

Читать
онлайн
Read
onlineЖукова А.Г.^{1,2}, Казичкая А.С.^{1,2}, Ядыкина Т.К.¹, Логунова Т.Д.¹

Распределение полиморфных вариантов генов *TNF-α* и *TNFRSF1α* у шахтёров с пылевой патологией лёгких

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

Введение. Длительное воздействие угольно-породной пыли на организм вызывает системное воспаление, одним из механизмов развития которого является повышение продукции провоспалительных цитокинов — *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-2*, *IL-6*. Показано, что развитие и течение профессиональной патологии зависит от индивидуальных особенностей организма работающих во вредных условиях. В связи с этим необходимо установить значимость полиморфизма генов *TNF-α* и *TNFRSF1α* в формировании пылевой патологии лёгких у рабочих основных профессий шахт юга Кузбасса.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов *TNF-α* (*rs1800629*) и *TNFRSF1α* (*rs4149584*) у шахтёров с пылевой патологией лёгких.

Материалы и методы. Проведено обследование 127 шахтёров, длительно работающих на шахтах юга Кузбасса: 69 шахтёров с длительным воздействием высоких концентраций угольно-породной пыли с ранее установленным диагнозом пылевой патологии лёгких и 58 шахтёров без установленного диагноза пылевой патологии лёгких, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях (контроль). Проводили типирование генов *TNF-α* (*rs1800629*) и *TNFRSF1α* (*rs4149584*) методом Real-Time.

Результаты. Показано, что генотип *GG rs1800629 TNF-α* может быть молекулярно-генетическим маркёром риска развития пылевой патологии лёгких, шанс обнаружить его у шахтёров в группе с пылевой патологией почти в четыре раза выше, чем в контрольной группе. Носительство аллеля *A* и гетерозиготный генотип *AG rs1800629 TNF-α* снижают вероятность развития пылевой патологии лёгких. Установлено, что генотип *GG rs4149584 TNFRSF1α* может быть молекулярно-генетическим маркёром риска развития пылевой патологии лёгких, шанс обнаружить его в группе шахтёров с пылевой патологией в 2,6 раза выше, чем в контроле.

Ограничения исследования. Относительно небольшой размер изучаемых групп.

Заключение. Носительство гомозиготных генотипов *GG* полиморфных локусов *rs1800629* и *rs4149584* генов *TNF-α* и *TNFRSF1α* соответственно ассоциировано с риском развития пылевой патологии лёгких у шахтёров юга Кузбасса. Носительство аллеля *A* и гетерозиготный генотип *AG rs1800629 TNF-α* снижают вероятность развития пылевой патологии лёгких.

Ключевые слова: шахтёры; пылевая патология лёгких; полиморфизм генов; генотипы; аллели; *TNF-α*; *TNFRSF1α*

Соблюдение этических стандартов. Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава России № 200н от 01.04.2016. Каждый участник исследования дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Жукова А.Г., Казичкая А.С., Ядыкина Т.К., Логунова Т.Д. Распределение полиморфных вариантов генов *TNF-α* и *TNFRSF1α* у шахтёров с пылевой патологией лёгких. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 670–674. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-670-674> <https://elibrary.ru/blohxx>

Для корреспонденции: Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», зав. каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк. E-mail: nyura_g@mail.ru

Участие авторов: Жукова А.Г. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Казичкая А.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Ядыкина Т.К. — сбор и обработка материала; Логунова Т.Д. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 23.03.2023 / Принята к печати: 07.06.2023 / Опубликована: 30.08.2023

Anna G. Zhukova^{1,2}, Anastasiya S. Kazitskaya^{1,2}, Tatyana K. Yadykina¹, Tatyana D. Logunova¹

Distribution of polymorphic variants of the *TNF-α* and *TNFRSF1α* genes in miners with dust lung pathology

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the FSBEI HE Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. Long-term exposure to coal-rock dust on the body causes the development of systemic inflammation, one of the development mechanisms of which is an increase in the production of pro-inflammatory cytokines as follows: *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-2*, *IL-6*. The development and course of occupational pathology were shown to depend on the individual characteristics of the body of those who works in hazardous conditions. In this regard, it is necessary to establish the significance of the polymorphism of the *TNF-α* and *TNFRSF1α* genes in the development of dust lung pathology in workers of the main occupations of the mines in the South of Kuzbass.

The aim of the study was to investigate the prevalence of polymorphic variants of the *TNF-α* (*rs1800629*) and *TNFRSF1α* (*rs4149584*) genes in miners with dust lung pathology.

Materials and methods. A survey of one hundred twenty seven miners working for a long time in the mines of the South of Kuzbass was carried out. Of these: 69 miners with prolonged exposure to high concentrations of coal-rock dust with a previously proven diagnosis of dust lung pathology, 58 miners without a proven

diagnosis of dust lung pathology working in the same sanitary and hygienic conditions (control). The typing of the *TNF-α* (rs1800629) and *TNFRSF1α* (rs4149584) genes was carried out using the Real-Time method.

Results. The GG rs1800629 *TNF-α* genotype were shown to be a potent molecular genetic marker of the risk of developing dust lung pathology, the chance of detecting it in the group of the miners with dust pathology is almost 4 times higher than in the control group. The carriage of the A allele and the heterozygous AG rs1800629 *TNF-α* genotype reduce the probability of developing dust lung pathology. It has been established that the GG rs4149584 *TNFRSF1α* genotype can be a molecular and genetic marker of the risk of developing dust lung pathology, the chance of detecting it in the group of the miners with dust pathology is 2.6 times higher than in the control group.

Limitations. The study was limited by relatively small size of the groups under study.

Conclusion. The carriage of homozygous GG genotypes of the rs1800629 and rs4149584 polymorphic loci of the *TNF-α* and *TNFRSF1α* genes, respectively, is associated with the risk of developing dust lung pathology in miners in the South of Kuzbass. The carriage of the A allele and the heterozygous AG rs1800629 *TNF-α* genotype reduce the probability of developing dust lung pathology.

Keywords: miners; dust lung pathology; gene polymorphism; genotypes; alleles; *TNF-α*; *TNFRSF1α*

Compliance with ethical standards. The examination of the patients complied with the ethical standards of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, elaborated in accordance with the Helsinki Declaration of the World Association "Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research Involving Humans" as amended in 2013 and "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation", approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 of June 19, 2003. Each study participant gave informed voluntary written consent to participate in the study and to publish personal medical information in depersonalized form in the *Hygiene and Sanitation, Russian journal*.

For citation: Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Logunova T.D. Distribution of polymorphic variants of the *TNF-α* and *TNFRSF1α* genes in miners with dust lung pathology. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 670–674. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-670-674> <https://elibrary.ru/blahx> (In Russ.)

For correspondence: Anna G. Zhukova, MD, PhD, DSci., Associate Professor, head of the molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; head of the natural sciences sub-department, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about the authors:

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

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

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

Logunova T.D., <https://orcid.org/0000-0003-1575-289X>

Contribution: Zhukova A.G. – the concept and design of the study, writing a text, editing; Kazitskaya A.S. – collection and processing of material, statistical processing, editing; Yadykina T.K. – collection and processing of material; Logunova T.D. – editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 23, 2023 / Accepted: June 7, 2023 / Published: August 30, 2023

Введение

Известно, что в структуре заболеваемости работающих в угольной промышленности одно из ведущих мест занимает пылевая патология бронхолёгочной системы [1–3].

Длительное воздействие угольно-породной пыли на организм вызывает системное воспаление, одним из механизмов развития которого является повышение продукции провоспалительных цитокинов – *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-2*, *IL-6* [4–6]. Уровень провоспалительных цитокинов при профессионально обусловленной патологии лёгких зависит от генетических механизмов регуляции экспрессии их генов [7, 8].

Показано участие генов *TNF-α* и *TNFRSF1α*, а также их полиморфных локусов rs1800629 и rs4149584 соответственно в развитии профессионально обусловленной пылевой патологии лёгких (бериллиоз, пневмокозиоз, силикоз и профессиональная бронхиальная астма) [9–13], однако эти данные противоречат друг другу, следовательно, было необходимо установить патогенетическую значимость полиморфизма генов *TNF-α* и

TNFRSF1α в формировании пылевой патологии лёгких (ППЛ) у рабочих основных профессий шахт юга Кузбасса.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов *TNF-α* (rs1800629) и *TNFRSF1α* (rs4149584) у шахтёров с пылевой патологией лёгких.

Материалы и методы

Показано, что высокий уровень ППЛ регистрируется среди горнорабочих шахт Кузбасса, обрабатывающих наиболее фиброгенные газовые и жирные угли средней стадии метаморфизма [14]. В клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний сформировали группу из рабочих (возраст 39–58 лет) основных профессий шахт юга Кузбасса (проходчик подземный, горнорабочий очистного забоя, машинист горных выемочных машин) [15] для исследования генетических маркёров развития ППЛ по дизайну «случай – контроль».

В группу «случай» вошли шахтёры ($n = 69$), подвергавшиеся длительному воздействию высоких концентраций угольно-породной пыли и имевшие ранее установленный диагноз ППЛ. В группу «контроль» вошли шахтёры ($n = 58$) без установленного диагноза ППЛ, работающие в тех же санитарно-гигиенических условиях. Всего в исследование были включены 127 человек.

Для генетических исследований проводили забор венозной крови натошак в вакутейнеры с КЗЕДТА в качестве антикоагулянта. Образцы крови для экстракции ДНК хранили при температуре минус 70 °C [16]. Выделение геномной ДНК из клеток крови проводили способом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом [17].

В работе изучены полиморфизмы генов *TNF-α* (rs1800629) и *TNFRSF1α* (rs4149584) по методике, описанной нами ранее [16]. Характеристика полиморфизмов представлена в табл. 1.

Протокол исследования одобрен Биоэтическим комитетом института. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании до его начала.

Таблица 1 / Table 1

Полиморфизмы генов *TNFRSF1α* и *TNF-α*

Polymorphisms of the *TNFRSF1α* and *TNF-α* genes

Полиморфизм Polymorphism	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Хромосомная позиция Chromosomal position	Эффект Effect
rs4149584	G > A	chr12:6333477	Arg92Gln
rs1800629	G > A	chr6:31575254	Изменение сайта инициации транскрипции (–308) в промоторе Change of the Transcription Initiation Site (–308) in the promoter

Таблица 2 / Table 2

Частота аллелей и генотипов *rs1800629 TNF-α* и *rs4149584 TNFRSF1α* у шахтёров с пылевой патологией лёгких и в контроле
Frequency of alleles and genotypes *rs1800629 TNF-α* and *rs4149584 TNFRSF1α* in miners with dust lung pathology and in the control

Группа Group	Ген Gene	Генотип Genotype	Абсолютные числа Absolute numbers	Частота генотипа, % Genotype frequency, %	Частота аллеля, % Allele frequency, %	Теоретически ожидаемая частота генотипа, % Theoretically expected genotype frequency, %	Теоретически ожидаемое число лиц с данным генотипом Theoretically expected number of individuals with a given genotype	Гетерозиготность Heterozygosity	χ^2 Харди – Вайнберга Hardy – Weinberg χ^2	Равновесие Харди – Вайнберга, величина <i>p</i> HWE, <i>p</i> -value	
Пылевая патология лёгких Dust lung pathology	<i>TNFRSF1α</i>	<i>AA</i>	4	0.0580	0.2826	0.0799	5.51	0.4055	0.4142	0.669	
		<i>AG</i>	31	0.4493	–	0.4055	27.98				0.3264
		<i>GG</i>	34	0.4927	0.7174	0.5146	35.51				0.0642
		Всего Total	69	1	1	1	69				0.805
Контроль Control	<i>TNFRSF1α</i>	<i>AA</i>	8	0.1379	0.4310	0.1858	10.77	0.4905	0.7150	0.331	
		<i>AG</i>	34	0.5862	–	0.4905	28.45				1.0834
		<i>GG</i>	16	0.2759	0.5690	0.3237	18.78				0.4104
		Всего Total	58	1	1	1	58				2.209
Пылевая патология лёгких Dust lung pathology	<i>TNF-α</i>	<i>AA</i>	0	0	0.1232	0.0152	1.05	0.2160	1.0471	0.506	
		<i>AG</i>	17	0.2464	–	0.2160	14.9				0.2942
		<i>GG</i>	52	0.7536	0.8768	0.7688	53.05				0.0207
		Всего Total	69	1	1	1	69				1.362
Контроль Control	<i>TNF-α</i>	<i>AA</i>	1	0.0345	0.2931	0.0859	2.49	0.4144	0.8928	0.409	
		<i>AG</i>	15	0.5172	–	0.4144	12.02				0.7403
		<i>GG</i>	13	0.4483	0.7069	0.4997	14.49				0.1535
		Всего Total	29	1	1	1	29				1.787

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20. На первом этапе анализа оценивали соответствие частот генотипов, изучаемых полиморфизмов равновесию Харди – Вайнберга с помощью программы Gene-Calc [18]. Сравнительный анализ частот генотипов, изучаемых генов у больных с ППЛ и у лиц контрольной группы осуществляли по критерию χ^2 Пирсона. Оценку значимости различий показателей проводили за счёт вычисления величины относительных шансов (OR) и относительного риска (RR) с определением границ доверительного интервала (95% CI).

Результаты

Проведённый популяционный анализ наблюдаемого распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов *rs1800629 TNF-α* и *rs4149584 TNFRSF1α* у шахтёров с пылевой патологией лёгких и в контроле показал его соответствие ожидаемому согласно равновесию Харди – Вайнберга (HWE, $p > 0,05$) (табл. 2).

Распределение генотипов полиморфного варианта *rs1800629* гена *TNF-α* показано в табл. 3. Видно, что среди шахтёров с ППЛ в 75% случаев выявлялись носители гомозигот *GG* полиморфного локуса *TNF-α*, мажорный аллель *G* был обнаружен почти у 88% мужчин группы «случай». При этом у шахтёров с ППЛ не выявлено ни одного случая носительства мутантного генотипа *AA*. В группе «контроль» минорный аллель *A* встречался в 2,4 раза чаще (частота 0,2931) по сравнению с шахтёрами с ППЛ (частота 0,1232) (см. табл. 2). Эти данные свидетельствуют о том, что генотип *GG rs1800629 TNF-α* может быть молекулярно-генетическим маркёром риска развития ППЛ ($\chi^2 = 9,837$; $p = 0,007$; RR – 1,55; 95% CI 1,09–2,21), шанс обнаружить его в группе шахтёров с пылевой патологией почти в 4 раза выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 9,837$; $p = 0,007$; OR – 3,76; 95% CI 1,51–9,39). Носительство аллеля *A* и гетерозиготный генотип *AG rs1800629 TNF-α* снижают вероятность развития пылевой патологии лёгких ($\chi^2 = 9,837$; $p = 0,007$; OR – 0,31; 95% CI 0,12–0,76; RR – 0,67; 95% CI 0,47–0,95).

Таблица 3 / Table 3

Распределение генотипов гена *TNF-α (rs1800629)* у пациентов с пылевой патологией лёгких и в контроле
Distribution of *TNF-α (rs1800629)* gene genotypes in patients with dust lung pathology and control

Ген Gene	Генотип Genotype	Пылевая патология лёгких, абс. (%) Dust lung pathology, abs. (%)	Контроль, абс. (%) Control, abs. (%)	χ^2	<i>p</i>	OR, 95% CI	RR, 95% CI
<i>TNF-α</i>	<i>AA</i>	0 (0)	1 (3.45)	9.837	0.007	–	–
	<i>AG</i>	17 (24.64)	15 (51.72)	9.837	0.007	0.31 [0.12; 0.76]	0.67 [0.47; 0.95]
	<i>GG</i>	52 (75.36)	13 (44.83)	9.837	0.007	3.76 [1.51; 9.39]	1.55 [1.09; 2.21]
Итого / Total		69 (100%)	29 (100%)	–	–	–	–

Таблица 4 / Table 4

Распределение генотипов гена *TNFRSF1α* (*rs4149584*) у пациентов с пылевой патологией лёгких и в контроле
Distribution of *TNFRSF1α* (*rs4149584*) gene genotypes in patients with dust lung pathology and in the control

Ген Gene	Генотип Genotype	Пылевая патология лёгких, абс. (%) Dust lung pathology, abs. (%)	Контроль, абс. (%) Control, abs. (%)	χ^2	<i>p</i>	OR, 95% CI	RR, 95% CI
<i>TNFRSF1α</i>	<i>AA</i>	4 (5.79)	8 (13.79)	7.052	0.029	0.39 [0.11; 1.35]	0.59 [0.26; 1.38]
	<i>AG</i>	31 (44.93)	34 (58.62)	7.052	0.029	0.58 [0.28; 1.17]	0.78 [0.56; 1.07]
	<i>GG</i>	34 (49.28)	16 (27.59)	7.052	0.029	2.55 [1.21; 5.37]	1.5 [1.1; 2.04]
Итого / Total		69 (100%)	29 (100%)	—	—		

Большинство биологических эффектов провоспалительного цитокина TNF- α опосредовано его взаимодействием с рецепторами, например, с *TNFRSF1α* [19]. Распределение генотипов полиморфного варианта *rs4149584* гена *TNFRSF1α* показано в табл. 4. Видно, что среди пациентов с ППЛ носители гомозиготного генотипа *GG* выявлялись в 1,8 раза чаще, чем в группе «контроль» (49,28 и 27,59% соответственно; $\chi^2 = 7,052$; $p = 0,029$). Установлено, что генотип *GG rs4149584 TNFRSF1α* может быть молекулярно-генетическим маркером риска развития ППЛ ($\chi^2 = 7,052$; $p = 0,029$; $RR = 1,5$; 95% CI 1,1–2,04), шанс обнаружить его в группе шахтёров с пылевой патологией в 2,6 раза выше, чем в группе контроля ($\chi^2 = 7,052$; $p = 0,029$; OR – 2,55; 95% CI 1,21–5,37).

При анализе ассоциации ППЛ с генотипами, содержащими минорный аллель *A* (*AA* и *AG*), однозначных выводов сделать не получилось, так как доверительные интервалы для *OR* пересекали значение 1 (см. табл. 4).

Обсуждение

Изучение генетической предрасположенности к производственно обусловленным болезням лёгких позволяет: 1) уточнить патогенетические механизмы развития ППЛ; 2) идентифицировать подверженных риску развития ППЛ работающих во вредных производственных условиях и 3) определять мишени терапии и профилактических мероприятий [20, 21].

Полиморфные локусы *rs1800629 TNF-α* и *rs4149584 TNFRSF1α* были выбраны для изучения, поскольку имеются литературные данные об участии этих генов и их полиморфизмов, а также белковых продуктов в развитии производственно обусловленной пылевой патологии лёгких (бериллиоз, пневмокониоз, силикоз и профессиональная бронхиальная астма) [9–12].

Результаты проведённого генотипирования свидетельствуют, что гомозиготные генотипы *GG* в *TNF-α* ($\chi^2 = 9,837$; $p = 0,007$; OR – 3,76; 95% CI 1,51–9,39; $RR = 1,55$; 95% CI 1,09–2,21) и *GG* в *TNFRSF1α* ($\chi^2 = 7,052$; $p = 0,029$; OR – 2,55; 95% CI 1,21–5,37; $RR = 1,5$; 95% CI 1,1–2,04) могут быть вовлечены в патогенез и развитие пылевой патологии лёгких у

шахтёров юга Кузбасса. Одним из молекулярных механизмов патогенеза ППЛ может быть высокое сродство *TNF-α* к своему рецептору *TNFRSF1α*, результатом чего является активация TNF-опосредованных сигнальных путей, участвующих в запуске воспаления и апоптоза [22–24]. Так, показано усиление апоптотической активности в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках лёгких, сердца и почек у шахтёров Кузбасса с пневмокониозами [25].

Гетерозиготный генотип *AG TNF-α* ассоциирован с резистентностью к развитию ППЛ ($\chi^2 = 9,837$; $p = 0,007$; OR – 0,31; 95% CI 0,12–0,76; $RR = 0,67$; 95% CI 0,47–0,95). Имеются данные, что *AG*-вариант *rs1800629* гена *TNF-α* влияет на уровень экспрессии гена и уровень *TNF-α* в крови: наличие аллеля *A* ассоциировано с пониженным уровнем транскрипционной активности гена и концентрацией его продукта [26, 27]. Защитное действие *AG TNF-α* может обуславливать блокирование сигнального пути *TNF-α/TNFRSF1α* и, как следствие, ингибирование апоптоза альвеолярных макрофагов [28]. Недавними экспериментальными исследованиями было показано, что блокирование сигнального пути *TNF-α/TNFRSF1α* является эффективным способом лечения пневмокониоза [24, 28, 29].

Ограничения исследования. Относительно небольшой размер изучаемых групп.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о вкладе гомозиготных генотипов *GG* полиморфных локусов *rs1800629* и *rs4149584* генов *TNF-α* и *TNFRSF1α* соответственно в механизмы патогенеза пылевой патологии лёгких у шахтёров юга Кузбасса. Носительство аллеля *A* и гетерозиготный генотип *AG rs1800629 TNF-α* снижают вероятность развития пылевой патологии лёгких.

Изучение взаимодействия между генетическими и вредными производственными факторами имеет большое значение для понимания молекулярных механизмов патогенеза производственно обусловленной патологии, выявления лиц с генетической предрасположенностью к развитию профессиональных болезней и разработки персонализированных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

(п.п. 3, 7–12, 17–20, 22–24, 26–29 см. References)

- Бухтияров И.В., Головкова Н.П., Хелковский-Сергеев Н.А. Проблемы сохранения здоровья работников угольной промышленности: новые вызовы и новые решения. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; (12): 1–6. <https://elibrary.ru/zxhfft>
- Чеботарёв А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий. *Горная промышленность*. 2018; (1): 92–5. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95> <https://elibrary.ru/yvoshx>
- Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Алехина Д.А., Казичкая А.С., Жданова Н.Н., Прокопьев Ю.А. и др. Особенности внутриклеточных защитных механизмов при действии на организм различных ксенобиотиков. *Цитокины и воспаление*. 2013; 12(4): 71–5. <https://elibrary.ru/shdxlh>
- Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., Епифанцева Н.Н. Иммуные и цитокиновые механизмы нарушения функции внешнего дыхания у шахтёров с профессиональной пылевой патологией лёгких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; 55(9): 109–10. <https://elibrary.ru/umgrwr>
- Казичкая А.С., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Иммуные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 58(6): 33–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38> <https://elibrary.ru/xqmxzb>
- Мухаммадиева Г.Ф., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Шагалина А.У., Идиятуллина Э.Ф. Роль полиморфных вариантов генов *TNFA*, *TSLP* в развитии профессиональной бронхиальной астмы. *Экология человека*. 2017; 24(10): 34–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-10-34-38>

14. Фоменко Д.В., Уланова Е.В., Громов К.Г., Казизкая А.С., Бондарев О.И. Медико-биологическое исследование влияния угольной пыли как фактора интоксикации. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009; (1): 278–83. <https://elibrary.ru/kysioz>
15. Казизкая А.С., Бондарев О.И., Бугаева М.С., Жукова А.Г., Ядыкина Т.Г. Морфометрические и генетические исследования механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы у шахтёров Кузбасса с пылевой патологией лёгких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021; 61(9): 611–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-611-619> <https://elibrary.ru/aqoooe>
16. Жукова А.Г., Казизкая А.С., Ядыкина Т.К., Коротенко О.Ю., Гуляева О.Н. Ассоциация полиморфизма гена *hANP* (rs5065) с пылевой патологией лёгких и сопутствующими структурно-функциональными изменениями миокарда у шахтёров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(5): 304–10. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-304-310> <https://elibrary.ru/iltwts>
21. Жукова А.Г., Казизкая А.С., Ядыкина Т.К., Панев Н.И. Полиморфизм генов *HIF-1A* (rs11549465) и *VEGFA* (rs2010963) и иммунный статус шахтёров с пылевой патологией лёгких. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(7): 683–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687> <https://elibrary.ru/wsumfn>
25. Бондарев О.И., Мальцева Н.В., Сурков А.М., Бондарева И.А., Азаров П.А. Апоптотическая активность как пусковой механизм системного фиброза внутренних органов у шахтёров. *Медицина в Кузбассе*. 2022; 21(3): 111–4. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-3-111-114> <https://elibrary.ru/nfedev>

References

1. Bukhtiyarov I.V., Golovkova N.P., Khelkovskiy-Sergeev N.A. Problems of health preservation in coal industry workers – new challenges and new solutions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; (12): 1–6. <https://elibrary.ru/zxhfft> (in Russian)
2. Chebotarev A.G. Working environment and occupational morbidity of mine personnel. *Gornaya promyshlennost'*. 2018; (1): 92–5. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95> <https://elibrary.ru/yvoshx> (in Russian)
3. Vanka K.S., Shukla S., Gomez H.M., James C., Palanisami T., Williams K., et al. Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust-associated lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31(165): 210250. <https://doi.org/10.1183/16000617.0250-2021>
4. Mikhaylova N.N., Sazontova T.G., Alekhina D.A., Kazitskaya A.S., Zhdanova N.N., Prokop'ev Yu.A., et al. Features of intracellular protective mechanisms under the action of various xenobiotics on the body. *Tsitokiny i vospalenie*. 2013; 12(4): 71–5. <https://elibrary.ru/shdxlh> (in Russian)
5. Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korotenko O.Yu., Epifantseva N.N. Immune and cytokine mechanisms of the disorders of external respiration function in the miners with occupational dust pulmonary pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; 55(9): 109–10. <https://elibrary.ru/umgrwr> (in Russian)
6. Kazitskaya A.S., Mikhaylova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G. Immune mechanisms underlying occupational bronchopulmonary diseases due to dust. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 58(6): 33–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38> <https://elibrary.ru/xqmxzb> (in Russian)
7. Yuceosoy B., Luster M.I. Genetic susceptibility in pneumoconiosis. *Toxicol. Lett.* 2007; 168(3): 249–54. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.10.021>
8. Yuceosoy B., Johnson V.J., Kissling G.E., Fluharty K., Kashon M.L., Slaven J., et al. Genetic susceptibility to progressive massive fibrosis in coal miners. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(6): 1177–82. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075107>
9. Maier L.A., Sawyer R.T., Bauer R.A., Kittle L.A., Lympany P., McGrath D., et al. High beryllium-stimulated TNF-alpha is associated with the -308 TNF-alpha promoter polymorphism and with clinical severity in chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(7): 1192–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2012123>
10. Kim K.A., Cho Y.Y., Cho J.S., Yang K.H., Lee W.K., Lee K.H., et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in coal workers' pneumoconiosis. *Mol. Cell Biochem.* 2002; 234–235(1–2): 205–9. <https://doi.org/10.1023/a:1015914409661>
11. Petsonk E.L., Rose C., Cohen R. Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(11): 1178–85. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0042CI>
12. Zhang M., Peng L.L., Ji X.L., Yang H.B., Zha R.S., Gui G.P. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with silicosis: a systemic review and meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2019; 39(2): BSR20181896. <https://doi.org/10.1042/BSR20181896>
13. Mukhammadieva G.F., Kutlina T.G., Karimov D.O., Bakirov A.B., Shagalina A.U., Idiyatullina E.F. Role of polymorphic variants of the genes *TNFa*, *TSLP* in the occupational asthma development. *Ekologiya cheloveka*. 2017; 24(10): 34–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-10-34-38> (in Russian)
14. Fomenko D.V., Ulanova E.V., Gromov K.G., Kazitskaya A.S., Bondarev O.I. Medical and biologic research of coal dust exposure as intoxication factor. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009; (1): 278–83. <https://elibrary.ru/kysioz> (in Russian)
15. Kazitskaya A.S., Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Zhukova A.G., Yadykina T.G. Morphometric and genetic studies of the mechanisms of damage to the cardiovascular system in Kuzbass miners with dust lung pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2021; 61(9): 611–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-611-619> <https://elibrary.ru/aqoooe> (in Russian)
16. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Gulyaeva O.N. Association of HANP (RS5065) gene polymorphism with dust lung pathology and accompanying structural and functional changes in the myocardium among miners. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62(5): 304–10. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-304-310> <https://elibrary.ru/iltwts> (in Russian)
17. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006; (1): pdb.prot4455. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4455>
18. Bińkowski J., Miks S. Gene-Calc. Hardy-Weinberg equilibrium; 2018. Available at: <https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page>
19. Holbrook J., Lara-Reyna S., Jarosz-Griffiths H., McDermott M. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-111. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17023.1>
20. Gaffney A., Christiani D.C. Gene-environment interaction from international cohorts: impact on development and evolution of occupational and environmental lung and airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36(3): 347–57. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549450>
21. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Panev N.I. Polymorphism of *HIF-1A* (RS11549465) and *VEGFA* (RS2010963) genes and the immune status in the dust lung pathology miners working at the coal enterprises in the south of Kuzbass. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(7): 683–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687> <https://elibrary.ru/wsumfn> (in Russian)
22. Hamid T., Gu Y., Ortines R.V., Bhattacharya C., Wang G., Xuan Y.T., et al. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circulation*. 2009; 119(10): 1386–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.802918>
23. Tarrats N., Moles A., Morales A., García-Ruiz C., Fernández-Checa J.C., Mari M. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. *Hepatology*. 2011; 54(1): 319–27. <https://doi.org/10.1002/hep.24388>
24. Qian Q.Z., Cao X.K., Liu H.Y., Zheng G.Y., Qian Q.Q., Shen F.H. TNFR/TNF-α signaling pathway regulates apoptosis of alveolar macrophages in coal workers' pneumoconiosis. *Oncotarget*. 2017; 9(1): 1302–10. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18921>
25. Bondarev O.I., Mal'tseva N.V., Surkov A.M., Bondareva I.A., Azarov P.A. Apoptotic activity as a trigger mechanism of systemic fibrosis of internal organs in miners. *Meditsina v Kuzbasse*. 2022; 21(3): 111–4. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2022-3-111-114> <https://elibrary.ru/nfedev> (in Russian)
26. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L., McDevitt H.O., Duff G.W. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94(7): 3195–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3195>
27. Elahi M.M., Asotra K., Matata B.M., Mastana S.S. Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1792(3): 163–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2009.01.007>
28. Dostert C., Grusdat M., Letellier E., Brenner D. The TNF Family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond. *Physiol. Rev.* 2019; 99(1): 115–60. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2017>
29. Zhang H., Sui J.N., Gao L., Guo J. Subcutaneous administration of infliximab-attenuated silica-induced lung fibrosis. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2018; 31(4): 503–15. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01037>