

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

## Полиморфизм генов *HIF-1A* (rs11549465) и *VEGFA* (rs2010963) и иммунный статус шахтёров с пылевой патологией лёгких

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;<sup>2</sup>Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

**Цель исследования** – изучить полиморфизм генов *HIF-1A* (rs11549465) и *VEGFA* (rs2010963) и их ассоциацию с иммунологическими показателями у шахтёров с пылевой патологией лёгких в Кемеровской области.

**Материалы и методы.** Обследованы 200 шахтёров Кузбасса в возрасте от 39 до 58 лет, работающих в основных профессиях с высоким риском развития профпатологии. Все обследуемые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 130 человек с установленным диагнозом пылевой патологии лёгких, 2-я группа – контрольная, представлена 70 лицами, трудящимися в тех же санитарно-гигиенических условиях, но с отсутствием профессиональных заболеваний. Полиморфизмы генов *HIF-1A* (rs11549465) и *VEGFA* (rs2010963) изучали методом полимеразной цепной реакции, проводимой в режиме реального времени. Иммунологические показатели определяли иммуноферментным (иммуноглобулины А, М и G) и иммунотурбидиметрическим (гаптоглобин, церулоплазмин и  $\alpha$ -1-антитрипсин) методами.

**Результаты.** Изучение распределения гетерозиготных генотипов 1772C/T *HIF-1A* и –634G/C *VEGFA* не выявило статистически значимых различий между шахтёрами с пылевой патологией лёгких и здоровыми лицами юга Кемеровской области. Однако результаты исследования показали, что гетерозиготные полиморфизмы *HIF-1A* и *VEGFA* оказывают влияние на иммунологический статус шахтёров с пылевой патологией лёгких, в частности на уровень гаптоглобина,  $\alpha$ -1-антитрипсина, церулоплазмينا и IgM.

**Заключение.** Гетерозиготные полиморфизмы 1772C/T *HIF-1A* и –634G/C *VEGFA* можно использовать для определения иммунного ответа и прогнозирования развития пылевой патологии лёгких у шахтёров, а также выбора лечения и профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** шахтеры с пылевой патологией лёгких; полиморфизм генов; *HIF-1A*; *VEGFA*; иммунная система

**Для цитирования:** Жукова А.Г., Казизкая А.С., Ядыкина Т.К., Панев Н.И. Полиморфизм генов *HIF-1A* (rs11549465) и *VEGFA* (rs2010963) и иммунный статус шахтёров с пылевой патологией лёгких. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (7): 683–687. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687>

**Для корреспонденции:** Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ»; зав. каф. естественнонаучных дисциплин Новокузнецкого института (филиала) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк. E-mail: nuga\_g@mail.ru

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов:** Жукова А.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Казизкая А.С. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Ядыкина Т.К. – сбор и обработка материала; Панев Н.И. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Заключение комитета по биомедицинской этике НИИ КППГЗ:** исследование выполнено в соответствии с этическим стандартом биоэтического комитета НИИ КППГЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Поступила 28.04.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликована 31.07.2021

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

## Polymorphism of *HIF-1A* (rs11549465) and *VEGFA* (rs2010963) genes and the immune status in the dust lung pathology miners working at the coal enterprises in the South of Kuzbass

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;<sup>2</sup>Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

**The aim of the study** was to study the polymorphism of *HIF-1A* (rs11549465) and *VEGFA* (rs2010963) genes and their association with immunological parameters among the miners with lung dust pathology in the Kemerovo region.

**Material and methods.** 200 Kuzbass miners aged from 39 to 58 years, working in the primary occupations with a high risk of occupational pathology, were examined. All the subjects were divided into two groups: the 1<sup>st</sup> group included 130 cases with a proven diagnosis of dust lung pathology. The 2<sup>nd</sup> group was a control one represented by 70 workers in the same sanitary and hygienic conditions but without occupational diseases. Polymorphisms of the *HIF-1A* (rs11549465) and *VEGFA* (rs2010963) genes were studied by the method of real-time polymerase chain reaction. Immunological parameters were determined by immunoenzyme (immunoglobulins A, M and G) and immunoturbidimetric (haptoglobin, ceruloplasmin and  $\alpha$ -1-antitrypsin) methods.

**Results.** The study of the distribution of heterozygous genotypes 1772C/T *HIF-1A* and –634G/C *VEGFA* did not reveal statistically significant differences between the miners with dust lung pathology and healthy individuals in the South of the Kemerovo region. However, the study results showed heterozygous polymorphisms *HIF-1A* and *VEGFA*, particularly the level of haptoglobin  $\alpha$ -1-antitrypsin, ceruloplasmin, and IgM, to affect the immune status of the miners with dust lung pathology.

**Conclusion.** Heterozygous polymorphisms 1772C/T *HIF-1A* and –634G/C *VEGFA* can be used to determine the immune response and predict the development of dust lung pathology in miners, as well as the choice of treatment and preventive measures.

**Keywords:** miners with dust lung pathology; gene polymorphism; *HIF-1A*; *VEGFA*; the immune system

**For citation:** Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Panev N.I. Polymorphism of *HIF-1A* (rs11549465) and *VEGFA* (rs2010963) genes and the immune status in the dust lung pathology miners working at the coal enterprises in the South of Kuzbass. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2021; 100 (7): 683–687. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687> (In Russ.)

**For correspondence:** Anna G. Zhukova, MD, PhD, DSci., Associate Professor, head of the Laboratory of molecular-genetic and experimental studies of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; head of the natural sciences sub-department of the Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: nyura\_g@mail.ru

#### Information about the authors:

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

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

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

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

**Conclusion of the Biomedical Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases:** the study was carried out in accordance with the ethical standard of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, developed in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Association “Ethical principles of scientific research with human participation”, as amended in 2013. and “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 of June 19, 2003.

Received: April 28, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: July 31, 2021

## Введение

В структуре профессиональной заболеваемости шахтёров Кемеровской области ведущее место занимает пылевая патология лёгких (антракосиликоз, хронический пылевой бронхит), причём более 50% больных представлены трудоспособным населением в среднем возрасте 40–49 лет [1, 2]. Высокий уровень пылевой патологии лёгких (ППЛ) регистрируется среди горнорабочих, обрабатывающих наиболее фиброгенные газовые и жирные угли (ГЖ) [3]. По технологическим показателям ГЖ-угли являются лидерами по выходу смолстых (14%), летучих веществ (38% при максимуме 42%) и кислорода (7% при максимуме 9%) [3].

Показано, что воздействие аналогичных промышленных факторов на организм у одних рабочих способствует развитию профессиональной патологии, в том числе болезней бронхо-лёгочной системы, в то время как другие лица остаются резистентными, что может указывать на связь данного заболевания с генетической предрасположенностью к его развитию [4, 5]. Важную роль в различном ответе на длительное угольно-пылевое воздействие играет наличие полиморфных вариантов генов, способствующие изменению физико-химических свойств и функциональной активности ряда специфических белков, вовлечённых в процесс развития той или иной патологии [6–8].

В последнее время ведётся поиск молекулярно-генетических маркеров, участвующих в патогенетических механизмах развития ППЛ. Так, экспериментальными работами показана роль фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor) в ответе организма на длительное угольно-пылевое воздействие [9, 10]. Активация HIF-1 $\alpha$  приводила к экспрессии белков, отвечающих за адаптацию к гипоксии, образованию новых сосудов и регуляции иммунного ответа – гемоксигеназы, фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), гаптоглобина и HSPs (Heat Shock Proteins) – HSP70 и HSP72. Однако малоизвестно о роли полиморфизмов генов этих белковых факторов в развитии ППЛ шахтёров.

Цель исследования – изучить полиморфизм генов HIF-1A (rs11549465) и VEGFA (rs2010963) и их ассоциацию с иммунологическими показателями у шахтёров с пылевой патологией лёгких в Кемеровской области.

## Материалы и методы

На базе клиники Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КППЗ) были обследованы 200 шахтёров Кузбасса в возрасте от 39 до 58 лет, работающих в основных профессиях с высоким риском развития профпатологии. Все обследуемые были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с установленным ранее профдиагнозом ППЛ (130 человек), 2-я группа – контрольная, представлена 70 лицами, трудящимися в тех же санитарно-гигиенических условиях, но с отсутствием профессиональных заболеваний.

Биохимические и молекулярно-генетические исследования проводили с использованием венозной крови пациентов в соответствии с этическими стандартами биоэтического комитета НИИ КППЗ, разработанными на основе Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Для молекулярно-генетических исследований были выбраны два полиморфных варианта – rs11549465 C>T гена HIF1A (с.1772; 14q21–24) и rs2010963 G>C гена VEGFA (с.–634; 6p12). Полиморфные варианты HIF1A (rs11549465) и VEGFA (rs2010963) были выбраны для изучения по следующим показателям: 1) имеются ли литературные данные об участии гена и его полиморфизма, а также белкового продукта в развитии профессиональных заболеваний [10–14]; 2) белковый продукт гена участвует в повышении устойчивости организма к гипоксии, в регуляции механизмов окислительного метаболизма, иммунного ответа и ангиогенеза [9, 15–17]; 3) частота минорного аллеля не должна быть ниже 5% [18]. Из лейкоцитов периферической крови у всех лиц обеих групп выделяли геномную ДНК способом фенол-хлороформной очистки. Последующее выявление полиморфных вариантов генов и их интерпретацию осуществляли при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе ДТпрайм-4 ООО «НПО ДНК-Технология». Для молекулярно-генетического анализа использовали тест-системы, синтезированные ООО «СибДНК» (Новосибирск).

Иммунологическое обследование включало определение: 1) уровня сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (г/л) иммуноферментным анализом с помощью наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); 2) концентрации белков гаптоглобина (H $\rho$ , мг/дл), церулоплазмينا (С $\rho$ , мг/дл) и  $\alpha$ -1-антитрипсина ( $\alpha$ -1-АТ, мг/дл) иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов «Haptoglobin», «Ceruloplasmin», « $\alpha$ -1-ATRP» производства «Sprinreact» (Испания).

Для статистического анализа полученных результатов использовали лицензионное программное обеспечение IBM SPSS Statistics 22. Сравнительный анализ частот генотипов у больных с ППЛ и у лиц контрольной группы осуществляли с помощью  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Полученные количественные признаки представляли в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me (Q_{25}–Q_{75})$ ). Нормальность распределения и отклонения от него выявляли с применением эксцесса и асимметрии. Различия между двумя независимыми выборками оценивали по непараметрическому  $U$ -критерию Манна–Уитни. Критический уровень значимости ( $p$ ) для отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Таблица 1 / Table 1

**Полиморфизм генов у шахтёров с пылевой патологией лёгких**  
Gene polymorphism in the miners with dust lung pathology

Генотип, аллель Genotype, allele	Частота, n (%) Frequency, n (%)		
	Общая популяция General population	Контроль Control	Пылевая патология лёгких Dust lung pathology
<b>HIF-1A (rs11549465)</b>			
C/C	89 (88.1)	33 (91.7)	56 (86.2)
C/T	12 (11.9)	3 (8.3)	9 (13.8)
T/T	0	0	0
C	184	67.5	116.5
T	6	1.5	4.5
$\chi^2 = 0,673; p = 0,412; d.f. = 1$			
<b>VEGFA (rs2010963)</b>			
G/G	103 (57.5)	38 (60.3)	65 (56.0)
C/C	12 (6.7)	3 (4.8)	9 (7.8)
G/C	64 (35.8)	22 (34.9)	42 (36.2)
G	238	87	151
C	38	17	39
$\chi^2 = 0,182; p = 0,913; d.f. = 2$			

Примечание.  $\chi^2$  – различие в распределении генотипов между рабочими с установленным профзаболеванием и лицами группы контроля;  $p$  – значимость различий; d.f. – степень свободы.

Note.  $\chi^2$  is the difference in the distribution of the genotypes between the workers with a proven occupational disease and the persons in the control group;  $p$  is the significance of the differences; d.f. – the degree of freedom.

**Результаты**

Распределение генотипов и аллелей *HIF-1A* (rs11549465) и *VEGFA* (rs2010963) показано в табл. 1. Видно, что значимых различий в частоте встречаемости мутантных генотипов 1772C/T (Pro582Ser) *HIF-1A* и –634G/C *VEGFA* в исследуемых группах не выявлено. Однако в группе шахтёров с ППЛ распространённость гетерозигот C/T *HIF-1A* в 3 раза и G/C *VEGFA* почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе.

Наличие полиморфного варианта 1772C/T (582Ser) в *HIF-1A* способствует усилению транскрипционной активно-

Таблица 2 / Table 2

**Влияние полиморфизма 1772C/T HIF-1A на уровень иммунологических показателей в крови шахтёров с пылевой патологией лёгких**

Effect of 1772C/T HIF-1A polymorphism on the level of immunological parameters in the blood of the miners with dust lung pathology

Показатель Parameter	Группа шахтёров с пылевой патологией лёгких Group of the miners with dust lung pathology	
	с генотипом C/C with the C/C genotype	с генотипом C/T with the C/T genotype
Hp, мг/дл (mg/dl)	68.7–99.7–119.3	81.4–112.7*–138.0
$\alpha$ -1-АТ, мг/дл (mg/dl)	1.40–1.54–1.62	1.22–1.30*–1.55
Ср, мг/дл (mg/dl)	28.8–34.6–43.4	28.5–34.2–42.7
IgA, г/л (g/l)	2.31–2.80–3.83	2.42–3.39–3.76
IgM, г/л (g/l)	0.76–1.03–1.59	0.96–1.01–1.26
IgG, г/л (g/l)	10.45–11.80–14.25	10.5–10.8–15.4

Примечание. \* – достоверность отличий ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с группой шахтёров с генотипом C/C ( $U$ -критерий Манна–Уитни).

Note. \* – the reliability of differences ( $p \leq 0.05$ ) compared to the group of the miners with the C/C genotype (Mann–Whitney  $U$ -test).

сти гена и повышению стабильности белка HIF-1 $\alpha$ , в результате чего нарастает клеточная устойчивость к гипоксическим повреждениям [19]. Показана существенная роль HIF-1 $\alpha$  в регуляции активности гена *VEGFA* при гипоксии [20]. Кроме того, полиморфизм –634G/C гена *VEGFA* приводит к усилению его активности и соответственно ответа на повреждающие факторы [19, 21]. Одной из важных физиологических функций HIF-1 $\alpha$  и VEGF является регуляция иммунного ответа, поэтому изучили влияние полиморфизмов генов этих белков на иммунологические показатели в крови шахтёров с ППЛ (табл. 2, 3).

Из табл. 2 видно, что в крови шахтёров с гетерозиготным генотипом 1772C/T *HIF-1A* уровень гаптоглобина достоверно выше на 13%, а уровень  $\alpha$ -1-антитрипсина на 18% ниже по сравнению с шахтёрами с гомозиготным генотипом C/C. Уровень церулоплазмينا и иммуноглобулинов не различается в обеих группах.

Ранее было показано развитие хронического воспалительного процесса у шахтёров с ППЛ, которое проявлялось значимым увеличением по сравнению с контролем

Таблица 3 / Table 3

**Влияние полиморфизма –634G/C VEGFA на уровень иммунологических показателей в крови шахтёров с пылевой патологией лёгких**

Effect of the -634G/C VEGFA polymorphism on the level of immunological parameters in the blood of the miners with dust lung pathology

Показатель Parameter	Группа шахтёров с пылевой патологией лёгких Group of the miners with dust lung pathology		
	с генотипом G/G with the G/G genotype	с генотипом C/C with the C/C genotype	с генотипом G/C with the G/C genotype
Hp, мг/дл (mg/dl)	66.0–94.0–134.2	117.3–133.2 <sup>Δ</sup> –137.3	96.0–110.0 <sup>Δ*</sup> –145.6
$\alpha$ -1-АТ, мг/дл (mg/dl)	1.39–1.55–1.69	1.33–1.54–1.58	1.3–1.43–1.56
Ср, мг/дл (mg/dl)	25.5–29.7–37.6	30.1–32.8–37.1	25.8–28.1*–31.1
IgA, г/л (g/l)	2.40–2.82–3.80	2.26–3.57–3.82	2.27–2.81–3.79
IgM, г/л (g/l)	0.83–1.18–1.63	0.89–1.43–1.61	0.64–0.92 <sup>Δ*</sup> –1.09
IgG, г/л (g/l)	10.6–12.1–14.6	10.1–11.7–12.8	10.4–12.4–14.2

Примечание. Достоверность отличий ( $p \leq 0,05$ ): <sup>Δ</sup> – по сравнению с группой шахтёров с генотипом G/G; \* – по сравнению с группой шахтёров с генотипом C/C ( $U$ -критерий Манна–Уитни).

Note. The reliability of differences ( $p \leq 0.05$ ): <sup>Δ</sup> – compared to the group of the miners with the G/G genotype; \* – compared to the group of the miners with the C/C genotype (Mann–Whitney  $U$ -test).

уровня белков острой фазы воспаления церулоплазмينا и  $\alpha$ -1-антитрипсина, а также сывороточного иммуноглобулина IgG [22]. Из табл. 3 видно, что в крови шахтёров с гетерозиготным полиморфизмом –634G/C *VEGFA* уровень гаптоглобина на 17% выше, а уровень IgM на 28% ниже по сравнению с шахтёрами с гомозиготным генотипом G/G. Кроме того, в группе шахтёров с полиморфизмом –634G/C выявлены достоверно низкие значения церулоплазмينا (на 17%) и IgM (на 55%) по сравнению с шахтёрами с гомозиготным генотипом C/C. Концентрация гаптоглобина различалась достоверно в группах шахтёров с гомозиготными генотипами C/C и G/G (на 42% выше).

## Обсуждение

Поиск молекулярно-генетических маркеров чувствительности к неблагоприятным производственным факторам является перспективным направлением современных исследований, поскольку позволяет оценить риски развития профессиональных заболеваний [11].

Известно, что важную роль в ответе организма на длительное пылевое воздействие играет фактор транскрипции HIF (Hypoxia Inducible Factor), модулирующий многие клеточные функции [9, 10].

Ген *HIF-1A* представлен 15 экзонами и имеет местоположение на 14-й хромосоме (14q21–24). Полиморфизм гена *HIF-1A* (rs11549465 C/T), обусловленный заменой цитозина на тимин в 12-м экзоне, способствует изменению аминокислотной последовательности белка в 582-м положении, приводя к усилению транскрипционной активности и стабильности белка HIF-1 $\alpha$  и, как следствие, увеличению клеточной устойчивости к гипоксии [23, 24]. Этот полиморфизм входит в состав домена кислородзависимой деградаци HIF-1, определяя его вклад в функционирование транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  [9, 19].

HIF-1 $\alpha$  является основным регулятором экспрессии и секреции VEGF клетками. Ген *VEGFA*, расположенный на коротком плече 6-й хромосомы (6p12) и представленный 8 экзонами, кодирует VEGF – гликопротеин, стимулирующий пролиферацию клеток кровеносных и лимфатических сосудов [21]. Существует несколько изоформ гена *VEGFA* с полиморфными вариантами в регуляторных участках. Полиморфизм *rs2010963 G/C*, обусловленный трансверсией гуанина на цитозин в 634-м положении, способствует по-

вышенной активности гена, обеспечивая индивидуальные различия в уровне его экспрессии. Одной из важных физиологических функций HIF-1 $\alpha$  и VEGF является регуляция иммунного ответа [21].

Результаты проведённого исследования выявили влияние гетерозиготных полиморфизмов 1772C/T (582Ser) в *HIF-1A* и –634G/C в *VEGFA* на иммунологический статус шахтёров с ППЛ, в частности на уровень гаптоглобина,  $\alpha$ -1-антитрипсина, церулоплазмينا и IgM (см. табл. 2, 3).

Известно, что HIF-1 $\alpha$  участвует в активации экспрессии гена гаптоглобина [25]. Гаптоглобин играет важную роль в обмене железа, обладает антиоксидантными свойствами и вовлечён в регуляцию свободнорадикальных процессов благодаря способности связываться с вышедшим из разрушенных эритроцитов гемоглобином в единый комплекс [26]. Важную роль в проявлении этих свойств гаптоглобина играет белок гем-оксигеназа-1, экспрессия которого также регулируется транскрипционным фактором HIF-1 $\alpha$  и повышается при длительном пылевом воздействии [10, 27]. Путь гаптоглобин – гем-оксигеназа усиливает и противовоспалительный ответ на действие повреждающих факторов. Противовоспалительное действие этого пути у шахтёров с гетерозиготным генотипом C/T гена *HIF-1A* свидетельствует о достоверном снижении уровня  $\alpha$ -1-антитрипсина по сравнению с шахтёрами с гомозиготным генотипом C/C. Поскольку активность гена *VEGFA* регулируется фактором транскрипции HIF-1 $\alpha$ , то его гетерозиготный полиморфизм –634G/C, приводящий к повышенному синтезу VEGF, может вносить вклад в противовоспалительный ответ на длительное пылевое воздействие.

## Заключение

При изучении распределения генотипов 1772C/T *HIF-1A* и –634G/C *VEGFA* статистически значимых различий между сравниваемыми группами шахтёров с ППЛ и здоровых лиц выявлено не было. Вместе с тем результаты исследования показали, что гетерозиготные полиморфизмы *HIF-1A* и *VEGFA* оказывают влияние на иммунологический статус шахтёров с ППЛ, в частности на уровень гаптоглобина,  $\alpha$ -1-антитрипсина, церулоплазмينا и IgM. Полученные результаты можно использовать для определения иммунного ответа и прогнозирования развития пылевой патологии лёгких у шахтёров, а также выбора лечения и профилактических мероприятий.

## Литература

(п.п. 8, 10, 12–17, 21, 23–27 см. References)

- Бухтияров И.В., Головкина Н.П., Хелковский-Сергеев Н.А. Проблемы сохранения здоровья работников угольной промышленности: новые вызовы и новые решения. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; (12): 1–6.
- Чеботарёв А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий. *Горная промышленность*. 2018; (1): 92–5. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95>
- Фоменко Д.В., Уланова Е.В., Громов К.Г., Казичкая А.С., Бондарев О.И. Медико-биологическое исследование влияния угольной пыли как фактора интоксикации. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; (1): 278–83.
- Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., Елифанцева Н.Н. Иммуные и цитокинные механизмы нарушения функции внешнего дыхания у шахтёров с профессиональной пылевой патологией лёгких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (9): 109–10.
- Шапагина Л.А. Актуальные проблемы профессиональных заболеваний лёгких. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 37(1): 55–60.
- Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э., Асеев М.В. *Геном человека и гены «предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика; 2000.
- Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдлин М.Б., Рудко А.А. Роль генетических факторов в развитии хронического пылевого бронхита у работников угледобывающих предприятий Кузбасса. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(4): 44–7.
- Жукова А.Г., Казичкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 723–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728>
- Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариателность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 45–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48>
- Чурилин М.И., Кононов С.И., Лулева Ю.В., Казанов В.А., Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю. и соавт. Полиморфные варианты генов внутриклеточных транспортеров холестерина: связь с уровнем липидов крови, толщиной интима-медиа и развитием ишемической болезни сердца. *Генетика*. 2020; 56(2): 225–33. <https://doi.org/10.31857/S0016675820020046>
- Бахчеван Е.Л., Чеботарь С.В. Молекулярно-генетические маркеры адаптации к гипоксии у спортсменов. *Вісник Одеського національного університету. Біологія*. 2015; 20(1): 69–81.
- Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий. *Артериальная гипертензия*. 2012; (4): 85–93.
- Казичкая А.С., Панев Н.И., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Евсеева Н.А. Генетические и биохимические аспекты формирования профессионального хронического пылевого бронхита. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(6): 342–7. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-342-347>

## References

- Bukhtiyarov I.V., Golovkova N.P., Khelkovskiy-Sergeev N.A. Problems of health preservation in coal industry workers – new challenges and new solutions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; (12): 1–6. (in Russian)
- Chebotaev A.G. Working environment and occupational morbidity of mine personnel. *Gornaya promyshlennost'*. 2018; (1): 92–5. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95> (in Russian)
- Fomenko D.V., Ulanova E.V., Gromov K.G., Kazitskaya A.S., Bondarev O.I. Medical and biologic research of coal dust exposure as intoxication factor. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2006; (1): 278–83. (in Russian)
- Panev N.I., Zakharenkov V.V., Korotenko O.Yu., Epifantseva N.N. Immune and cytokine mechanisms of the disorders of external respiration function in the miners with occupational dust pulmonary pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (9): 109–10. (in Russian)
- Shpagina L.A. Actual problems of occupational lung diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 37(1): 55–60. (in Russian)
- Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T.E., Aseev M.V. *The Human Genome and the Genes of «Predisposition». Introduction to Predictive Medicine [Genom cheloveka i geny «predraspolozhennosti». Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu]*. St. Petersburg: Intermedika; 2000. (in Russian)
- Gafarov N.I., Zakharenkov V.V., Panev N.I., Kucher A.N., Freydn M.B., Rudko A.A. The role of genetic factors in the development of chronic dust bronchitis in workers of coal mining enterprises of Kuzbass. *Gigiya i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2013; 92(4): 44–7. (in Russian)
- Sinitsky M.Y., Ponasenko A.V., Minina V.I., Asanov M.A., Druzhinin V.G., Yuzhalin A.E. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners. *Mutagenesis*. 2017; 32(5): 501–9. <https://doi.org/10.1093/mutage/gex018>
- Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhaylova N.N. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function, and genetic polymorphism. *Gigiya i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(7): 723–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728> (in Russian)
- Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracosilicosis development. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 159(4): 431–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2983-9>
- Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of the combined effects of industrial environmental factors. *Gigiya i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(1): 45–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48> (in Russian)
- Deng Z.C., Cao C., Yu Y.M., Ma H.Y., Ye M. Vascular endothelial growth factor -634G/C and vascular endothelial growth factor -2578C/A polymorphisms and lung cancer risk: a casecontrol study and meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35(3): 1805–11.
- Wei W.T., Li B., Chen M., Jia H.R., Zhang H.X. Associations between HIF-1 $\alpha$  polymorphisms C1772T and G1790A and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(4): 17341–7. <https://doi.org/10.4238/2015.december.21.2>
- Yu Z.G., Wang B.Z., Cheng Z.Z. The association of genetic polymorphisms of hypoxia inducible factor-1  $\alpha$  and vascular endothelial growth factor with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: A case control study. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017; 33(9): 433–41. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.05.014>
- Ferrante M., Pierik M., Henckaerts L., Joossens M., Claes K., Van Schuerbeek N., et al. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12(9): 870–78. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000235095.01608.10>
- Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148(3): 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S., et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disorders of lung tissues in the dynamics of coal-rock dust exposure and the adaptogenic correction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 168(4): 439–43. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04727-7>
- Churilin M.I., Kononov S.I., Luneva Yu.V., Kazanov V.A., Azarova Yu.E., Klesova E.Yu., et al. Polymorphisms of intracellular cholesterol transporters genes: relationship to blood lipid levels, carotid intima-media thickness, and the development of coronary heart disease. *Genetika*. 2020; 56(2): 234–10. <https://doi.org/10.31857/S0016675820020046> (in Russian)
- Bakhchevan E.L., Chebotar' S.V. Molecular markers to hypoxia in sportsmen. *Odesa National University Herald. Biology*. 2015; 20(1): 69–81. (in Russian)
- Koval' S.N., Snegurskaya I.A., Mysnichenko O.V. The vascular endothelial growth factor family and its possible role in the hypertension pathogenesis. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012; (4): 85–93. (in Russian)
- Ratnasari N., Nurdjanah S., Sadewa A.H., Hakimi M. The role of vascular endothelial growth factor -634 G/C and its soluble receptor on chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Arab J. Gastroenterol.* 2016; 17(2): 61–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2016.06.005>
- Kazitskaya A.S., Panev N.I., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Evseva N.A. Genetic and biochemical aspects of formation of professional chronic dust bronchitis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(6): 342–7. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-342-347> (in Russian)
- Liu B., Liu Q., Song Y., Li X., Wang Y., Wan S., et al. Polymorphisms of HIF1A gene are associated with prognosis of early stage non-small-cell lung cancer patients after surgery. *Med. Oncol.* 2014; 31(4): 877. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0877-8>
- Gladek I., Ferdin J., Horvat S., Calin G.A., Kunej T. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017; 56(6): 439–52. <https://doi.org/10.1002/gcc.22449>
- Oh M.K., Park H.J., Kim N.H., Park S.J., Park I.Y., Kim I.S. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  enhances haptoglobin gene expression by improving binding of STAT3 to the promoter. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(11): 8857–65. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.150557>
- Andersen C.B.F., Stødkilde K., Sæderup K.L., Kuhlee A., Raunser S., Grauersen J.H., et al. Haptoglobin. *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 26(14): 814–31. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6793>
- Thomsen J.H., Etzerodt A., Svendsen P., Moestrup K.S. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 2013: 523652. <https://doi.org/10.1155/2013/523652>