

# Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания

О.С.Васильева<sup>1</sup>, Л.П.Кузьмина<sup>2</sup>, Н.Ю.Кравченко<sup>1</sup>

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда»: 105118, Москва, Проспект Буденного, 31

## Информация об авторах

**Васильева Ольга Сергеевна** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (915) 262-46-93; e-mail: ovasil@mail.ru

**Кузьмина Людмила Павловна** – д. б. н., профессор, заведующая клиническим отделом профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, заведующая лабораторией медико-биологических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда»; тел.: (903) 711-64-13; e-mail: lpkuzmina@mail.ru

**Кравченко Наталья Юрьевна** – научный сотрудник лаборатории экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru

## Резюме

Развитие профессиональных респираторных заболеваний, в частности бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), зависит не только от условий труда, свойств и дозы экспонированных аэрозолей в зоне дыхания, но и от индивидуальной восприимчивости организма к воздействию чужеродных агентов и способности им противостоять, т. е. от генотипа. Оценкой индивидуального риска развития легочного заболевания профессионального генеза и системы защиты от воздействия производственных аэрозолей служат исследования гипосекреторных мутаций – P1MZ гена  $\alpha_1$ -ингибитора протеаз (ИП), а также гена детоксикации системы глутатион-трансферазы – GST. **Цель.** Изучение молекулярно-генетических особенностей формирования БА и ХОБЛ у лиц, работающих в условиях воздействия токсических аэрозолей и определение возможных путей профилактики заболеваний. **Материалы и методы.** При проведении когортного рандомизированного проспективного исследования с участием работников ( $n = 159$ ) пищевого производства установлено, что у лиц с профессиональным риском развития заболеваний органов дыхания, имевших контакт с биологически активными аэрозолями ( $n = 126$ ), выявлены нарушения функции внешнего дыхания (29,3 %) с гиперчувствительностью к производственным факторам (20,6 %). Диагнозы БА и ХОБЛ установлены у 17,4 и 11,9 % работников соответственно. У 5,5 % выявлены гипосекреторные варианты гена  $\alpha_1$ -ИП (P1MS, P1MZ). Число лиц с отсутствием ферментов GSTM1 и GSTT1 составило 65 и 60 % соответственно. У 20 % работников с респираторными симптомами найдены аллели риска гена ангиотензинпревращающего фермента (ID, DD), свидетельствующие о восприимчивости к сердечно-сосудистой патологии, что характерно для лиц, экспонированных к пылевым частицам и чужеродным агентам. **Результаты.** Полученные данные не только демонстрируют значимость проведения молекулярно-генетических исследований с определением биомаркеров индивидуальной восприимчивости организма к профессиональным факторам, но и позволяют определить степень риска развития респираторных заболеваний, прогнозировать тяжесть их течения и обосновать лечебно-профилактические мероприятия. **Заключение.** При изучении генетической предрасположенности к вредным факторам, присутствующим на рабочем месте, появляется возможность идентификации лиц, особо чувствительных к экспозиции вредных веществ, и установления предельно допустимых уровней содержания поллютантов на рабочем месте, что, в свою очередь, позволит осуществить персонифицированный подход к профилактике легочных заболеваний.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные факторы, индивидуальная восприимчивость, генетические маркеры, персонифицированная профилактика.

Для цитирования: Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 198–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205

## A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases

Ol'ga S. Vasil'eva<sup>1</sup>, Lyudmila P. Kuz'mina<sup>2</sup>, Natal'ya Yu. Kravchenko<sup>1</sup>

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadstaya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

2 – Federal Research Institute of Occupational Medicine: Prospekt Budennogo 31, Moscow, 105118, Russia

## Author information

**Ol'ga S. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (915) 262-46-93; e-mail: ovasil@mail.ru

**Lyudmila P. Kuz'mina**, Doctor of Biology, Professor, Head of Clinical Division of Occupational and Work-Related Diseases, Head of Laboratory of Medical and Biological Investigations, Federal Research Institute of Occupational Medicine; tel.: (903) 711-64-13; e-mail: lpkuzmina@mail.ru

**Natal'ya Yu. Kravchenko**, Researcher, Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru

## Abstract

Morbidity of occupational respiratory diseases depends on workplace environmental and individual genotype as well. **The aim** of our study was to investigate molecular biomarkers of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in workers exposed to toxic aerosols. The second aim was to develop preventive measures for these diseases. **Methods.** This was a randomized prospective cohort study that involved workers of food industry. **Results.** The study involved 159 food industry workers. Lung function abnormalities (29.3%) and hyperresponsiveness to work-related factors (20.6%) were found in 126 of 159 workers who were at risk of occupational respiratory diseases and were exposed to biological active aerosols. BA and COPD were diagnosed in 17.4% and 11.9% of workers, respectively. Hyposecretory variants (PiMS, PiMZ) of alpha-1-protease inhibitor (API) gene were found in 5.5% of workers. Proportions of workers with deficit of GSTM1 and GSTT1 enzymes were 65% and 60%, respectively. Risk alleles (ID, DD) of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene that indicate the susceptibility to cardiovascular diseases and are typical for subjects exposed to dust particles and other hazardous agents were found in 20% of workers. **Conclusion.** Our results have demonstrated the role of molecular biomarkers of individual susceptibility to occupational factors. Molecular biomarkers could define the risk of occupational respiratory diseases, predict their course and help to choose therapeutic and preventive measures. Identifying the susceptible workers could underlie personalized approach to prevention of respiratory diseases.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, work-related factors, individual susceptibility, molecular biomarkers, personalized approach, prevention.

For citation: Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kravchenko N.Yu. A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 198–205 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205

Заболевания органов дыхания, зарегистрированные у лиц, работающих в контакте с пылью и производственными аэрозолями, служат одним из показателей нарушения здоровья, обусловленного условиями труда. По отчетным данным Международной организации труда, бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по распространенности (2012–2016) заняли ведущие места среди всех легочных заболеваний профессионального генеза [1–5]. Ежегодно регистрируется от 50 до 130 первичных случаев БА на 10 тыс. работников, занятых во вредных производственных условиях. ХОБЛ, вызванная контактом с пылью или токсическими аэрозолями, составляет 15–30 % всех выявленных случаев данного заболевания, приводит к утрате трудоспособности и составляет значительное (20–53 %) социально-экономическое бремя для общества. Около 5 % летальных исходов от хронических обструктивных заболеваний легких обусловлены условиями труда.

Важную роль в развитии ХОБЛ, безусловно, играет курение. Это доказано по результатам проведенных лонгитудинальных исследований, в результате которых выявлен дозозависимый эффект ежегодного снижения параметров легочной функции от количества выкуренных сигарет [6–8]. Тем не менее клинически подтвержденная ХОБЛ выявляется только у 15–20 % курильщиков со сниженным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>). Более того, доля установленных диагнозов ХОБЛ профессионального генеза среди некурящих составляет 31,1 % [9–11].

Известно, что развитие профессиональных заболеваний и характер их течения зависят не только от условий труда, свойств и концентрации пыли или аэрозолей в зоне дыхания. Большую роль играют внутренние факторы организма, определяющие индивидуальную восприимчивость к воздействию чужеродных агентов и способность им противостоять [12–13].

Оценкой индивидуального риска развития гиперреактивности дыхательных путей от контакта с производственными аэрозолями и формирования легочной патологии могут служить исследования

гипосекреторных мутаций PiMZ гена  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -AT) или  $\alpha_1$ -ингибитора протеаз ( $\alpha_1$ -ИП). Протеолитические ферменты обладают высокой биологической активностью и представляют потенциальную опасность для большинства белковых структур тканей [14–16].

При физиологических условиях активность этих ферментов подавляется специфическими белками – ингибиторами, которые быстро связывают протеиназы. Образующиеся комплексы протеиназы / ингибиторы выводятся из организма.

За нормальную секрецию  $\alpha_1$ -ИП отвечает гомозиготный PiMM-вариант. Гетеро- или гомозиготные по Z и S (PiMZ, PiZZ, PiMS, PiSS, PiZS) варианты являются гипосекреторными, определяют высокий риск развития бронхолегочной патологии, в т. ч. эмфиземы и фиброзных изменений в легких, а также предрасположенность к атопической астме [17–19]. Причиной развития легочной патологии могут служить вредные производственные и экологические факторы, а также курение.

К защитным факторам организма относятся состояние иммунной системы, системы глутатион-трансферазы (GST) (антиоксидантной) и генетически детерминированной протеиназно-ингибиторной системы. Система GST препятствует образованию и накоплению в организме активных форм кислорода, приводящих к развитию патологического процесса. При анализе биомаркеров индивидуальной восприимчивости к воздействию производственных факторов особого внимания заслуживают гены детоксикации системы GST [20–22].

Ген GST играет важную роль в биотрансформации химических веществ, входящих в состав промышленных аэрозолей. Полиморфизм гена может способствовать развитию профессиональных заболеваний бронхолегочной системы. GSTM1 существует в 3 аллельных вариантах, два из которых (GSTM1A и GSTM1B) кодируют белки, различающиеся по своей энзиматической активности, и GSTM10, при котором вследствие протяженной делеции РНК белковый продукт вообще не синтезируется [23–26].

Другим важным фактором, участвующим во всех патологических процессах в легких, является фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Экспрессия гена TNF- $\alpha$  прямо или косвенно связана с модуляцией энзимов глутатион-образующей системы. Варианты экспрессии глутатионтрансформирующего гена у людей могут представлять новый фактор подверженности легким повреждению, вызванному оксидантами [27].

Наряду с патогенным влиянием на дыхательную систему токсические аэрозоли способны оказывать повреждающее действие на внутренние органы и сердечно-сосудистую систему. Доказано потенцирующее влияние частиц пыли и газов на развитие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), кардиосклероза. В связи с этим изучение ключевой роли полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в генезе АГ, инфаркта миокарда и других заболеваний сердечно-сосудистой системы вызывает большой интерес. Полиморфизм гена АПФ заключается в присутствии варианта D-фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. При наличии генотипа DD у курильщиков риск развития ИБС и инфаркта миокарда повышается в 2 раза [29].

Целью данного исследования явилось изучение молекулярно-генетических особенностей формирования БА и ХОБЛ у лиц, работающих в условиях воздействия токсических аэрозолей, и определение возможных путей профилактики заболеваний.

## Материалы и методы

Проведено когортное рандомизированное проспективное исследование с участием 159 работников (мужчин и женщин) пищевого производства, у 126 из которых отмечен профессиональный риск развития заболеваний органов дыхания.

Обследованные лица были разделены на группы по вредным факторам, присутствующим на рабочем месте. В 1-ю группу включены 62 работника (22 мужчины, 40 женщин), имевшие повседневный контакт с аллергенами растительного и животного происхождения (белок мясopодуков, молочный белок, специи, пряности, костная мука; токсические аэрозоли продуктов термической дегradации пищевой упаковочной пленки из поливинилхлорида; дым от копчения мясных изделий). Средний возраст работников составил  $40,1 \pm 3,68$  года; стаж работы —  $11,7 \pm 1,9$  года. Во 2-ю группу включены 64 человека (38 мужчин, 26 женщин), которые подвергались воздействию химических агентов и раздражающих газов (аммиак, оксид азота) в процессе работы с холодильными и компрессорными установками. Возраст обследованных составил в среднем  $43,4 \pm 2,6$  года; профессиональный стаж —  $16,5 \pm 2,8$  года.

Контрольную группу составили практически здоровые лица, являющиеся сотрудниками административно-хозяйственной части мясокомбината — 33 человека (18 женщин, 15 мужчин) без вредных профессиональных факторов. Их возраст составил в среднем  $44,7 \pm 5,6$  года. Работники всех групп бы-

ли сопоставимы по возрасту, полу, стажу работы, индексу курения сигарет.

В производственных условиях всем обследованным проводились анкетный скрининг с использованием международного опросника SWORD, направленного на выявление профессиональной легочной патологии, физикальное обследование, изучение функции внешнего дыхания (ФВД) и мониторинг пиковой скорости на выдохе (ПСВ) (пикфлоуметрия). Спирометрия проводилась с помощью вентилометра VM-1 (Clement Clarke International Ltd., Великобритания) с расчетом основных показателей легочной вентиляции — ОФВ<sub>1</sub>, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), модифицированного индекса Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ), ПСВ согласно приложенной инструкции. Углубленные исследования ФВД — анализ кривой «поток—объем» проводились на компьютерном спирометре *Pneumoscreen* (Jaeger, Германия) по стандартной методике с соблюдением оптимальных условий. Для выявления гиперчувствительности дыхательных путей к производственным факторам осуществлялся мониторинг ПСВ при помощи пикфлоуметра «Пульмотест» (Федеральное государственное унитарное предприятие «Производственное объединение "Старт"», Россия) в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей. Разброс ПСВ  $\geq 20\%$  считался положительным.

Степень обратимости бронхиальной обструкции оценивалась по результатам бронходилатационного ответа через 15–20 мин после ингаляции вентолина в дозе от 200 до 400 мкг. Бронходилатационный тест считался положительным при коэффициенте бронходилатации (КБД)  $\geq 12\%$ , а абсолютный прирост ОФВ<sub>1</sub> —  $\geq 200$  мл [32].

Наличие гиперчувствительности к производственным факторам определялось по базовым значениям (до начала работы) и по истечении 4–6 ч работы, а также по результатам мониторинга ПСВ в период экспозиции и элиминации профессиональных агентов.

С целью выявления мутантных аллелей гена  $\alpha_1$ -ИП на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия) с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров, меченных флюоресцентными зондами, проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР). Полиморфизм генов GSTM1 и GSTT1 изучался с помощью ПЦР на амплификаторе «Терцик» с использованием реагентов производства Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [29–31].

Полиморфизм гена АПФ определялся по присутствию (*I-insertion*) или отсутствию (*D-deletion*) 287 пар оснований *Alu*-повтора в 16-м интроне гена АПФ. Уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей, гомозиготных по D-аллелю, в 2 раза выше, чем у гомозигот по I-аллелю, и имеет среднее значение у гетерозигот ID. Наличие варианта D расценивалось как

фактор риска АГ и развития сердечно-сосудистой патологии. Наличие гомозигот (генотип DD) свидетельствовало о риске развития ИБС и инфаркта миокарда. Кроме того, генотип DD у курящих обуславливает повышение риска развития инфаркта миокарда в 2 раза [31, 33, 34].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средних значений полученных показателей ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\pm \sigma$ ). Все численные данные представлены как  $Mean \pm SD$ . Достоверность различий количественных показателей между группами в случае непараметрического распределения оценивались с помощью критерия U-теста Манна–Уитни. Корреляционная зависимость рассчитывалась методом Спирмена. Статистически значимым считался доверительный интервал  $> 95\%$  при  $p \leq 0,05$ . Обработка результатов проведена с помощью пакета статистических прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.* [35].

## Результаты и обсуждение

По результатам проведенной обработки данных анкетного скрининга у 48 (38 %) работников основных групп отмечены жалобы со стороны органов дыхания (кашель, одышка, затрудненное дыхание, боли в грудной клетке и т. п.). С учетом данных профессионального анамнеза, жалобы имели непосредственную связь с экспозицией раздражающих и токсических аэрозолей. Сведения о респираторных расстройствах, по характеру отличающихся от основных групп, зарегистрированы у 3 (9,1 %) человек из состава административно-хозяйственной части.

По результатам физикальных данных и исследования ФВД в периоды экспозиции и элиминации производственных агентов подтверждено неблагоприятное воздействие условий труда на респираторную систему у 37 (29,3 %) из 126 работников 1-й и 2-й групп. Разница показателей, характеризующих состояние легочной функции и проходимость дыхательных путей (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ) до и после работы, оказалась статистически достоверной (табл. 1). В совокупности с результатами мониторинга ПСВ у 26 (20,6 %) работников выявлена гиперреактивность бронхов на профессиональные факторы. При сравнении показателей ФВД в основ-

ной и контрольной группах также показана достоверная разница ( $p_{1-3} = 0,001$ ).

При проведении бронходилатационного теста с вентолином (200–400 мкг) у работников выявлены положительная и слабоположительная реакции ( $n = 37$ ), указывающие на полную ( $n = 22$ ) (КБД  $\geq 12\%$ ;  $\geq 200$  мл) и частичную ( $n = 15$ ) обратимость бронхиальной обструкции (КБД  $\leq 12\%$ ;  $< 200$  мл). У лиц контрольной группы реакции на вентолин не установлено. Полученные результаты отражены на рис. 1.

По результатам проведенных исследований на основании международных диагностических критериев (GINA, 2016) у 22 (17,4 %) работников основных профессий диагностирована БА: интермиттирующей – у 10 (7,9 %); легкой персистирующей – у 8 (16,7 %) и средней – у 4 (3,2 %) степени тяжести течения. В соответствии с критериями GOLD (2016) диагноз ХОБЛ установлен у 15 (11,9 %) работников [36–37].

При генотипировании  $\alpha_1$ -ИП у работников с ХОБЛ и БА, а также у лиц с другими заболеваниями в анамнезе (хронический бронхит (простой), тонзиллит, рак легкого) выявлены мутантные аллели, вызвавшие его гипосекрецию (варианты PiMS, PiMZ) гена  $\alpha_1$ -ИП у 5,5 % лиц с профессиональным стажем от 13 до 30 лет (табл. 2). Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями по выявлению гипосекреторных вариантов генов  $\alpha_1$ -ИП у лиц с различными клиническими проявлениями заболеваний органов дыхания и их ролью в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии [29–31].

Аллели риска гена АПФ (ID, DD) выявлены у 20 % работников основных профессиональных групп, причем у 3 работников полиморфизм гена АПФ сочетался с гипосекреторными вариантами гена

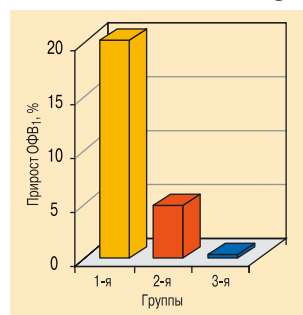


Рис. 1. Результат бронходилатационного теста в группах обследованных. Прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $M \pm \sigma$ ) статистически достоверен ( $p_{1-3} < 0,001$ )

Figure 1. Bronchodilating test results in workers. An increase in the forced expiratory volume for 1 sec ( $M \pm SD$ ) is statistically significant ( $p_{1-3} < 0.001$ )

Таблица 1  
Показатели функции внешнего дыхания у обследованных лиц в динамике рабочей смены ( $M \pm \sigma$ )

Table 1  
Change in lung function of workers during a work shift ( $M \pm SD$ )

| Показатели ФВД          | 1-я группа (n = 62) |              | 2-я группа (n = 64) |              | 3-я группа (n = 33) |              |
|-------------------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
|                         | до работы           | после работы | до работы           | после работы | до работы           | после работы |
| ФЖЕЛ                    | 95,6 ± 6,2          | 87,4 ± 2,3*  | 99,7 ± 6,2          | 92,8 ± 2,3*  | 102,3 ± 7,4         | 100,4 ± 3,4  |
| ОФВ <sub>1</sub>        | 90,6 ± 5,1          | 74,6 ± 6,4** | 98,0 ± 4,5          | 80,4 ± 4,2*  | 98,5 ± 5,6          | 97,3 ± 5,4   |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ | 92,1 ± 6,3          | 84,4 ± 2,8*  | 85,9 ± 4,3          | 81,1 ± 0,9*  | 95,2 ± 6,4          | 93,6 ± 7,1   |
| ПСВ                     | 88,1 ± 4,5          | 74,5 ± 6,3** | 93,6 ± 5,1          | 86,2 ± 2,3*  | 94,8 ± 4,3          | 95,6 ± 4,3   |

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; разброс показателей ΔПСВ в выходные и рабочие дни статистически достоверен ( $p < 0,003$ ); \* –  $p_1 < 0,003$ ; \* –  $p_2 < 0,005$ ; \*\* –  $p_{1-3} = 0,001$ .  
Note. \*, statistically significant range of ΔPEF in work days and weekends ( $p < 0.003$ ).

**Таблица 2**  
**Результаты генотипирования  $\alpha_1$ -ингибитора протеаз у работников пищевого производства с заболеваниями органов дыхания**  
**Table 2**  
**Genotyping for alpha-1-protease inhibitor (API) gene in food industry workers with respiratory diseases**

| Диагноз                       | Стаж работы, годы | Возраст, годы | Аллели риска |
|-------------------------------|-------------------|---------------|--------------|
| Хронический бронхит (простой) | 13                | 34            | MZ           |
| БА                            | 30                | 49            | MS           |
| ХОБЛ                          | 27                | 53            | MS           |
| Хронический тонзиллит         | 22                | 50            | MS           |
| Рак легкого                   | 18                | 49            | MZ           |

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

$\alpha_1$ -ИП – PiMS и PiMZ. Клинически у этих лиц на фоне респираторных симптомов и нарушений ФВД диагностированы АГ и признаки кардиосклероза, свидетельствующие о коморбидности заболеваний.

При анализе результатов распределения частоты гомозигот по нулевому аллелю генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1, GSTT1) у больных БА и ХОБЛ в сравнении со здоровыми работниками и лицами контрольной группы получены статистически достоверные различия. Число лиц с отсутствием ферментов GSTM1 и GSTT1 составило 65 и 60 % соответственно против 17,8 и 31,6 % здоровых лиц с нормальной активностью ферментов ( $\chi^2_1 = 9,143$ ;  $p = 0,002$ ), ( $\chi^2_2 = 1,651$ ;  $p = 0,199$ ). Кроме того, у 3 работников с БА средней степени тяжести наблюдалось одновременное отсутствие делеции по 2 генам.

При сопоставлении результатов генетического полиморфизма  $\alpha_1$ -ИП с данными исследования глутатион-S-трансферазы показано присутствие гомозиготного дефицитного варианта PiMS преимущественно у лиц с нулевым генотипом GSTM1/GSTT1 и у больных ХОБЛ.

У больных БА определен максимальный уровень противовоспалительного интерлейкина (IL)-4. Учитывая механизм его действия, активация IL-4, по-видимому, была направлена на подавление острой фазы воспалительного процесса и повреждение дыхательных путей. Повышение уровня IL-4 происходило параллельно максимальному выбросу провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8). Как известно, баланс про- и противовоспалительных цитокинов является важным моментом в регуляции механизмов защиты, препятствующих развитию патологического процесса, что в конечном итоге определяет характер течения и прогноз заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов у больных БА и работников с гиперчувствительностью бронхов к производственным факторам оказались достоверно выше ( $p < 0,002$ ), чем в контрольной группе (рис. 2).

По результатам исследования подтверждена роль токсических аэрозолей и аллергенов, присутствующих на рабочем месте, в развитии профессиональных БА и ХОБЛ. Полученные данные о высокой частоте обструктивных нарушений ФВД, формиру-

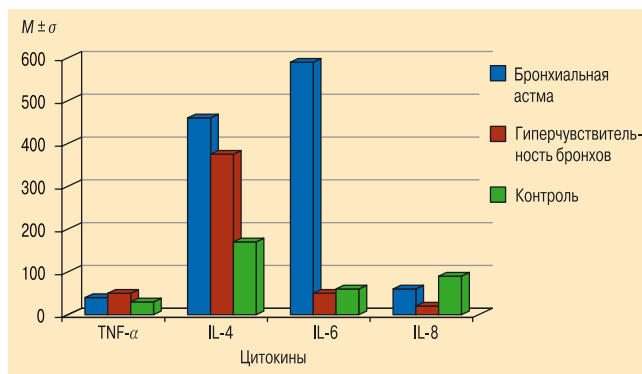


Рис. 2. Уровни цитокинов у работников с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью бронхов к производственным факторам ( $M \pm \sigma$ )

Figure 2. Cytokine levels in workers with bronchial asthma and bronchial hyperresponsiveness to work-related factors ( $M \pm SD$ )

вании гиперреактивности дыхательных путей среди работников, экспонированных органической пылью, раздражающими газами и биологически активными веществами, согласуются с результатами исследований зарубежных авторов [3, 4, 38, 39].

Обнаружение генетического полиморфизма генов  $\alpha_1$ -ИП и глутатион-S-трансферазы, а также варианта D гена АПФ у лиц с начальными признаками респираторных заболеваний и установленными диагнозами ХОБЛ и БА, свидетельствует о повышенной индивидуальной восприимчивости к неблагоприятным факторам производственной среды и риске сочетанной легочно-сердечной патологии. Полученные данные подтверждают наши предыдущие результаты, указывающие на то, что выявление гипосекреторных вариантов гена  $\alpha_1$ -ИП (PiMS и PiMZ) и генов классов M1 и T1 глутатион-S-трансферазы (на фоне сниженного ОФВ<sub>1</sub> и роста провоспалительных цитокинов) может служить не только маркерами риска развития профессиональных респираторных заболеваний, но и прогнозировать тяжесть их течения, а значит, служить обоснованием для проведения медико-социальных превентивных мероприятий [33–34].

Как известно, генетическая информация содержится в каждом человеке, предопределяя его индивидуальную реакцию на воздействие вредных факторов, в т. ч. и профессиональных [14, 40]. В связи с этим оправдано генетическое тестирование с определением специфического генотипа, который позволяет не только выявить индивидуальную чувствительность к воздействию неблагоприятных производственных факторов, но и разработать адекватные меры профилактики заболеваний. Риск биологических эффектов и формирования патологического процесса в каждом конкретном случае может быть уменьшен и даже исключен в зависимости от генетического полиморфизма. Определение специфического генотипа дает возможность проанализировать характер взаимодействий между генами-кандидатами, бытовыми факторами и окружающей средой (статус индивидуума, интенсивность курения, вредное производство, стаж работы), оценить их роль в этиопатогенезе хронической легочной патологии [3, 4, 38–39]. При этом так-

же создаются условия для понимания механизмов доклинических нарушений, что позволит предупредить дальнейшее развитие патологического процесса [40].

## Заключение

Дальнейшие исследования по изучению генетической предрасположенности к вредным факторам, присутствующим на рабочем месте, должны ставить своей целью раскрыть этиологию заболевания через внутренние механизмы, а значит выявить детерминантные гены, определяющие ответную реакцию организма на воздействие конкретного агента. Таким образом, появится возможность идентифицировать особо чувствительных к экспозиции вредных веществ лиц и, что особенно важно, установить предельно допустимые уровни содержания поллютантов на рабочем месте. Это позволит осуществить персонализированный подход к профилактике легочных заболеваний.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Участие спонсора при проведении исследования не предусмотрено.

### Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest. This study was not sponsored.

## Литература

- Bang K.M. Chronic obstructive pulmonary diseases in non-smokers by occupation and exposure: a brief review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (2): 149–154. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000135.
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
- Nicholson P.J., Cullinan P., Burge P.S., Boyle C. Occupational asthma: Prevention, identification and management: Systematic review and recommendations. London: British Occupational Health Research Foundation; 2010. Available at: <http://www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf>
- Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B. et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (3): 368–378. DOI: 10.1164/rccm.812011ST.
- Tarlo S., Cullinan P., Nemery B., eds. Occupational and Environmental Lung Diseases: Diseases from Work, Home, Outdoor and Other Exposures. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 17–27. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.09.011.
- American Lung Association. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. 2014. Available at: <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html>
- Fishwick D., Sen D., Barber C. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup. Med. (Lond.)*. 2015; 65 (4): 270–282. DOI: 10.1093/occmed/kqv019.
- Bang K.M., Syamlal G., Mazurek J.M., Wassell J.T. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence among nonsmokers by occupation in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 2013; 55 (9): 1021–1026. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31829baa97.
- Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156 (8): 738–746.
- Evans J., Chen Y., Camp P.G. et al. Estimating the prevalence of COPD in Canada: Reported diagnosis versus measured airflow obstruction. *Health Rep.* 2014; 25 (3): 3–11.
- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
- Christiani D.S., Mehta A.J., Yu C.L. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65 (6): 430–436. DOI: 10.1136/oem.2007.033977.
- Shulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Consideration for Using Genetics and Epigenetic Information in Occupational Health Risk Assessment and Standard Settings. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12 (Suppl. 1): S69–S68. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323.
- Brandt-Rauf P.W., Brandt-Rauf S.I. Genetic testing in the workplace: ethical, legal, and social implications. *Ann. Rev. Public Health.* 2004; 25: 139–153. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.25.101802.123012.
- Chiu W.A., Euling S.Y., Scott C.S., Subramaniam R.P. Approaches to advancing quantitative human health risk assessment of environmental chemicals in the post-genomic era. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 271 (3): 309–323. DOI: 10.1016/j.taap.2010.03.019.
- Mapp C.E., Boschetto P., Maestrell P., Fabri G.M. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (3): 280–305. DOI: 10.1164/rccm.200311-1575SO.
- Chung C.C., Magalhaes W.C.S., Gonzalez-Bosquet J., Chanock S.J. Genome-wide association studies in cancer—current and future directions. *Carcinogenesis.* 2010; 31 (1): 111–120. DOI: 10.1093/carcin/bgp273.
- Cullen A.C., Corrales M.A., Kramer C.B., Faustman E.M. The application of genetic information for regulatory standard setting under the clean air act: a decision-analytic approach. *Risk. Anal.* 2008; 28 (4): 877–890. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2008.01084.x.
- Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: Linking early development to adult disease. *Reproduct. Toxicol.* 2007; 23: 297–298. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.08.012.
- Garte S. Individual susceptibility and gene-environment interaction. In: Wild C., Vineis P., Garte S., eds. Molecular Epidemiology of Chronic Disease. West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd; 2008: 55–69.
- Grodsky J.A. Genetics and environmental law: redefining public health. *Calif. Law Rev.* 2005; 92 (1): 171–270. DOI: 10.15779/Z38QQ74.
- Sundberg M. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol. Lett.* 2005; 120 (1–3): 259–268.
- Николаев В.М., Иванова Ф.Г., Чирикова Н.К. и др. Изучение полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у больных раком легкого в республике Саха. *Фундаментальные исследования.* 2014; 11: 1949–1953.

26. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000, 16 (3): 534–554.
27. Murcray C.E., Lewinger J.P., Gauderman W.J. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (2): 219–226. DOI: 10.1093/aje/kwn353.
28. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. Genetics in the Workplace: Implications for Occupational Safety and Health. Genetics Working Group. 2010; 2010-101. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-101/pdfs/2010-101.pdf>
29. Кузьмина Л.П., Помыканова Ю.С. Молекулярно-генетические маркеры профессиональной бронхиальной астмы с тяжелым течением. *Профилактическая медицина.* 2016; 19 (2): 44–45.
30. Галушинская А.В. Риск развития нейтрофильного воспаления бронхов у детей, болеющих бронхиальной астмой, при делеционном полиморфизме генов GSTT1 и GSTM1. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12298>
31. Кузьмина Л.П. Роль генетико-биохимических полиморфных систем в формировании профессиональной бронхиальной патологии от воздействия аэрозолей преимущественно фиброгенного действия. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 118–148.
32. Faisal M., Chellurl P.E., Singaraju S. et al. Environmental and occupational respiratory diseases. Spirometric abnormalities in nonsmoking bus drivers of hyderabad. *World Allergy Org. J.* 2013; 6 (Suppl. 1): P61. DOI: 10.1186/1939-4551-6-S1-P61.
33. Васильева О.С., Кулемина Е.А. Бронхиальная астма, вызванная ингаляцией токсико-аллергенных аэрозолей поливинилхлорида. *Пульмонология.* 2012; (1): 112–116.
34. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коляскина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования профессиональной астмы. *Пульмонология.* 2012; (3): 39–45.
35. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
36. Global Initiative for Asthma – GINA 2016. Available at: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>
37. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2016. Available at: <http://goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
38. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
39. Eisner M.D., Blanc P.D., Omachi T.A. et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *J. Epidemiol. Community Health.* 2011; 65 (1): 26–34. DOI: 10.1136/jech.2009.089722.
40. Dodd J., Patel B. COPD genetics and epidemiology. In: Maskell N., Millar A., eds. *Respiratory medicine.* Oxford: Oxford University Press; 2009: 90–104.

## References

1. Bang K.M. Chronic obstructive pulmonary diseases in non-smokers by occupation and exposure: a brief review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015, 21 (2): 149–154. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000135.
2. Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
3. Nicholson P.J., Cullinan P., Burge P.S., Boyle C. Occupational asthma: Prevention, identification and management: Systematic review and recommendations. London: British Occupational Health Research Foundation; 2010. Available at: <http://www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf>
4. Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B. et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (3): 368–378. DOI: 10.1164/rccm.812011ST.
5. Tarlo S., Cullinan P., Nemery B., eds. Occupational and Environmental Lung Diseases: Diseases from Work, Home, Outdoor and Other Exposures. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
6. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
7. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 17–27. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.09.011.
8. American Lung Association. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. 2014. Available at: <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html>
9. Fishwick D., Sen D., Barber C. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup. Med. (Lond.)*. 2015; 65 (4): 270–282. DOI: 10.1093/occmed/kqv019.
10. Bang K.M., Syamlal G., Mazurek J.M., Wassell J.T. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence among nonsmokers by occupation in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 2013; 55 (9): 1021–1026. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31829baa97.
11. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156 (8): 738–746.
12. Evans J., Chen Y., Camp P.G. et al. Estimating the prevalence of COPD in Canada: Reported diagnosis versus measured airflow obstruction. *Health Rep.* 2014; 25 (3): 3–11.
13. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
14. Christiani D.S., Mehta A.J., Yu C.L. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65 (6): 430–436. DOI: 10.1136/oem.2007.033977.
15. Shulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Consideration for Using Genetics and Epigenetic Information in Occupational Health Risk Assessment and Standard Settings. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12 (Suppl. 1): S69–S68. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323.

Поступила 16.02.17

16. Brandt-Rauf P.W., Brandt-Rauf S.I. Genetic testing in the workplace: ethical, legal, and social implications. *Ann. Rev. Public Health.* 2004; 25: 139–153. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.25.101802.123012.
17. Chiu W.A., Euling S.Y., Scott C.S., Subramaniam R.P. Approaches to advancing quantitative human health risk assessment of environmental chemicals in the post-genomic era. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 271 (3): 309–323. DOI: 10.1016/j.taap.2010.03.019.
18. Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P., Fabri G.M. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (3): 280–305. DOI: 10.1164/rccm.200311-1575SO.
19. Chung C.C., Magalhaes W.C.S., Gonzalez-Bosquet J., Chanock S.J. Genome-wide association studies in cancer-current and future directions. *Carcinogenesis.* 2010; 31 (1): 111–120. DOI: 10.1093/carcin/bgp273.
20. Cullen A.C., Corrales M.A., Kramer C.B., Faustman E.M. The application of genetic information for regulatory standard setting under the clean air act: a decision-analytic approach. *Risk. Anal.* 2008; 28 (4): 877–890. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2008.01084.x.
21. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: Linking early development to adult disease. *Reproduct. Toxicol.* 2007; 23: 297–298. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.08.012.
22. Garte S. Individual susceptibility and gene-environment interaction. In: Wild C., Vineis P., Garte S., eds. *Molecular Epidemiology of Chronic Disease.* West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd; 2008: 55–69.
23. Grodsky J.A. Genetics and environmental law: redefining public health. *Calif. Law Rev.* 2005; 92 (1): 171–270. DOI: 10.15779/Z38QQ74.
24. Sundberg M. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol. Lett.* 2005; 120 (1–3): 259–268.
25. Nikolaev V.M., Ivanova F.G., Chirikova N.K. et al. Investigations of GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism in patients with lung carcinoma at the Sakha Republic. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 11: 1949–1953 (in Russian).
26. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554.
27. Murcay C.E., Lewinger J.P., Gauderman W.J. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (2): 219–226. DOI: 10.1093/aje/kwn353.
28. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. *Genetics in the Workplace: Implications for Occupational Safety and Health.* Genetics Working Group. 2010; 2010-101. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-101/pdfs/2010-101.pdf>
29. Kuz'mina L.P. and Pomykanova Yu.S. Molecular markers of occupational asthma. *Profilakticheskaya meditsina.* 2016; 19 (2): 44–45 (in Russian).
30. Galushchinskaya A.V. A risk of neutrophil inflammation in bronchi of children with asthma and GSTT1 and GSTM1 gene deletion polymorphism. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12298> (in Russian).
31. Kuz'mina L.P. A role of genetic and biochemical polymorphic systems for development of occupational bronchial diseases caused by fibrogenic aerosol exposure. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. *Occupational Respiratory Diseases.* National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 118–148 (in Russian).
32. Faisal M., Chellur P.E., Singaraju S. et al. Environmental and occupational respiratory diseases. Spirometric abnormalities in nonsmoking bus drivers of hyderabad. *World Allergy Org. J.* 2013; 6 (Suppl. 1): P61. DOI: 10.1186/1939-4551-6-S1-P61.
33. Vasil'eva O.S. and Kulemina E.A. Bronchial asthma caused by inhaled toxic and allergic aerosols of polyvinyl chloride. *Pul'monologiya.* 2012; (1): 112–116 (in Russian).
34. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kulemina E.A., and Kolyaskina M.M. Clinical and molecular aspects of occupational asthma. *Pul'monologiya.* 2012; (3): 39–45 (in Russian).
35. Glanz S. *Medico-biological statistics.* Moscow: Praktika; 1999 (in Russian).
36. Global Initiative for Asthma – GINA 2016. Available at: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>
37. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2016. Available at: <http://goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
38. Buist A.S., McBumie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
39. Eisner M.D., Blanc P.D., Omachi T.A. et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *J. Epidemiol. Community Health.* 2011; 65 (1): 26–34. DOI: 10.1136/jech.2009.089722.
40. Dodd J., Patel B. COPD genetics and epidemiology. In: Maskell N., Millar A., eds. *Respiratory medicine.* Oxford: Oxford University Press; 2009: 90–104.

Received February 16, 2017