

Читать
онлайн
Read
onlineКазицкая А.С.^{1,2}, Ядыкина Т.К.¹, Дорошилова А.В.¹, Жукова А.Г.^{1,2}

Роль полиморфных локусов генов цитокинов в формировании атеросклероза 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

РЕЗЮМЕ

Введение. У шахтёров отмечается высокая частота профессиональных и производственно обусловленных болезней. Чаще всего наблюдается сочетанная патология бронхолёгочной и сердечно-сосудистой систем. Атеросклероз занимает центральное место среди кардиоваскулярных болезней, его патогенез имеет сложную природу и включает воспалительные, аутоиммунные, нейрогуморальные и молекулярно-генетические механизмы.

Цель исследования — оценить вклад полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов в формирование атеросклероза различной локализации у шахтёров-угольщиков с профессиональной пылевой патологией лёгких для обоснования персонализированного подхода к профилактике и лечению.

Материалы и методы. Обследованы 194 стажированных шахтёра-угольщика, которые на первом этапе были разделены на две группы: основная — 129 шахтёров с ранее установленным диагнозом «пылевая патология лёгких»; группа сравнения — 65 шахтёров, работающих в аналогичных условиях на тех же угольных предприятиях и не имеющих профессиональных болезней бронхолёгочной системы. На втором этапе исследования все пациенты с пылевой патологией лёгких были распределены на подгруппы, сопоставимые по полу, возрасту и этнической принадлежности. В первую подгруппу вошли шахтёры с пылевой патологией лёгких, отягощённой атеросклерозом ($n = 77$), вторую составили лица с пылевой патологией лёгких без атеросклероза ($n = 52$). Из венозной крови всех обследованных выделяли ДНК с последующим генотипированием методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Обнаружена статистически значимая связь между наличием пылевой патологии лёгких и формированием атеросклероза у стажированных шахтёров ($\chi^2 = 5,02$; $p = 0,026$; $OR = 2,08$; $95\% CI = 1,14-3,82$). Определён вклад полиморфизмов rs1800795 гена IL-6 и rs2243250 гена IL-4 в формирование профессиональной пылевой патологии лёгких. Выявлены генотипы риска (гомозигота по аллелю T гена IL-4 и гетерозигота G/C гена IL-6) и резистентности (гомозигота по C-аллелю гена IL-4 и гомозигота по G-аллелю гена IL-6). Анализ частоты распределения изученных генотипов между шахтёрами с пылевой патологией лёгких в сочетании с атеросклерозом и группой лиц с профессиональной лёгочной патологией без атеросклероза не выявил значимых различий.

Ограничения исследования. Проведённое исследование имеет ограничения в виде количества изученных генов, вносящих вклад в формирование атеросклероза. Ограничением является относительно небольшое число обследуемых, полученное при разделении общей выборки пациентов с пылевой патологией на подгруппы с наличием либо отсутствием атеросклероза.

Заключение. Полученные результаты могут свидетельствовать об опосредованном влиянии полиморфизмов rs1800795 гена IL-6 и rs2243250 гена IL-4 на развитие атеросклероза у шахтёров с профессиональной бронхолёгочной патологией, что доказывает необходимость дальнейшего изучения патогенеза атеросклероза среди работников угольной промышленности с определением не только отдельных генетических маркёров предрасположенности и резистентности, но и межгенных взаимодействий.

Ключевые слова: шахтёры; профессиональная пылевая патология лёгких; атеросклероз; цитокины; полиморфизм; воспаление

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол № 3, § 1 от 8 апреля 2021 г.). Обследование пациентов проводили на основании этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г., с соблюдением «Правил надлежащей клинической практики», утверждённых приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н.

Для цитирования: Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Дорошилова А.В., Жукова А.Г. Роль полиморфных локусов генов цитокинов в формировании атеросклероза у шахтёров с пылевой патологией лёгких. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(7): 671–679. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-671-679> <https://elibrary.ru/nvszwnw>

Для корреспонденции: Казицкая Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Участие авторов: Казицкая А.С. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; Ядыкина Т.К. — обработка данных; Дорошилова А.В. — статистическая обработка; Жукова А.Г. — 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: 27.07.2023 / Поступила после доработки: 16.05.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликована: 31.07.2024

Anastasiya S. Kazitskaya^{1,2}, Tatyana K. Yadykina¹, Anastasia V. Doroshilova¹, Anna G. Zhukova^{1,2}

The role of polymorphic loci of cytokine genes in the development of atherosclerosis 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 Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Miners have a high incidence of occupational and industrial-related diseases. Combined pathology of the respiratory and cardiovascular systems is most often observed. Atherosclerosis occupies a central place in cardiovascular diseases, the pathogenesis of which has a complex nature, including inflammatory, autoimmune, neurohumoral, and molecular genetic mechanisms.

The purpose of the study was to evaluate the contribution of polymorphisms of pro- and anti-inflammatory cytokine genes to the formation of atherosclerosis of various location in coal miners with occupational dust lung pathology.

Materials and methods. There were examined one hundred ninety four coal mine workers with long-term labour experience. All cases were divided into 2 groups at stage 1: the main group – 129 miners with a previously proven diagnosis of “dust lung pathology”; the comparison group – 65 miners of the same coal enterprises working in similar conditions, but without occupational disease of the bronchopulmonary system. At the second stage of the study, all patients with dust lung pathology were divided into subgroups matched by sex, age, and ethnicity. The first subgroup included the miners with dust lung pathology burdened with atherosclerosis (n=77), the second group consisted of the persons with dust lung pathology without atherosclerosis (n=52). DNA was isolated from the venous blood of all the examined patients, followed by genotyping using the Real-Time allele-specific polymerase chain reaction.

Results. A statistically significant relationship was found between the presence of dust lung pathology and the formation of atherosclerosis in long-term labour experience miners ($\chi^2=5.02$; $p=0.026$; $OR=2.08$; $95\% CI=1.14-3.82$). The contribution of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene and the rs2243250 one of the IL-4 gene to the formation of occupational dust lung pathology had been detected. The genotypes of risk (homozygote for the T allele of the IL-4 gene and the G/C heterozygote of the IL-6 gene) and resistance (homozygote for the C allele of the IL-4 gene and homozygote for the G allele of the IL-6 gene) were identified. An analysis of the frequency of distribution of the studied genotypes between the miners with dust lung pathology in combination with atherosclerosis and a group of people with occupational pulmonary pathology without atherosclerosis revealed no significant differences.

Limitations. The investigation conducted has limitations in the number of studied genes that contribute to the formation of atherosclerosis. The limitation is the relatively small number of the subjects obtained by dividing the total sample of the patients with dust pathology into subgroups with or without atherosclerosis.

Conclusion. The results obtained may indicate an indirect effect of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene and the rs2243250 one of the IL-4 gene on the development of atherosclerosis in miners with occupational bronchopulmonary pathology, which proves the need for further study of the pathogenesis of atherosclerosis among coal industry workers with the determination of not only individual genetic markers of predisposition and resistance, but also intergene interactions.

Keywords: miners; occupational dust lung pathology; atherosclerosis; cytokines; polymorphism; inflammation

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (Protocol No. 3, § 1 of April 08, 2021). The examination of patients was carried out on the basis of ethical standards elaborated in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” as amended 2013 and the “Rules of Proper Clinical Practice” approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 N 200n.

For citation: Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Doroshilova A.V., Zhukova A.G. The role of polymorphic loci of cytokine genes in the development of atherosclerosis in miners with dust lung pathology of professional genesis. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(7): 671–679. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-671-679> <https://elibrary.ru/nvszwn> (In Russ.) <https://elibrary.ru/abcedf>

For correspondence: Anastasiya S. Kazitskaya, MD, PhD, leading researcher of the Laboratory of molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Contribution: Kazitskaya A.S. – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing a text; Yadykina T.K. – processing of material; Doroshilova A.V. – statistical processing; Zhukova A.G. – 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: July 27, 202 / Revised: May 25, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 31, 2024

Введение

В Российской Федерации наибольшая распространённость профессиональных и производственно обусловленных болезней характерна для угольной промышленности, работники которой подвергаются комбинированному воздействию неблагоприятных факторов, способствующих развитию сочетанной патологии бронхолёгочной и сердечно-сосудистой систем [1–3].

В структуре соматической патологии, возникающей у работников угольных шахт, значительное место занимает атеросклероз с его клиническими проявлениями в виде ишемической болезни сердца, поражения периферических артерий и цереброваскулярной болезни. У горнорабочих основных профессий выявлены высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых патологий, в том числе на рабочем месте [1, 4].

Многочисленными исследованиями показано, что атеросклероз является комплексной мультифакторной патологией, в основе которой лежит хроническое воспаление стенок артерий, запускаемое повышенным синтезом воспалительных медиаторов, в том числе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При этом дисбаланс оппозиционных пулов имеет большее значение в формировании и прогрессировании атеросклероза, нежели концентрация отдельных цитокинов [5–8].

Гены, кодирующие экспрессию интерлейкинов, имеют полиморфные участки, что отражается на структурной и функциональной активности синтезируемых белков. Выявлено большое количество генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и число их постоянно увеличивается [9–12].

В последние годы наблюдается постепенное смещение вектора исследований с анализа роли генов, регулирующих

липидный обмен, к генам-регуляторам воспаления, среди которых большое значение придаётся интерлейкинам с провоспалительной активностью – IL-1 β , IL-6, TNF- α [9, 11, 13].

Для персонализированного подхода к профилактике и лечению сердечно-сосудистых болезней учёные всего мира исследуют полиморфизмы иммунорегуляторных генов, ответственных за активацию лейкоцитов и продукцию ими цитокинов [5, 6, 14, 15]. Проведено множество эпидемиологических исследований, сосредоточенных на определении связи между полиморфизмом *rs1800795* гена *IL-6* и *rs2243250* гена *IL-4* с атеросклеротическими поражениями сосудов, но полученные результаты крайне противоречивы [16–19]. При посмертном исследовании аутопсийного материала пожилых японцев обнаружено, что полиморфизмы гена *IL-6* связаны с атеросклерозом периферических и сонных артерий, а полиморфизмы *IL-1 β* были значимыми факторами риска атерогенеза в подключичных и внутричерепных артериях [6].

Среди всех полиморфизмов гена *IL-6*, кодирующего синтез одноимённого провоспалительного цитокина, наиболее изученным считается полиморфизм *G – 174C* в промоторной области. Исследование, проведённое среди молодых финнов, свидетельствует о связи полиморфизма *rs1800795* гена интерлейкина-6 с повышенным риском атеросклероза у лиц с хроническим стрессом. Выявлена ассоциация между носительством аллеля *G* и генотипа *G/G* с большей толщиной комплекса интима-медиа у мужчин [18].

Berg K.K. и соавт. показали, что гомозиготность по *C*-аллелю полиморфизма *IL6 G – 174C* даёт более высокую локальную концентрацию в артериальной стенке, которая не обнаруживается при измерении в плазме крови. Исследование показало, что генотип *IL6 – 174CC* ассоциирован с высоким риском значительного стеноза коронарной артерии, и эта связь сохранялась после поправки на возраст, пол, курение и гиперхолестеринемия [8].

В настоящее время идентифицировано большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов предрасположенности к атеросклеротическим заболеваниям, однако остаётся много открытых вопросов, связанных с механизмами формирования атеросклероза. Особенно это касается профессиональных когорт трудоспособного населения. Исследования, анализирующие вклад однонуклеотидных полиморфизмов генов интерлейкинов в формирование атеросклероза на фоне профессиональной патологии у подземных работников, отсутствуют.

Изучение распространённости, клинических проявлений, факторов риска, патогенеза и прогнозирования атеросклероза у шахтёров основных профессий актуально в связи с их высокой смертностью от болезней системы кровообращения [4]. Особое значение приобретает сохранение здоровья трудоспособных лиц, вносящих основной вклад в социально-экономическое развитие страны. Необходимо изучение молекулярных основ атерогенеза у профессиональных когорт, в частности у стажированных работников угольных шахт. Исследования генетического статуса пациентов с сочетанной профессиональной и производственно обусловленной патологией дают возможность выявить гиперчувствительных лиц и обосновать персонализированный подход к профессиональному отбору, профилактике и лечению [20].

Цель исследования – оценить вклад полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов в формирование атеросклероза различной локализации у шахтёров-угольщиков с профессиональной пылевой патологией лёгких для обоснования персонализированного подхода к профилактике и лечению.

Материалы и методы

Для молекулярно-генетических исследований была сформирована группа рабочих основных профессий угольных шахт юга Кузбасса (проходчик подземный, горнорабо-

чий очистного забоя, машинист горных выемочных машин), проходивших ежегодный периодический медицинский осмотр в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КППЗ). В исследование были включены 194 работника угольных шахт, длительное время подвергавшихся воздействию высоких концентраций угольно-породной пыли (УПП). Основную группу ($n = 129$) составили шахтёры с ранее установленным диагнозом «пылевая патология лёгких» (ППЛ); группу сравнения ($n = 65$) – шахтёры тех же угольных предприятий, работающие в аналогичных условиях, но не имеющие установленных профессиональных патологий бронхолёгочной системы. На втором этапе исследования все пациенты с ППЛ были распределены на подгруппы: подгруппа 1 – лица с ППЛ, отягощённой атеросклерозом ($n = 77$), подгруппа 2 – лица с ППЛ без атеросклероза ($n = 52$).

Диагностику атеросклероза всем исследуемым группам проводили в клинике института методом триплексного сканирования брахиоцефальных артерий и магистральных артерий нижних конечностей на аппарате ALOKA SSD – 5500 (Япония) с использованием линейного датчика 5–13 МГц. Локальное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) более 1,5 мм считали сформированной атеросклеротической бляшкой.

После получения письменного информированного согласия на участие в обследовании выполнялся забор венозной крови для генотипирования. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови производили по стандартной методике с помощью фенол-хлороформной экстракции. Аллельные варианты определяли методом Real-Time PCR в режиме реального времени по протоколу производителя на приборе ДТпрайм-4 (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Генотипирование проводили с применением тест-систем, разработанных Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и синтезированными ООО «СибДНК» (Новосибирск). В исследование были включены полиморфные сайты генов интерлейкинов с однонуклеотидной заменой (*IL-4* (*rs2243250*) и *IL-6* (*rs1800795*)).

Статистический анализ проводили с применением пакета программ IBM SPSS Statistics Version 22 для Windows и SNPStats. Независимое распределение генотипов в исследуемых группах проверяли в соответствии с законом Харди – Вайнберга (HWE) с помощью онлайн-калькулятора GeneCalc. Межгрупповые различия по качественным признакам анализировали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона с использованием таблиц сопряжённости. Для таблиц 2×2 применяли поправку Йейтса с целью уменьшения числа искажений. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Ассоциативную связь оценивали посредством расчёта отношения шансов (OR) и 95%-го доверительного интервала (CI).

Вклад определённых генотипов в развитие атеросклероза различной локализации у шахтёров с пылевой патологией бронхолёгочной системы оценивали в программе SNPStats. Сравнение изучаемых групп осуществляли по пяти возможным моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Для оценки возможного влияния генотипов изученных генов-кандидатов на формирование атеросклероза определяли отношение шансов и 95%-й доверительный интервал.

Результаты

На первом этапе исследования был оценён вклад полиморфных вариантов генов цитокинов в развитие профессиональной патологии дыхательной системы. В пилотном проекте, выполненном ранее на меньшей выборке, установили, что шахтёры основных профессий, имеющие гомозиготный

Таблица 1 / Table 1

Частота встречаемости атеросклероза различной локализации у шахтёров с пылевой патологией лёгких и в группе сравнения
The prevalence of atherosclerosis of various location in miners with dust pathology of the lungs and in the comparison group

Группа работников Groups of workers	Число лиц, абс. (%) Number of persons, abs. (%)		χ^2 (<i>p</i>)	OR (95% CI)
	с атеросклерозом with atherosclerosis	без атеросклероза without atherosclerosis		
Шахтёры с пылевой патологией лёгких Miners with dust lung pathology <i>n</i> = 129	77 (59.7)	52 (40.3)	5.02 (0.026)	2.08 (1.14–3.82)
Группа сравнения / Comparison group <i>n</i> = 65	27 (41.54)	38 (58.46)	5.02 (0.026)	2.08 (1.14–3.82)

генотип *T/T* полиморфизма *rs2243250* гена *IL-4*, более подвержены формированию профессиональной патологии бронхолёгочной системы ($\chi^2 = 6,88$; $p = 0,03$; $OR = 9,85$; 95% CI: 1,22–79,16) [21].

При увеличении выборки в текущем исследовании данная связь сохранилась и даже усилилась. В группе с профессиональными лёгочными болезнями гомозигота по аллелю *T* встречалась в 20% случаев, в то время как у шахтёров без патологии – только в 3%. Различия между группами были статистически значимыми ($\chi^2 = 15,17$; $p = 0,001$; $OR = 8,0$; 95% CI: 1,84–34,77). Шанс обнаружить генотип риска в группе шахтёров с пылевой патологией оказался в 15 раз выше, чем в группе сравнения.

Гомозиготный генотип по аллелю *C* ассоциирован со снижением риска возникновения ППЛ, что подтверждалось статистически значимыми различиями в исследуемых группах ($OR = 0,39$; 95% CI: 0,21–0,71). В группе сравнения данный генотип встречался у 53% лиц против 30,4% у шахтёров с пылевой патологией, что указывает на протективную роль генотипа *C/C* гена *IL-4* (*rs2243250*) в отношении развития профессиональных болезней органов дыхания. Полученные данные согласуются с результатами других исследований [2, 22].

Результаты оценки частот генотипов для полиморфного локуса *rs1800795* гена *IL-6* в нашей предыдущей работе, ограниченной количеством обследованных лиц, не выявили статистически значимых различий между мужчинами группы сравнения и шахтёрами с ППЛ ($p = 0,065$). Увеличив объём выборки на первом этапе текущего исследования, мы обнаружили связь двух генотипов гена противовоспалительного цитокина с формированием профессиональной патологии лёгких. Гетерозиготный генотип *G/C* встречался почти у 55% обследованных шахтёров с ППЛ против 36,4% в группе сравнения. Различия между группами были статистически значимыми ($\chi^2 = 14,33$; $p = 0,001$; $OR = 2,12$; 95% CI: 1,16–3,89), что позволяет отнести обладателей генотипа *G/C* полиморфного локуса *IL-6* (*rs1800795*) к группе высокого риска по формированию ППЛ. Обладатели гомозиготного генотипа по аллелю *G* оказались резистентны к развитию данной патологии, что подтверждалось статистически значимыми различиями между исследуемыми группами ($\chi^2 = 14,33$; $p = 0,001$; $OR = 0,304$; 95% CI: 0,16–0,57). Среди лиц основной группы гомозигота была обнаружена в 22% случаев, в то время как в группе сравнения – у 48,5% обследованных.

Полученные результаты позволили предположить, что генотипы изученных генов интерлейкинов могут вносить вклад не только в формирование профессиональных болезней у работников угольных шахт, но и в развитие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Поскольку в структуре соматической патологии, возникающей у подземных работников, лидирующую позицию занимает атеросклероз, было решено изучить роль полиморфных локусов генов цитокинов в формировании атеросклероза различной локализации у шахтёров с пылевой патологией лёгких.

Была проанализирована частота встречаемости атеросклероза у стажированных шахтёров с ППЛ и в группе сравнения. В группе пациентов с ППЛ атеросклероз различной локализации был выявлен почти в 60% случаев, в группе сравнения – у 41,5%. Различия показателей, оцениваемые с помощью критерия χ^2 Пирсона, были статистически значимы ($\chi^2 = 5,02$; $p = 0,026$). У шахтёров с ППЛ шанс обнаружить атеросклероз оказался в два раза выше, чем в группе без патологии лёгких (табл. 1).

Далее пациенты с диагнозом ППЛ были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия атеросклероза различной локализации, установленного по результатам ультразвукового исследования сосудов.

В группу с атеросклерозом (поражение одного или нескольких бассейнов) на фоне ППЛ вошли 77 шахтёров, в группу с ППЛ без атеросклероза – 52. Обследуемые группы не имели значимых отличий по возрасту и стажу работы, разница между ними была статистически незначима ($p > 0,05$). Обязательными критериями включения в первую подгруппу являлись: установленный диагноз ППЛ; наличие у всех пациентов атеросклероза различной локализации в одном или нескольких бассейнах; подземный стаж не менее 15 лет; возраст 45 лет и старше; принадлежность к европеоидной расе. Для второй подгруппы критерии включения были аналогичными, исключением являлось наличие атеросклероза. Критерии исключения для обеих групп: наличие тяжёлых сопутствующих патологий (психических расстройств, иммунодефицитного состояния, острых воспалительных процессов, злокачественных новообразований, сахарного диабета в тяжёлой форме).

Распределение генотипов исследуемых полиморфизмов не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга, что позволило продолжить дальнейшее изучение обоих цитокинов (табл. 2, 3).

Анализ ассоциаций генотипов, проведённый по пяти возможным моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной), не выявил статистически значимых связей между генотипами изученных полиморфизмов с риском формирования атеросклероза у шахтёров с ППЛ (табл. 4, 5).

Частота распределения генотипов для обоих интерлейкинов была практически одинакова как в группе с атеросклерозом, так и в группе без атеросклероза. Однако для гена *IL-4* (*rs2243250*) по двум моделям наследования (кодминантной и доминантной) была обнаружена тенденция к увеличению частоты встречаемости аллеля *C* в гомозиготном состоянии в группе шахтёров с ППЛ без атеросклероза (см. табл. 5). Среди лиц с ППЛ, неотягощённой атеросклерозом, гомозигота встречалась в 36,5% случаев против 26% у лиц с ППЛ в сочетании с атеросклерозом. В предыдущем исследовании нами было выявлено, что данный генотип является протективным в отношении развития профессиональной патологии бронхолёгочной системы.

Таблица 2 / Table 2

Частота распределения генотипов полиморфизмов *rs2243250* гена *IL-4* и *rs1800795* гена *IL-6* по равновесию Харди – Вайнберга у шахтёров с пылевой патологией лёгких в сочетании с атеросклерозом

Frequency of the distribution of genotypes of the *rs2243250* polymorphism of the *IL-4* gene and the *rs1800795* one of the *IL-6* gene according to the Hardy – Weinberg equilibrium in miners with dust lung pathology in combination with atherosclerosis

Ген Gene	Генотип Genotype	Абсолютное число Absolute number	Частота генотипа / Genotype frequency		χ^2	Равновесие Харди – Вайнберга, <i>p</i> Hardy – Weinberg equilibrium, <i>p</i> -value
			наблюдаемая observable	теоретически ожидаемая theoretically expected		
<i>IL-4 (rs2243250)</i>	<i>C/C</i>	20	0.2597	0.2756	0.3541	0.65
	<i>C/T</i>	41	0.5325	0.4998	0.3541	0.65
	<i>T/T</i>	16	0.2078	0.2256	0.3541	0.65
	Всего / Total	77	1	1	0.3541	0.65
<i>IL-6 (rs1800795)</i>	<i>C/C</i>	18	0.2338	0.2565	0.6389	0.5
	<i>G/C</i>	42	0.5454	0.5	0.6389	0.5
	<i>G/G</i>	17	0.2208	0.2435	0.6389	0.5
	Всего / Total	77	1	1	0.6389	0.5

Таблица 3 / Table 3

Частота распределения генотипов полиморфизмов *rs2243250* гена *IL-4* и *rs1800795* гена *IL-6* по равновесию Харди – Вайнберга у шахтёров с пылевой патологией лёгких без атеросклероза

Frequency of distribution of genotypes of the *rs2243250* polymorphism of the *IL-4* gene and the *rs1800795* one of the *IL-6* gene according to the Hardy – Weinberg equilibrium in miners with dust lung pathology without atherosclerosis

Ген Gene	Генотип Genotype	Абсолютное число Absolute number	Частота генотипа / Genotype frequency		χ^2	Равновесие Харди – Вайнберга, <i>p</i> Hardy – Weinberg equilibrium, <i>p</i> -value
			наблюдаемая observable	теоретически ожидаемая theoretically expected		
<i>IL-4 (rs2243250)</i>	<i>C/C</i>	19	0.3654	0.3481	0.4033	0.57
	<i>C/T</i>	23	0.4423	0.4838	0.4033	0.57
	<i>T/T</i>	10	0.1923	0.1681	0.4033	0.57
	Всего / Total	52	1	1	0.4033	0.57
<i>IL-6 (rs1800795)</i>	<i>C/C</i>	12	0.2308	0.2601	0.6973	0.58
	<i>G/C</i>	29	0.5577	0.4998	0.6973	0.58
	<i>G/G</i>	11	0.2115	0.2401	0.6973	0.58
	Всего / Total	52	1	1	0.6973	0.58

Таблица 4 / Table 4

Частота генотипов полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* у пациентов с пылевой патологией лёгких в зависимости от наличия либо отсутствия атеросклероза (по пяти моделям наследования)

Frequency of genotypes of the *rs1800795* polymorphism of the *IL-6* gene in the patients with dust lung pathology depending on the presence/absence of atherosclerosis according to five inheritance models

Модель Model	Генотип Genotype	Без атеросклероза, абс. (%) Without atherosclerosis, abs. (%)	С атеросклерозом, абс. (%) With atherosclerosis, abs. (%)	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Кодоминантная Codominant	<i>C/C</i>	12 (23.1)	18 (23.4)	1.00	0.99
	<i>G/C</i>	29 (55.8)	42 (54.5)	0.97 (0.40–2.31)	0.99
	<i>G/G</i>	11 (21.1)	17 (22.1)	1.03 (0.36–2.95)	0.99
Доминантная Dominant	<i>C/C</i>	12 (23.1)	18 (23.4)	1.00	0.97
	<i>G/C–G/G</i>	40 (76.9)	59 (76.6)	0.98 (0.43–2.26)	0.97
Рецессивная Recessive	<i>C/C–G/C</i>	41 (78.9)	60 (77.9)	1.00	0.90
	<i>G/G</i>	11 (21.1)	17 (22.1)	1.06 (0.45–2.49)	0.90
Сверхдоминантная Over-dominant	<i>C/C–G/G</i>	23 (44.2)	35(45.5)	1.00	0.89
	<i>G/C</i>	29 (55.8)	42 (54.5)	0.95 (0.47–1.93)	0.89
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1.01 (0.60–1.71)	0.96

Таблица 5 / Table 5

Частота генотипов полиморфизма *rs2243250* гена *IL-4* у пациентов с пылевой патологией лёгких в зависимости от наличия либо отсутствия атеросклероза (по пяти моделям наследования)Frequency of genotypes of the *rs2243250* polymorphism of the *IL-4* gene in the patients with dust lung pathology depending on the presence/absence of atherosclerosis according to five inheritance models

Модель Model	Генотип Genotype	Без атеросклероза, абс. (%) Without atherosclerosis, abs. (%)	С атеросклерозом, абс. (%) With atherosclerosis, abs. (%)	OR (95% CI)	p-value
Кодоминантная Codominant	C/C	19 (36.5)	20 (26%)	1.00	0.43
	C/T	23 (44.2)	41 (53.2%)	1.69 (0.75–3.80)	0.43
	T/T	10 (19.2)	16 (20.8%)	1.52 (0.55–4.17)	0.43
Доминантная Dominant	C/C	19 (36.5)	20 (26%)	1.00	0.2
	C/T–T/T	33 (63.5)	57 (74%)	1.64 (0.77–3.51)	0.2
Рецессивная Recessive	C/C–C/T	42 (80.8)	61 (79.2%)	1.00	0.83
	T/T	10 (19.2)	16 (20.8%)	1.10 (0.46–2.66)	0.83
Сверхдоминантная Over-dominant	C/C–T/T	29 (55.8)	36 (46.8%)	1.00	0.31
	C/T	23 (44.2)	41 (53.2%)	1.44 (0.71–2.91)	0.31
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1.28 (0.77–2.12)	0.34

Обсуждение

Согласно современным представлениям о механизмах формирования атеросклероза, центральным звеном его патогенеза является иммуноопосредованное повреждение артерий в результате длительного воздействия на организм различных патогенных факторов [7–11].

Исследования, проведённые в разных популяциях, позволили авторам отнести атеросклероз к хронической воспалительной патологии, характеризующейся аутоиммунной реакцией в ответ на повреждение артериальной стенки. При этом воспалительный процесс в сосуде запускается активированными лейкоцитами посредством выработки ими различных медиаторов воспаления, в частности интерлейкинов, дисбаланс продукции которых влияет на течение и тяжесть атеросклероза [16–18, 23–26]. Локальное и системное воспаление – ключевые особенности атерогенеза, а высокая концентрация воспалительных биомаркёров способствует значительному повышению риска развития сердечно-сосудистых патологий [27–30].

Среди огромного количества факторов воспаления, участвующих в формировании атеросклероза, основная роль отводится цитокинам с провоспалительной активностью – IL-1 β , IL-6, TNF- α [9, 23, 30]. Показано, что концентрация провоспалительного цитокина IL-6 в атеросклеротической бляшке на 35% выше, чем в нормальной интиме, и в 200 раз выше в атеросклеротической артериальной стенке, чем в нормальной сыворотке [8].

Анализ литературы, посвящённой вкладу генетических полиморфизмов в патогенез атеросклероза, позволяет сделать вывод о противоположности результатов, полученных на выборках разного объёма и различной этнической принадлежности. По мнению Кожановой Т.В. с соавт., возможной причиной такой разнонаправленности заключений является опосредованное влияние многих генов на риск атеросклеротических проявлений, эффекты которых усиливаются в синергизме с воздействием других факторов, в том числе экологических. Помимо этого значимое влияние на исход исследований могут оказывать различные характеристики изученной выборки, такие как возраст, пол, принадлежность к определённой расе, наличие сопутствующей патологии [11].

При изучении ассоциаций полиморфного локуса *rs1800795* гена *IL-6* с риском формирования атеросклероза у шахтёров с ППЛ мы не выявили статистически значимых

связей. Анализ, проведённый по пяти возможным моделям наследования, показал практически одинаковую частоту распределения генотипов как в группе шахтёров с атеросклерозом на фоне профессиональной патологии лёгких, так и в группе с ППЛ без атеросклероза. Вместе с тем на первом этапе исследования была выявлена ассоциативная связь носительства гетерозиготного генотипа *G/C* полиморфного локуса *IL-6* (*rs1800795*) с формированием ППЛ у стажированных шахтёров основных профессий ($\chi^2 = 14,33$; $p = 0,001$; $OR = 2,12$; 95% CI: 1,16–3,89), что позволяет отнести обладателей данного генотипа к группе высокого риска.

Изучение частоты распределения генотипов противовоспалительного гена *IL-4* (*rs2243250*) у горнорабочих с атеросклерозом на фоне установленной профессиональной патологии дыхательной системы также не имело статистически значимых отличий от группы шахтёров без атеросклероза. При этом на двух моделях наследования (кодминантной и доминантной) было выявлено увеличение частоты встречаемости аллеля С в гомозиготном состоянии в группе шахтёров с ППЛ без атеросклероза. Ранее мы указывали, что данный генотип является протективным в отношении развития профессиональной патологии бронхолёгочной системы. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении атеросклероза у шахтёров с ППЛ.

Противовоспалительный *IL-4* оказывает наиболее мощное воздействие на регуляцию провоспалительных цитокинов при иммунном ответе, ограничивая их синтез [21, 22]. Взаимодействие между клеточными и молекулярными иммунными и воспалительными компонентами происходит на разных стадиях атеросклероза [12]. Известно, что интерлейкин-4 играет важную роль в хемотаксисе иммунных клеток, формировании молекул адгезии эндотелиальных клеток и обладает многочисленными противовоспалительными эффектами, которые предотвращают осложнения атеросклероза, признанного основной причиной ИБС [27].

Среди всех генетических полиморфизмов гена *IL-4* наибольшей значимостью обладает полиморфный локус *rs2243250* (*C589T*), выявленный в промоторной зоне. Показана избыточная экспрессия гена у обладателей аллеля *T*, способствующая угнетению клеточного иммунитета [22].

Нами не было выявлено связи полиморфного локуса *rs2243250* гена *IL-4* с формированием атеросклероза у стажированных шахтёров, однако на первом этапе исследования была обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа *T/T* с профессиональной патологией дыхательной системы,

возникающей вследствие воздействия фиброгенной пыли. Гомозигота по *C*-аллелю имела ассоциацию со снижением риска возникновения ППЛ, указывая на протективную роль генотипа *C/C* гена *IL-4* (*rs2243250*) в отношении развития профессиональных болезней органов дыхания. Аналогичные результаты получены российскими и зарубежными коллегами, наблюдавшими пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, асбестозом и пневмокониозом угольщиков [2, 22].

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных работ, посвящённых изучению атеросклероза, а также результаты собственных исследований дают основание полагать, что при комбинированном воздействии неблагоприятных производственных факторов, в том числе фиброгенной пыли, определённые полиморфизмы генов не имеют прямой связи с формированием атеросклероза, а оказывают опосредованное воздействие на сосудистую стенку через запуск системной воспалительной реакции.

В наших предыдущих исследованиях на основе анализа аутопсийного материала в сосудистой стенке сердца шахтёров были обнаружены различные морфоструктурные изменения (утолщение эндотелиальной выстилки, гипертрофия гладкомышечных клеток, развитие фибропластических изменений в периваскулярных зонах), которые начинали формироваться уже с первых лет подземной работы и прогрессировали по мере увеличения стажа. Комплексное исследование показало, что морфоструктурная перестройка эндотелия в совокупности с его патологической активацией, обусловленной изменением экспрессии гена *EDN1* (*rs5370*), способствует возникновению дисфункции эндотелия у горнорабочих с последующим формированием профессиональной пылевой патологии лёгких [3].

При профессиональных бронхолёгочных болезнях наблюдается миграция в очаг воспаления иммунокомпетентных и обладающих фагоцитарной активностью клеток, являющихся основными источниками воспалительных медиаторов. Активация цитокиновых рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток приводит к запуску каскада реакций, развитию окислительного стресса, синтезу медиаторов воспаления, свободных радикалов и других молекул, вызывающих повреждение клеточных мембран. Регуляция данных процессов осуществляется большим набором генов, вовлечённых в патогенез болезней бронхолёгочной и сердечно-сосудистой систем [8, 22].

Некоторые авторы полагают, что связь между генами и атерогенезом является комплексной, а на большинство сердечно-сосудистых нарушений влияют взаимодействия между множественными генами и факторами окружающей среды [12, 14, 25].

В обзорной статье Кожановой Т.В. с соавт. сформулированы выводы о комплексном механизме формирования

атеросклероза с вовлечением огромного количества генов восприимчивости. Авторы делают заключение об участии множественных факторов в патогенезе атеросклероза, в том числе эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, нарушений липидного обмена, механизмов иммунного воспаления. При этом наличие сопутствующих соматических заболеваний и неблагоприятные факторы окружающей среды ещё более усложняют процесс развития патологии [11].

Doevendans P.A. считает, что определить прогностическую ценность отдельных генетических факторов риска в отношении атеросклероза очень сложно, особенно это касается людей, имеющих профессиональную патологию с воспалительными и иммунными механизмами. Как только триггер атеросклероза инициирует развитие болезни, происходит активация одних генов и подавление других, что способствует прогрессированию поражения, каждая стадия которого зависит от отдельной программы экспрессии генов [14].

Ограничения исследования. Исследование ограничено количеством изученных генов, вносящих вклад в формирование атеросклероза, а также относительно небольшим числом обследуемых лиц вследствие разделения общей выборки пациентов с пылевой патологией на подгруппы с наличием либо отсутствием атеросклероза.

Заключение

Результаты проведённых исследований подтверждают сложную природу атеросклеротического процесса с вовлечением большого количества генов, эффекты которых усиливаются в синергизме с другими факторами, в том числе производственными. В процессе двухэтапного исследования был определён вклад полиморфных вариантов генов цитокинов *rs1800795* гена *IL-6* и *rs2243250* гена *IL-4* в формирование генетической предрасположенности и резистентности к развитию пылевой патологии лёгких профессионального генеза. При этом предположение о том, что данные гены имеют прямую связь с риском формирования атеросклероза у шахтёров с профессиональной патологией лёгких от воздействия фиброгенной пыли, не получило подтверждения.

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения патогенеза атеросклероза с увеличением количества исследуемых генов, регулирующих воспаление и иммунный ответ. Особое значение приобретает выявление не только отдельных генетических маркёров предрасположенности и резистентности, но и сложных межгенных взаимодействий. Понимание молекулярной основы атеросклероза позволит расширить представления о комплексном характере мультифакторной патологии и обосновать персонализированный подход к профилактике и лечению работников различных профессиональных групп.

Литература

(п.п. 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16–18, 22, 24, 25, 27–30 см. References)

1. Филимонов С.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Евсеева Н.А., Данилов И.П., Зацепина О.В. Распространенность соматической патологии у работников угольных шахт с профессиональными заболеваниями органов дыхания. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(6): 381–4. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-381-384> <https://elibrary.ru/nqjenj>
2. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Анохин Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры системы цитокинов в прогнозировании риска развития и тяжести течения асбестоза. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(9): 668–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-668-669> <https://elibrary.ru/yhhvxc>
3. Казичкая А.С., Бондарев О.И., Бугаева М.С., Жукова А.Г., Ядыкина Т.К. 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/aqoooc>
4. Панев Н.И. *Атеросклероз у шахтёров с пылевой патологией лёгких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Ангарск; 2020. <https://elibrary.ru/auurga>
5. Миньшиков И.В., Макарова М.И., Булатова Н.И., Бедулева Л.В., Абишева Н.Н., Поздеева М.Г. и др. Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза. *Иммунология*. 2010; 31(5): 242–6. <https://elibrary.ru/nbnhap>
6. Караулов А.В., Маркелова Е.В., Турмова Е.П., Силаев А.А. Анализ полиморфизма генов: TNFα (-308G/A), IL6 (-174G/C), TGFβ1 (-509 C/T), IL10 (-1082 G/A) и RPTN22 (rs 2476601) (G/A) при атеросклерозе. *Молекулярная медицина*. 2015; (3): 22–7. <https://elibrary.ru/twmysj>
7. Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С., Мешерякова Т.И., Абрамов А.А., Лукаш Е.Н. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. *Архивъ внутриммунной медицины*. 2018; 8(6): 407–17. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417> <https://elibrary.ru/yotcep>

13. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Воевода М.И. Полиморфизм генов белков – регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда. *Атеросклероз*. 2011; 7(1): 5–18. <https://elibrary.ru/nyieov>
15. Караулов А.В., Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Силаев А.А. О роли полиморфизма генов цитокинов в патогенезе атеросклероза. *Молекулярная медицина*. 2017; 15(2): 3–7. <https://elibrary.ru/ymxxah>
19. Гараева Л.А., Маянская С.Д. Ассоциация полиморфных локусов генов провоспалительных цитокинов у пациентов с коронарным и периферическим атеросклерозом различной степени тяжести. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; (1–1): 102–6. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.55.087> <https://elibrary.ru/xquuwx>
20. Черняк Ю.И., Меринова А.П. Полиморфные локусы генов-кандидатов у пациентов с профессиональными болезнями. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 689–94. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-689-694> <https://elibrary.ru/glwiya>
21. Казичкая А.С., Жукова А.Г., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Панев Н.И. Вклад полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитие профессиональной пылевой патологии лёгких у шахтёров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(8): 503–11. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-503-511> <https://elibrary.ru/bfzggg>
23. Шувалова Ю.А., Москаленко С.А., Каминный А.И. Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; (4): 5–11. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0001> <https://elibrary.ru/swfzdt>
26. Коненков В.И., Ракова И.Г., Максимов В.Н., Воевода М.И. Аллельный полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов при инфаркте миокарда в европеоидной популяции мужчин. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 26(2): 56–62. <https://elibrary.ru/hubglt>

References

1. Filimonov S.N., Panev N.I., Korotenko O.Yu., Evseeva N.A., Danilov I.P., Zatepina O.V. Prevalence of somatic pathology in coal mine workers with occupational respiratory diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(6): 381–4. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-381-384> <https://elibrary.ru/nqienj> (in Russian)
2. Kuz'mina L.P., Khotuleva A.G., Anokhin N.N. Genetic polymorphism of calcium metabolism regulators in differential susceptibility to the effects of lead. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(9): 668–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-668-669> <https://elibrary.ru/yhvhcx> (in Russian)
3. Kazitskaya A.S., Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Zhukova A.G., Yadykina T.K. 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/aqoooc> (in Russian)
4. Panev N.I. *Atherosclerosis in miners with dust lung pathology (clinical and pathogenetic features, risk factors, prognosis)*: Diss. Angarsk; 2020. <https://library.ru/auurga> (in Russian)
5. Kovacic S., Bakran M. Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Stroke Res. Treat.* 2012; 2012: 362941. <https://doi.org/10.1155/2012/362941>
6. Oda K., Tanaka N., Arai T., Araki J., Song Y., Zhang L., et al. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16(6): 592–9. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl483>
7. Men'shikov I.V., Makarova M.I., Bulatova N.I., Beduleva L.V., Abisheva N.N., Pozdeeva M.G., et al. The role of autoimmune reactions in pathogenesis of atherosclerosis. *Immunologiya*. 2010; 31(5): 242–6. <https://elibrary.ru/nbnhap> (in Russian)
8. Berg K.K., Madsen H.O., Garred P., Wiseth R., Gunnes S., Videm V. The additive contribution from inflammatory genetic markers on the severity of cardiovascular disease. *Scand. J. Immunol.* 2009; 69(1): 36–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2008.02187.x>
9. Karaulov A.V., Markelova E.V., Turmova E.P., Silaev A.A. Analysis of genes polymorphism: TNF α (-308G/A), IL6 (-174G/C), TGF β 1 (-509 C/T), IL10 (-1082 G/A) and PTPN22 (RS 2476601) (G/A) at atherosclerosis. *Молекулярная медицина*. 2015; (3): 22–7. <https://elibrary.ru/twmysj> (in Russian)
10. Manginas A., Tsiavou A., Chaidaroglou A., Giamouzis G., Degiannis D., Panagiotakos D., et al. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. *Coron. Artery. Dis.* 2008; 19(8): 575–82. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32831286e8>
11. Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I., Abramov A.A., Lukash E.N., et al. The genetic susceptibility to atherosclerosis. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2018; 8(6): 407–17. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417> <https://elibrary.ru/yotcep> (in Russian)
12. Roy H., Bhardwaj S., Yla-Herttuala S. Molecular genetics of atherosclerosis. *Hum. Genet.* 2009; 125(5–6): 467–91. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0654-5>
13. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Voevoda M.I. Genes polymorphism of proteins – regulators – of the inflammation at atherosclerosis complicated with development of myocardial infarct. *Ateroskleroz*. 2011; 7(1): 5–18. <https://elibrary.ru/nyieov> (in Russian)
14. Doevdandans P.A., Jukema W., Spiering W., Defesche J.C., Kastelein J.J. Molecular genetics and gene expression in atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2001; 80(2–3): 161–72. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(01\)00466-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00466-1)
15. Karaulov A.V., Turmova E.P., Markelova E.V., Silaev A.A. About the role of polymorphism cytokines genes in pathogenesis of atherosclerosis. *Молекулярная медицина*. 2017; 15(2): 3–7. <https://elibrary.ru/ymxxah> (in Russian)
16. Yin Y.W., Li J.C., Zhang M., Wang J.Z., Li B.H., Liu Y., et al. Influence of interleukin-6 gene -174G>C polymorphism on development of atherosclerosis: a meta-analysis of 50 studies involving 33,514 subjects. *Gene*. 2013; 529(1): 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.07.074>
17. Hulkkonen J., Lehtimäki T., Mononen N., Juonala M., Hutri-Kähönen N., Taittonen L., et al. Polymorphism in the IL6 promoter region is associated with the risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in men: The cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis*. 2009; 203(2): 454–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.014>
18. Chumaeva N., Hintsanen M., Pulkki-Räback L., Jokela M., Juonala M., Lehtimäki T., et al. Interleukin-6 gene polymorphism, chronic stress and atherosclerosis: interleukin-6-174G>C polymorphism, chronic stress and risk of early atherosclerosis in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J. Psychosom. Res.* 2014; 76(4): 333–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.01.007>
19. Gараева Л.А., Маянская С.Д. Association of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms with severe coronary and peripheral atherosclerosis. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; (1–1): 102–6. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.55.087> <https://elibrary.ru/xquuwx> (in Russian)
20. Chernyak Yu.I., Merinova A.P. Analysis of polymorphic loci of candidate genes in patients with occupational diseases. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 689–94. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-689-694> <https://elibrary.ru/glwiya> (in Russian)
21. Kazitskaya A.S., Zhukova A.G., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Panev N.I. Contribution of polymorphic variants of pro- and anti-inflammatory cytokine genes to the development of occupational lung dust pathology in miners. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2023; 63(8): 503–11. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-503-511> <https://elibrary.ru/bfzggg> (in Russian)
22. Wang M., Wang S., Song Z., Ji X., Zhang Z., Zhou J., et al. Associations of IL-4, IL-4R, and IL-13 gene polymorphisms in coal workers' pneumoconiosis in China: a case-control study. *PLoS One*. 2011; 6(8): e22624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022624>
23. Шувалова Ю.А., Москаленко С.А., Каминный А.И. Contribution of polymorphisms of genes of the Interleukin-6 system to the development of atherosclerosis. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020; (4): 5–11. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0001> <https://elibrary.ru/swfzdt> (in Russian)
24. Giacconi R., Cipriano C., Albanese F., Boccoli G., Saba V., Olivieri F., et al. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp. Gerontol.* 2004; 39(4): 621–8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.12.013>
25. Tuomisto T.T., Binder B.R., Ylä-Herttuala S. Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research. *Ann. Med.* 2005; 37(5): 323–32. <https://doi.org/10.1080/07853890510011949>
26. Konenkov V.I., Rakova I.G., Maximov V.N., Voevoda M.I. Allelic polymorphism of genes proand anti-inflammatory cytokines at myocardial infarction in populations of men. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2006; 26(2): 56–62. <https://elibrary.ru/hubglt> (in Russian)
27. Sobti R.C., Maithil N., Thakur H., Sharma Y., Talwar K.K. *VEGF* and *IL-4* gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. *Mol. Cell Biochem.* 2010; 341(1–2): 139–48. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0445-2>
28. Riikola A., Sipilä K., Kähönen M., Jula A., Nieminen M.S., Moilanen L., et al. Interleukin-6 promoter polymorphism and cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*. 2009; 207(2): 466–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.004>
29. Phulkdaree A., Khan S., Ramkaran P., Govender R., Moodley D., Chuturgoon A.A. The interleukin-6 -147 G/C polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indian men. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013; 11(3): 205–9. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0130>
30. Rai H., Collieran R., Cassese S., Joner M., Kastrati A., Byrne R.A. Association of interleukin 6 -174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Res.* 2021; 70(10–12): 1075–87. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01505-7>

Original article

Сведения об авторах

Казичкая Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия; доцент каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Ядыкина Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Дорошилова Анастасия Викторовна, соискатель ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия.

Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия; зав. каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about the authors

Anastasiya S. Kazitskaya, MD, PhD, leading researcher of the Laboratory of molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810> E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Tatyana K. Yadykina, MD, PhD, leading researcher of the Laboratory of molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035> E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Anastasiya V. Doroshilova, the applicant of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4376-5989>

Anna G. Zhukova, MD, PhD, DSci., Associate Professor, head of the Laboratory of molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, head of the Department of the natural scientific disciplines, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842> E-mail: nyura_g@mail.ru