



Читать  
онлайн  
Read  
online

Казицкая А.С.<sup>1,2</sup>, Ядыкина Т.К.<sup>1</sup>, Гуляева О.Н.<sup>1</sup>, Панев Н.И.<sup>1</sup>, Жукова А.Г.<sup>1,2</sup>

## Полиморфизм генов ферментов антиоксидантной защиты как риск формирования хронического пылевого бронхита у стажированных работников угольных шахт

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

<sup>2</sup>Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

**Введение.** В защите организма от длительного воздействия вредных повреждающих факторов участвует система антиоксидантной защиты. Полиморфизмы в генах ферментов антиоксидантной защиты изменяют реакцию на окислительный стресс при таких профессиональных заболеваниях органов дыхания, как асбестоз, силикоз, профессиональная астма.

**Цель исследования** — изучение полиморфизма генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) для прогнозирования риска формирования хронического пылевого бронхита у шахтёров основных профессий угольных предприятий юга Кузбасса.

**Материалы и методы.** Обследованы 182 работника угольных шахт с длительным воздействием высоких концентраций угольно-породной пыли (превышение ПДК до 35 раз), среди которых 116 человек — с ранее установленным диагнозом «хронический пылевой бронхит». Группу сравнения (66 рабочих) составили лица без установленного диагноза, работающие в тех же санитарно-гигиенических условиях. Генотипную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Типирование генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) проводили методом Real-Time.

**Результаты.** Выявлено, что у стажированных шахтёров с хроническим пылевым бронхитом шанс обнаружить генотип AA гена *MnSOD* и генотип GG гена *GPX1* выше, чем в группе сравнения, в два и в шесть раз соответственно. Генотип AA *GPX1* показан как фактор устойчивости к развитию этого заболевания. Сочетание генотипов AA/GG генов *MnSOD*/*GPX1* статистически значимо связано с полуторакратным риском развития хронического пылевого бронхита. Сочетания генотипов генов *MnSOD*/*GPX1* GG/AA, AA/AA и AG/AA ассоциированы с резистентностью к развитию хронического пылевого бронхита. Полученные данные можно использовать для персонализированного прогнозирования риска развития хронического пылевого бронхита у стажированных шахтёров основных профессий.

**Ограничения исследования.** Исследование ограничено контингентом шахтёров, проходивших периодический медосмотр и находившихся на стационарном лечении в НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о вкладе полиморфизмов генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) в развитие хронического пылевого бронхита.

**Ключевые слова:** хронический пылевой бронхит; ферменты антиоксидантной защиты; полиморфизм генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450)

**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 г. 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:** Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Панев Н.И., Жукова А.Г. Полиморфизм генов ферментов антиоксидантной защиты как риск формирования хронического пылевого бронхита у стажированных работников угольных шахт. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(4): 345–350. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-4-345-350> <https://elibrary.ru/vdcjvh>

**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:** Казицкая А.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Ядыкина Т.К. — сбор и обработка материала; Гуляева О.Н. — сбор и обработка материала; Панев Н.И. — редактирование; Жукова А.Г. — концепция и дизайн исследования, написание текста. 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: 13.12.2022 / Принята к печати: 24.03.2023 / Опубликована: 29.05.2023

Anastasiya S. Kazitskaya<sup>1,2</sup>, Tatyana K. Yadykina<sup>1</sup>, Olga N. Gulyaeva<sup>1</sup>, Nikolay I. Panev<sup>1</sup>, Anna G. Zhukova<sup>1,2</sup>

## Polymorphism of antioxidant defense enzyme genes as the risk for formation of chronic dust bronchitis in long-term labour experience coal mine workers

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

<sup>2</sup>Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the FSBEI HE "Kemerovo State University", Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

**Introduction.** The antioxidant defense system is involved in protecting the body from long-term exposure to harmful damaging factors. Polymorphisms in the genes of antioxidant defense enzymes change the response to oxidative stress in occupational respiratory diseases such as asbestosis, silicosis, occupational asthma, and others.

**The aim** was to study the polymorphism of the MnSOD (rs4880) and GPX1 (rs1050450) genes to predict the risk of developing chronic dust bronchitis in miners of the main occupations of coal enterprises in the South of Kuzbass.

**Materials and methods.** One hundred eighty two coal mine workers with long-term exposure to high concentrations of coal-rock dust (exceeding the maximum permissible concentrations by up to 35 times), including 116 people with a previously proven diagnosis of chronic dust bronchitis, were examined. The comparison group (66 workers) consisted of the persons without a proven diagnosis, working in the same sanitary and hygienic conditions. Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes using phenol-chloroform extraction method. Typing of the MnSOD (rs4880) and GPX1 (rs1050450) genes was performed using the Real-Time method.

**Results.** The chance of detecting the AA genotype of the MnSOD gene and the GG genotype of the GPX1 gene in long-term labour experience miners with chronic dust bronchitis was found to be 2 times and 6 times higher than in the comparison group, respectively. The AA GPX1 genotype had been shown to be a factor in resistance to the development of this disease. The combination of AA/GG genotypes of the MnSOD/GPX1 genes was statistically significantly associated with a 1.5-fold risk of developing chronic dust bronchitis. Combinations of genotypes of the MnSOD/GPX1 GG/AA, AA/AA, and AG/AA genes were associated with the resistance to the development of chronic dust bronchitis. The data obtained can be used for personalized prediction of the risk of developing chronic dust bronchitis in long-term labour experience miners of the main occupations.

**Limitations.** The study was limited to the number of miners who underwent periodic medical examinations and were hospitalized at the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases.

**Conclusion.** The results obtained indicate to the contribution of the polymorphism of the MnSOD (rs4880) and GPX1 (rs1050450) genes to the development of chronic dust bronchitis.

**Keywords:** chronic dust bronchitis; antioxidant defense enzymes; polymorphism of the MnSOD (rs4880) and GPX1 (rs1050450) genes

**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 of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation" 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. 200n of April 01, 2016. 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:** Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Panev N.I., Zhukova A.G. Polymorphism of antioxidant defense enzyme genes as the risk for formation of chronic dust bronchitis in long-term labour experience coal mine workers. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(4): 345-350. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-4-354-350> <https://elibrary.ru/vdcjvh> (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:

Kazitskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>  
Yadykina T.K., <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>  
Gulyaeva O.N., <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923>  
Panev N.I., <https://orcid.org/0000-0001-5775-2615>  
Zhukova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

**Contribution:** Kazitskaya A.S. — collection and processing of material, statistical processing, editing; Yadykina T.K. — collection and processing of material; Gulyaeva O.N. — collection and processing of material; Panev N.I. — editing; Zhukova A.G. — the concept and design of the study, writing a text. 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: December 12, 2022 / Accepted: March 24, 2023 / Published: May 29, 2023

## Введение

В последнее время появились работы, доказывающие роль генетических факторов в индивидуальной чувствительности к производственно обусловленным заболеваниям [1–3]. Одним из таких заболеваний является хронический пылевой бронхит (ХПБ) – особая форма воспаления бронхов в ответ на воздействие высоких концентраций угольно-породной пыли (УПП) с развитием диффузных атрофических и склеротических изменений, сопровождающихся нарушением моторики бронхов и формированием дыхательной недостаточности [4–8]. Обнаружено, что генетические факторы могут оказывать влияние на формирование физиологических и патологических реакций у работающих в условиях длительного воздействия высоких концентраций УПП на организм [8–13]. Ключевую роль в молекулярных механизмах патогенеза пылевой патологии лёгких играет активация свободнорадикальных процессов, приводящая к нарушению окислительно-восстановительного баланса в клетках [14–16]. В защите организма от длительного воздействия вредных повреждающих факторов участвует система антиоксидантной защиты. Полиморфизмы в генах ферментов антиоксидантной защиты изменяют реакцию на окислительный стресс при таких профессиональных заболеваниях органов дыхания, как асбестоз (гены глутатионтрансфераз – *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*), силикоз (ген N-ацетилтрансферазы – *NAT2*), профессиональная астма (гены гем-оксигеназы-1 – *HMOx-1* и супероксиддисмутазы-2 – *SOD2*) [2, 17–20]. Таким образом, изучение полиморфизмов генов, белковые продукты которых участвуют в регуляции свободнорадикальных процессов, важно для понимания патогенеза пылевой патологии бронхолегочной системы и выявления групп повышенного риска развития ХПБ.

*Цель исследования* – изучение полиморфизма генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) для прогнозирования риска формирования хронического пылевого бронхита у шахтёров основных профессий угольных предприятий юга Кузбасса.

## Материалы и методы

Для выявления ассоциации полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной защиты [*MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450)] с риском развития хронического пылевого бронхита было проведено обследование на базе клиники Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КППЗ, г. Новокузнецк) группы рабочих основных профессий шахт юга Кузбасса (проходчик подземный, горнорабочий очистного забоя, машинист горных выемочных машин) в возрасте от 39 до 58 лет. Обследованы 182 работника угольных шахт с длительным воздействием высоких концентраций угольно-породной пыли (превышение ПДК до 35 раз), среди которых 116 человек – с ранее установленным диагнозом ХПБ. Группу сравнения (66 рабочих), обследуемую в рамках профилактического осмотра, составили лица без установленного диагноза, работающие в тех же санитарно-гигиенических условиях.

Для генетических исследований проводили забор венозной крови натощак в вакутейнеры с КЗЕДТА в качестве антикоагулянта. Выделение геномной ДНК из клеток крови проводили способом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом [21].

Полиморфные варианты генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) анализировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов комплементарных полиморфной последовательности ДНК на ДТпрайм-4 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Тест-системы для молекулярно-генетического анализа были разработаны Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК» (Россия). Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3–1 от 22.04.2016 г.). Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов *MnSOD* и *GPX1* соответствовало закону равновесия Харди – Вайнберга. Достоверность различий частот генотипов, изучаемых генов у больных с ХПБ и у лиц группы сравнения определяли по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Оценку значимости различий показателей проводили за счёт вычисления величины относительных шансов (OR) с определением границ доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ . Кроме того, участникам исследования проводили рентгенографию грудной клетки, спирографию для определения жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) и объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФV<sub>1</sub>), электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию (эхоКГ).

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 200н от 01.04.2016 г. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

Согласованное действие всех компонентов антиоксидантной защиты, включая ферменты супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу, обеспечивает эффективный клеточный ответ на окислительный стресс. В генах *MnSOD* и *GPX1* провели поиск полиморфных маркёров, ассоциированных с пылевой патологией лёгких. По результатам обследования выявлено, что у стажированных шахтёров с ХПБ шанс обнаружить генотип AA гена *MnSOD* и генотип GG гена *GPX1* выше, чем в группе сравнения, в два и в шесть раз соответственно. Генотип AA *GPX1* показан как фактор устойчивости к развитию этого заболевания (см. таблицу).

Для определения риска развития и прогрессирования ХПБ проводили анализ сочетания генотипов генов *MnSOD*/*GPX1* у больных и здоровых лиц. Оказалось, что сочетание

### Статистически значимые показатели полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной защиты – кандидатов развития хронического пылевого бронхита (относительно группы сравнения)

Statistically significant indices of the polymorphisms of antioxidant defense enzyme genes – candidates for the development of chronic dust bronchitis (relative to the comparison group)

Генотип / Genotype	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% CI
AA <i>MnSOD</i> (rs4880, 47A > G)	5.418	0.02	2.206	1.125–4.325
GG <i>GPX1</i> (rs1050450, 581G > A)	21.472	0.001	5.889	2.652–13.078
AA <i>GPX1</i> (rs1050450, 581G > A)	21.472	0.001	0.134	0.064–0.282

генотипов AA/GG генов *MnSOD/GPX1* статистически значимо связано с полуторакратным риском развития ХПБ ( $\chi^2 = 11,49$ ;  $p < 0,001$ ; RR – 1,59; 95% CI: 1,362–1,849). Сочетания генотипов генов *MnSOD/GPX1* GG/AA ( $\chi^2 = 12,20$ ;  $p < 0,001$ ; RR – 0,163; 95% CI: 0,026–1,039), AA/AA ( $\chi^2 = 8,91$ ;  $p = 0,003$ ; RR – 0,456; 95% CI: 0,219–0,950) и AG/AA ( $\chi^2 = 12,52$ ;  $p < 0,001$ ; RR – 0,492; 95% CI: 0,287–0,842) ассоциированы с резистентностью к развитию хронического пылевого бронхита [22].

Ниже приведены примеры персонифицированного использования результатов данной работы для прогнозирования риска развития ХПБ с целью своевременной профилактики и коррекции пылевой патологии у стажированных шахтёров основных профессий.

**Пример 1.** Пациент Б., 48 лет, подземный проходчик и подземный электрослесарь, стаж работы во вредных условиях труда – 15 лет. Не курит. По данным санитарно-гигиенической характеристики, концентрация УПП в воздухе рабочей зоны превышала ПДК в 12,5 раза. Жалобы на кашель с небольшим количеством слизистой или слизисто-гноющей мокроты, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, подъёме на третий этаж. Аускультативно: в лёгких жёсткое дыхание, небольшое количество сухих свистящих хрипов, больше при форсированном выдохе. Спирография: ЖЕЛ – 80,6% (в % к допустимому), ОФВ<sub>1</sub> – 70,8%. Рентгенография органов грудной клетки: диффузный пневмосклероз. Электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (эхоКГ) – без существенной патологии. Генотипирование по полиморфным локусам rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPX1* выявило: генотип AA *MnSOD*; генотип GG *GPX1*; носительство сочетания гомозиготных генотипов AA/GG генов *MnSOD/GPX1*, ассоциированное с высоким риском развития хронического пылевого бронхита. Для данного пациента прогнозировали генетическую предрасположенность и полуторакратный риск развития ХПБ. *Заключительный клинический диагноз: хронический профессиональный пылевой обструктивный бронхит, диффузный пневмосклероз, дыхательная недостаточность (ДН) I степени.* У данного пациента высокий риск развития хронического пылевого бронхита реализовался.

**Пример 2.** Пациент Н., 53 года, горнорабочий очистного забоя (ГРОЗ) подземный, стаж работы во вредных условиях труда – 28 лет. Курит 34 года (индекс курильщика – 22,1). Концентрация УПП в воздухе рабочей зоны превышала ПДК в разные годы до 5,6 раза. Жалобы на кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, подъёме на третий, четвёртый этажи. Аускультативно: в лёгких жёсткое дыхание, единичные сухие свистящие и жужжащие хрипы. Спирография: ЖЕЛ – 82,2%, ОФВ<sub>1</sub> – 69,0%. Рентгенография органов грудной клетки: эмфизема лёгких, диффузный пневмосклероз. Генотипирование по полиморфным локусам rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPX1* выявило: генотип AA *MnSOD*; генотип GG *GPX1*; носительство сочетания гомозиготных генотипов AA/GG генов *MnSOD/GPX1*, ассоциированное с высоким риском развития ХПБ. Для пациента прогнозируются генетическая предрасположенность и полуторакратный риск развития ХПБ. *Заключительный клинический диагноз: хронический профессиональный пылевой обструктивный бронхит, эмфизема лёгких, диффузный пневмосклероз, ДН I степени, вторичная лёгочная гипертензия I степени.* У данного пациента высокий риск развития ХПБ реализовался.

**Пример 3.** Пациент З., 53 года, подземный проходчик и подземный электрослесарь, стаж работы во вредных условиях труда – 10 лет. Не курит. Запылённость угольно-породной пылью в превышающих ПДК концентрациях – до 20 раз. Жалоб нет. Аускультативно: в лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Спирография: ЖЕЛ – 105% (в % к допустимому), ОФВ<sub>1</sub> – 101%. Рентгенография органов грудной клетки: умеренный (перибронхиальный) пневмосклероз. Генотипирование по полиморфным локусам rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPX1* выявило: генотип AA *MnSOD*; генотип

GG *GPX1*; носительство сочетания гомозиготных генотипов AA/GG генов *MnSOD/GPX1*, ассоциированное с высоким риском развития хронического пылевого бронхита. Для данного шахтёра на момент взятия образцов крови для генотипирования риск развития ХПБ не реализовался. *Заключительный клинический диагноз: сведений о профессиональном заболевании органов дыхания нет.* Так как обследуемый пациент входит в группу высокого риска по формированию ХПБ, следует обратить особое внимание на проведение своевременных профилактических мероприятий и рекомендовать ему смену места работы или должности для исключения пылевого воздействия на организм.

**Пример 4.** Пациент К., 52 года, ГРОЗ подземный, стаж работы во вредных условиях труда – 22 года. Не курит. По данным санитарно-гигиенической характеристики, концентрация УПП в воздухе рабочей зоны превышала ПДК до 30 раз. При осмотре пульмонологом жалоб не предъявляет. Аускультативно: в лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Спирография: ЖЕЛ – 90,7% (в % к допустимому), ОФВ<sub>1</sub> – 107%. Рентгенография органов грудной клетки: изменений не выявлено. Генотипирование по полиморфным локусам rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPX1* выявило: генотип AG *MnSOD*; генотип AA *GPX1*; носительство сочетания генотипов AG/AA генов *MnSOD/GPX1*, ассоциированное с резистентностью к развитию хронического пылевого бронхита. Для данного пациента прогнозируют резистентность к развитию ХПБ. *Заключительный клинический диагноз: данных о патологии органов дыхания (в том числе профессиональной) нет.* Несмотря на высокий подземный стаж и значительное превышение ПДК по пыли, у данного шахтёра не развилась патология бронхолёгочной системы.

**Пример 5.** Пациент Р., 49 лет, стаж работы во вредных условиях составляет 27 лет, основная профессия – проходчик подземный. Не курит. Запылённость УПП на рабочем месте в концентрациях, превышающих ПДК, до 14 раз. Жалоб нет. Аускультативно: в лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Спирография: ЖЕЛ – 117% (в % к допустимому), ОФВ<sub>1</sub> – 106%. Рентгенография органов грудной клетки: умеренный (перибронхиальный) пневмосклероз. Генотипирование по полиморфным локусам rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPX1* выявило: генотип AA *MnSOD*; генотип AA *GPX1*; носительство сочетания гомозиготных генотипов AA/AA генов *MnSOD/GPX1*, ассоциированное с резистентностью к развитию хронического пылевого бронхита. Для данного пациента прогнозируют резистентность к развитию ХПБ. *Заключительный клинический диагноз: данных о патологии органов дыхания (в том числе профессиональной) не выявлено.*

**Пример 6.** Пациент П., 49 лет, стаж работы во вредных условиях труда – 22 года, ГРОЗ подземный (основная профессия). Не курит. По данным санитарно-гигиенической характеристики, концентрация УПП в воздухе рабочей зоны в разные годы превышала ПДК в 15 раз. Жалоб нет. Аускультативно: в лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Спирография: ЖЕЛ – 109%, ОФВ<sub>1</sub> – 115%. Рентгенография органов грудной клетки: умеренный (перибронхиальный) пневмосклероз. Генотипирование по полиморфным локусам rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPX1* выявило: генотип GG *MnSOD*; генотип AA *GPX1*; носительство сочетания гомозиготных генотипов GG/AA генов *MnSOD/GPX1*, ассоциированное с резистентностью к развитию ХПБ. Для данного пациента прогнозируют резистентность к развитию ХПБ. *Заключительный клинический диагноз: данных о патологии органов дыхания (в том числе профессиональной) не выявлено.*

## Обсуждение

Показано, что чрезмерная активация свободнорадикальных процессов и изменение активности ферментов антиоксидантной защиты является одним из ключевых механизмов патогенеза пылевой патологии лёгких [14–16]. Изучение полиморфизмов в генах ферментов антиоксидантной защиты

позволит оценить реакцию на окислительный стресс при воздействии на организм вредных производственных факторов.

В нашей работе выявлено, что маркером генетической предрасположенности к развитию ХПБ является носительство гомозиготных генотипов А/А в локусе rs4880 *MnSOD* и G/G в локусе rs1050450 *GPX1*. Вероятным механизмом влияния аллельного полиморфизма генов *MnSOD* и *GPX1* на формирование ХПБ может быть изменение активности кодируемых ими ферментов. Действительно, было показано, что мутантные генотипы АА и АG в гене *MnSOD* обуславливают снижение активности супероксиддисмутазы на 30–40% и, как следствие, накопление токсичного супероксидного анион-радикала в тканях [23, 24]. Генотип GG в гене *GPX1* ответственен за высокую активность глутатионпероксидазы-1 в тканях [25]. В целом эти данные свидетельствуют о снижении эффективности антиоксидантной защиты и о чрезмерной активации свободнорадикальных процессов, что является одним из ключевых факторов развития фиброза в лёгких при длительном угольно-пылевом воздействии на организм [7, 16].

Кроме того, по нашим данным, сочетание в геноме вариантов *MnSOD* (AA) и *GPX1* (GG) может способствовать формированию генетической предрасположенности к ХПБ

и более высокому риску развития этого заболевания у носителей при наличии таких факторов, как длительная работа во вредных условиях труда (превышение ПДК по концентрации УПП в воздухе рабочей зоны в 30 и более раз). Показано, что подобное сочетание генотипов приводит к нарушению окислительно-восстановительного баланса в клетках при различных заболеваниях [26–28]. Приведённые в работе примеры демонстрируют, как с помощью молекулярно-генетического анализа полиморфных локусов rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPX1* можно обнаруживать у пациента предрасположенность или устойчивость к развитию пылевого бронхита.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о вкладе полиморфизмов генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) в развитие хронического пылевого бронхита. В целом понимание взаимодействия между генетическими и вредными производственными факторами имеет значение для выявления лиц с высоким риском развития профессиональной патологии и разработки персонализированных лечебно-профилактических мероприятий.

## Литература

(п.п. 4, 6, 8–10, 13–21, 23–28 см. References)

1. Кудяева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Ешина И.М. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие метаболических нарушений у лиц, экспонированных винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1113–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1113-1118> <https://elibrary.ru/ijhyfw>
2. 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/ckpiuv>
3. Черняк Ю.И. Ассоциация полиморфизмов *HSPA1B*, *S100B* и *TNF-α* генов с риском развития хронической ртутной интоксикации. *Анализ риска здоровью*. 2021; (1): 126–32. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.13> <https://elibrary.ru/hudrqd>
5. Казизкая А.С., Панев Н.И., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Евсеева Н.А. Генетические и биохимические аспекты формирования профессионального хронического пылевого бронхита. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(6): 342–47. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-6-342-347> <https://elibrary.ru/xeamhm>
7. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Казизкая А.С. Основные патогенетические механизмы пневмоклеротических изменений в лёгких у работников угольной промышленности. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(3): 177–84. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-177-184> <https://elibrary.ru/stzaxa>
11. Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. Роль генетических факторов в развитии хронического пылевого бронхита у работников угледобывающих предприятий Кузбасса. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(4): 44–7. <https://elibrary.ru/rejswt>
12. Шпагина Л.А. Актуальные проблемы профессиональных заболеваний легких. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 37(1): 55–60. <https://elibrary.ru/xuwexr>
22. Жукова А.Г., Казизкая А.С., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Панев Н.И., Логунова Т.Д. Способ молекулярно-генетического прогнозирования риска развития хронического пылевого бронхита у работников угледобывающей промышленности. Патент РФ № 2767916 С1; 2022.

## References

1. Kudaeva I.V., D'yakovich O.A., Katamanova E.V., Eshchina I.M. Impact of cardiovascular risk genes polymorphism in the development of metabolic disorders in persons exposed to vinyl chloride. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(10): 1113–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1113-1118> <https://elibrary.ru/ijhyfw> (in Russian)
2. Kuz'mina L.P., Khotuleva A.G., Kovalevskiy E.V., Anokhin N.N., Tskhomariya I.M. Association of genetic polymorphism of cytokines and antioxidant enzymes with the development of asbestosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(12): 898–903. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-12-898-903> <https://elibrary.ru/ckpiuv> (in Russian)
3. Chernyak Yu.I. Association between *HSPA1B*, *S100B*, and *TNF-α* gene polymorphisms and risks of chronic mercury poisoning. *Analiz riska zdorov'yu*. 2021; (1): 126–32. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.13> <https://elibrary.ru/icphjn>
4. Huang X. Iron, oxidative stress, and cell signaling in the pathogenesis of coal workers' pneumoconiosis, silicosis, and asbestosis. *Am. J. Biomed. Sci.* 2011; 3(2): 95–106. <https://doi.org/10.5099/aj110200095>
5. Kazitskaya A.S., Panev N.I., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Evseeva N.A. Genetic and biochemical aspects of formation of professional chronic dust bronchitis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(6): 342–47. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-6-342-347> <https://elibrary.ru/xeamhm> (in Russian)
6. Jin F.L., Zhang L.X., Chen K., Tian Y.G., Li J.S. Research progress in pathogenesis of pneumoconiosis. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2020; 38(12): 948–52. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00064> (in Chinese)
7. Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Kazitskaya A.S. The main pathogenetic mechanisms of pneumosclerotic changes in the lungs of coal industry workers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62(3): 177–84. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-3-177-184> <https://elibrary.ru/stzaxa> (in Russian)
8. Zhao H., Huang Y., Wang H., Zhao J., Tian S., Bai H., et al. Associations of SMAD4 rs10502913 and NLRP3 rs1539019 polymorphisms with risk of coal workers' pneumoconiosis susceptibility in Chinese han population. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2022; 15: 167–75. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S351658>
9. Yucesoy 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>
10. 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>
11. Gafarov N.I., Zakharenkov V.V., Panev N.I., Kucher A.N., Freydin M.B., Rudko A.A. The role of genetic factors in the development of chronic dust bronchitis in workers of coal mining enterprises of Kuzbass. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2013; 92(4): 44–7. <https://elibrary.ru/rejswt> (in Russian)
12. Shpagina L.A. Actual problems in occupational lung diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 37(1): 55–60. <https://elibrary.ru/xuwexr> (in Russian)
13. Sinitsky M.Y., Minina V.I., Asanov M.A., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V., Druzhinin V.G. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners. *Mutagenesis*. 2017; 32(5): 501–9. <https://doi.org/10.1093/mutage/gex018>
14. Kaur S., Gill M.S., Gupta K., Manchanda K. Effect of occupation on lipid peroxidation and antioxidant status in coal-fired thermal plant workers. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 2013; 3(2): 93–7. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.117065>
15. Saputri R.K., Setiawan B., Nugrahenny D., Kania N., Wahyuni E.S., Widodo M.A. The effects of *Euchemma cottonii* on alveolar macrophages and malondialdehyde levels in bronchoalveolar lavage fluid in chronically particulate matter 10 coal dust-exposed rats. *Iran J. Basic. Med. Sci.* 2014; 17(7): 541–5.
16. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Sazonova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S., et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disturbances in the lung tissues caused by exposure to coal-rock dust

- and their adaptogenic correction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 168(4): 439–43. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04727-7>
17. Christiani D.C., Mehta A.J., Yu C.L. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65(6): 430–6; quiz 436, 397. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.033977>
  18. Zhang H., Jin T., Zhang G., Chen L., Zou W., Li Q.Q. Polymorphisms in heat-shock protein 70 genes are associated with coal workers' pneumoconiosis in southwestern China. *In Vivo.* 2011; 25(2): 251–7.
  19. 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>
  20. Alhobeira H.A., Mandal R.K., Khan S., Dar S.A., Mahto H., Saeed M., et al. Link between MnSOD Ala16Val (rs4880) polymorphism and asthma risk is insignificant from sequential meta-analysis. *Bioinformation.* 2020; 16(11): 789–800. <https://doi.org/10.6026/97320630016789>
  21. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006; 2006(1): pdb.prot4455. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4455>
  22. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Panev N.I., Logunova T.D. Method for molecular genetic prediction of the risk of chronic dust bronchitis in coal mining workers. Patent RF № 2767916 C1; 2022. (in Russian)
  23. Do Nascimento M.R., Silva de Souza R.O., Silva A.L. Jr., Lima E.S., Gonçalves M.S., de Moura Neto J.P. GSTP1 rs1695 and rs1871042, and SOD2 rs4880 as molecular markers of lipid peroxidation in blood storage. *Blood Transfus.* 2021; 19(4): 309–16. <https://doi.org/10.2450/2020.0062-20>
  24. De Oliveira M.A.A., Mallmann N.H., de Souza G.K.B.B., de Jesus Bacha T., Lima E.S., de Lima D.S.N., et al. Glutathione S-transferase, catalase, and mitochondrial superoxide dismutase gene polymorphisms modulate redox potential in systemic lupus erythematosus patients from Manaus, Amazonas, Brazil. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40(9): 3639–49. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05680-0>
  25. Jablonska E., Gromadzinska J., Peplonska B., Fendler W., Reszka E., Krol M.B., et al. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of *GPX1*. *BMC Cancer.* 2015; 15: 657. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1680-4>
  26. Bresciani G., Cruz I.B., de Paz J.A., Cuevas M.J., González-Gallego J. The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors. *Free Radic. Res.* 2013; 47(10): 781–92. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.836275>
  27. Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini M.G. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2017; 1858(8): 628–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.01.006>
  28. Ravnik-Glavac M., Goričar K., Vogrinc D., Koritnik B., Lavrenčič J.G., Glavac D., et al. Genetic variability of inflammation and oxidative stress genes affects onset, progression of the disease and survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Genes (Basel).* 2022; 13(5): 757. <https://doi.org/10.3390/genes13050757>