscitator, United Hospital with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation.
E-mail: kira-markelov@yandex.ru
- Vladimir S. Yudin** Director, Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Dr. of Sci. (Med.), Professor.
E-mail: VYudin@cspfmbaru
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>