

Читать
онлайнRead
onlineКазицкая А.С.^{1,2}, Коротенко О.Ю.¹, Ядыкина Т.К.¹

Влияние полиморфизма rs1800795 гена IL-6 на эхокардиографические параметры у шахтёров с профессиональной 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 работников угольной промышленности, испытывающих комбинированное воздействие вредных производственных факторов, достоверно чаще по сравнению с другими группами населения формируются сочетанные патологии системы кровообращения и органов дыхания. Доказана патогенетическая роль воспаления, запускаемого цитокиновым каскадом, в инициации сердечно-сосудистой патологии, ключевая роль в развитии которой отводится цитокинам с провоспалительной активностью, в частности интерлейкину-6.

Цель исследования — выявить у шахтёров Кузбасса с профессиональной пылевой патологией лёгких связь полиморфного локуса rs1800795 гена IL-6 с эхокардиографическими параметрами для своевременного выявления высокого риска хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Обследованы стажированные шахтёры (n = 150). В основную группу (n = 110) вошли лица с ранее установленным диагнозом «пылевая патология лёгких», пациенты были распределены на три подгруппы в зависимости от носительства генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6. Группа сравнения (n = 40) была сформирована из шахтёров, работающих в аналогичных условиях, но не имеющих установленных профессиональных патологий органов дыхания. Всем пациентам проведены генетические исследования: генотипирование однонуклеотидных полиморфных локусов rs1800795 гена IL-6 методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Морфофункциональное состояние сердца оценивали с помощью эхокардиографии по стандартной методике на ультразвуковой системе Vivid E9 (производитель General Electric).

Результаты. У носителей разных генотипов полиморфного маркера C(-174)G гена IL-6 достоверно отличались скорость раннего наполнения и фракция выброса левого желудочка. Минимальные значения этих эхокардиографических параметров были выявлены в группе шахтёров с пылевой патологией лёгких при наличии гетерозиготного генотипа GG полиморфного маркера C(-174)G гена IL-6. Выявлены различия структурно-функциональных параметров сердца у шахтёров с пылевой патологией лёгких при различных генотипах полиморфизма rs1800795 гена IL-6 и пациентов группы сравнения. У обладателей всех трёх генотипов отмечено значимое увеличение среднего давления в лёгочной артерии по сравнению с группой лиц без профпатологии. Скорость раннего наполнения левого желудочка, фракция его выброса, а также соотношение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка оказались максимальными в группе сравнения, имели статистически значимые различия с гомозиготами по G-аллели среди шахтёров с профессиональной патологией лёгких.

Ограничения исследования. Проведённое исследование ограничено числом шахтёров, проходящих углублённый периодический медицинский осмотр в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний».

Заключение. Результаты проведённого исследования свидетельствовали о предрасположенности шахтёров с профессиональной патологией бронхолёгочной системы, обладающих G/G-генотипом полиморфизма rs1800795 гена IL-6, к формированию дисфункции левого желудочка. Изучение генетической предрасположенности к развитию структурно-функциональных нарушений сердца представителей определённых профессиональных групп позволит своевременно выявлять работников с высоким риском хронической сердечной недостаточности. Установление начальных изменений миокарда на основе генетического анализа будет способствовать проведению своевременной профилактики, направленной на снижение частоты развития возможных сердечно-сосудистых осложнений на фоне профессиональной патологии органов дыхания у работников угольных шахт.

Ключевые слова: профессиональная пылевая патология лёгких; болезни системы кровообращения; интерлейкин-6; воспаление; генетический полиморфизм

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КППЗ» (протокол заседания № 4 от 18.11.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Казицкая А.С., Коротенко О.Ю., Ядыкина Т.К. Влияние полиморфизма rs1800795 гена IL-6 эхокардиографические параметры у шахтёров с профессиональной пылевой патологией лёгких. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(4): 429–436. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-429-436> <https://elibrary.ru/awjnou>

Для корреспонденции: Казицкая Анастасия Сергеевна, e-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Участие авторов: Казицкая А.С. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Коротенко О.Ю. — сбор материала, редактирование; Ядыкина Т.К. — сбор материала и обработка данных. 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: 22.01.2025 / Поступила после доработки: 24.02.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликована: 30.04.2025

Anastasiya S. Kazitskaya^{1,2}, Olga Yu. Korotenko¹, Tatyana K. Yadykina¹

Effect of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene on echocardiographic parameters in miners with occupational 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. The Kuzbass coal industry is characterized by a high prevalence of occupational and industrial-related diseases. The combined effects of a complex of harmful industrial factors contribute to the formation of associated pathology of the respiratory and cardiovascular systems. The pathogenetic role of inflammation triggered by the cytokine cascade in the initiation of cardiovascular pathology has been proven. The key role in the development of which is given to cytokines with proinflammatory activity, in particular interleukin-6.

Purpose of the investigation was to identify the relationship of the polymorphic locus rs1800795 of the IL-6 gene with echocardiographic parameters in miners with occupational lung dust pathology.

Materials and methods. A total of one hundred fifty miners with long-term labour experience were examined. The main group consisted of 110 miners with a previously proven diagnosis of “dust lung pathology”. Then, all patients with an occupational diagnosis were divided into 3 subgroups depending on the carriage of genotypes of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene. The comparison group included 40 miners working in similar conditions who do not have a proven occupational disease of the respiratory system. All patients underwent genetic studies: genotyping of single-nucleotide polymorphic loci of the rs1800795 gene of the IL-6 gene by the method of allele-specific polymerase chain reaction in real time. The morphological and functional state of the heart was assessed using echocardiography according to the standard technique on the Vivid E9 ultrasound system manufactured by General Electric.

Results. Carriers of different genotypes of the polymorphic marker C(-174)G of the IL-6 gene had significantly different early filling rate and left ventricular ejection fraction. The minimum values of both echocardiographic parameters were found in the group of miners with dust lung pathology, who were owners of the heterozygous GG genotype of the C(-174)G polymorphic marker of the IL-6 gene. Differences in the structural and functional parameters of the heart were revealed between miners with dust lung pathology with different genotypes of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene and patients of the comparison group. The holders of all three genotypes showed a significant increase in the average pressure in the pulmonary artery compared with the group of individuals without occupational pathology. The rate of early filling of the left ventricle, its ejection fraction, as well as the ratio of the rate of early and late filling of the left ventricle were maximum in the comparison group, having statistically significant differences with homozygotes for the G-allele among the miners with occupational lung pathology.

Limitations. The study was limited by the number of miners undergoing in-depth periodic medical examination at the Clinic of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases.

Conclusion. The results of the study indicate a predisposition of miners with occupational pathology of the bronchopulmonary system, owning the G/G genotype of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene to the formation of left ventricular dysfunction. Studying the genetic predisposition to the development of structural and functional disorders of the heart among certain occupational groups will allow timely identifying workers with a high risk of chronic heart failure. The revealing initial myocardial changes based on genetic analysis will facilitate timely prevention aimed at reducing the incidence of possible cardiovascular complications against the background of occupational pathology of the respiratory system in coal mine workers.

Keywords: occupational dust pathology of the lungs; cardiovascular diseases; interleukin-6; inflammation; genetic polymorphism

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 of the meeting No. 4 dated November 18, 2021) conducted in accordance with the generally accepted scientific principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association as amended 2013. All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Kazitskaya A.S., Korotenko O.Yu., Yadykina T.K.. Effect of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene on echocardiographic parameters in miners with occupational dust lung pathology. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(4): 429–436. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-429-436> <https://elibrary.ru/awjnou> (In Russ.)

For correspondence: Anastasiya S. Kazitskaya, e-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Contribution: Kazitskaya A.S. — concept and design of the study, statistical processing, writing the text; Korotenko O.Yu. — collection of material, editing; Yadykina T.K. — collection of material and data processing. 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.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: January 22, 2025 / Revised: February 24, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: April 30, 2025

Введение

В настоящее время Кузбасс сохраняет лидирующие позиции в Российской Федерации по добыче угля. Среди работников угольной промышленности широко распространены профессиональные и производственно обусловленные болезни. Шахтёры подвергаются воздействию комплекса вредных факторов производственной среды, способствующих формированию комбинированной патологии органов дыхания и системы кровообращения [1, 2]. Известно, что болезни системы кровообращения (БСК) являются мультифакторными, поскольку их патогенез определён многочисленными звеньями [3]. Результаты проведенных исследований доказывают патогенетическую роль воспаления, запускаемого цитокиновым каскадом, в инициации патологии системы кровообращения [4, 5]. Способность цитокинов оказывать воздействие на степень апоптоза кардиомиоцитов

может приводить к процессам ремоделирования миокарда и сосудов, вызывая нарушение сократительной функции сердечной мышцы [6].

Обладая высокой степенью полиморфизма в промоторных регуляторных зонах, гены интерлейкинов могут способствовать формированию воспалительных клеточных реакций при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инфаркте миокарда (ИМ) [4, 7, 8]. Ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых нарушений отводится цитокинам с провоспалительной активностью, в частности интерлейкину-6 [9, 10]. Показано, что полиморфизм гена IL-6 в промоторной области (–174 G/C или rs1800795) приводит к изменению его экспрессии, внося важный вклад в развитие и прогноз БСК [11–13]. Ген интерлейкина-6 (IL-6), локализованный на 7p21 хромосоме, кодирует белок интерлейкин-6 — один из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспали-

тельной реакции [14, 15]. Полиморфизм *C(-174)G* гена *IL-6* является функциональным, определяя разницу в уровнях экспрессии провоспалительного цитокина в зависимости от генотипа [16]. Полиморфный вариант *rs1800795* влияет на активность промотора *IL-6*. При этом, по результатам ряда исследований, у носителей гомозиготного генотипа *C/C* наблюдается более низкий уровень цитокина в плазме крови по сравнению с носителями предкового генотипа *G/G*, а гомозиготный вариант по *G*-аллели способствует более высокой экспрессии провоспалительного *IL-6*, запускающего каскад воспалительных реакций [17, 18]. Другие данные, напротив, свидетельствуют об ассоциации *IL-6*CC* генотипа с более высоким плазменным уровнем белка. D.J. Brull и соавт. обнаружили через шесть часов после аортокоронарного шунтирования более высокие пиковые уровни *IL-6* у обладателей аллеля *C* и генотипа *C/C* по сравнению с носителями аллеля *G* и генотипа *G/G* [16].

Выявлена роль *IL-6* в активации синтеза белков острой фазы воспаления гепатоцитами печени, в частности одного из маркёров развития острого инфаркта миокарда — *C*-реактивного белка. Высокая концентрация провоспалительного *IL-6*, по мнению исследователей, может приводить к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка и сосудистых осложнений и быть дополнительным маркёром развития патологического процесса в сосудистом русле [19, 20].

Результаты многочисленных исследований ассоциации полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* с БСК имеют противоречивый характер. Показано, что носительство одних и тех же генотипов может играть как протективную роль, так и способствовать формированию и прогрессированию патологии [19]. В исследованиях, проведённых на различных популяциях, обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа *C/C* полиморфного варианта *rs1800795* гена *IL-6* с ранним развитием ИМ и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также с высоким риском значимого стеноза коронарной артерии, что позволило авторам предложить его использование в качестве потенциального маркёра ССЗ [17, 21–23]. Показано, что наличие гомозиготного генотипа по *C*-аллели способствует развитию осложнений у пациентов при ИМ с подъёмом сегмента ST [7].

При обследовании пациентов мужского пола с ХСН, проведённом Е.В. Хазовой с коллегами, выявлено преобладание частоты встречаемости аллели *C* по сравнению с контрольной группой. Кроме того, обладатели гетерозиготного генотипа были более подвержены риску развития фибрилляции предсердий (ФП) [6]. На связь между носительством аллели *C* полиморфного маркёра *rs1800795* гена *IL-6* и формированием ФП указывали и Л.Д. Хидирова и соавт. Анализ частот генотипов в группах пациентов с ФП на фоне сопутствующих патологий позволил выявить высокую частоту генотипа *C/C* у пациентов с рецидивом ФП в группе с субклиническим гипотиреозом. При этом у пациентов с кардиоэмболией наблюдалось достоверное повышение частоты носительства гетерозиготного генотипа *C/G* [24]. Другие авторы указывали на ассоциацию гомозиготного генотипа *G/G* со структурно-функциональными нарушениями сердца, а также риском формирования систолической и диастолической дисфункции миокарда [6, 20].

Высокий уровень заболеваемости трудоспособного населения, вызванной воздействием вредных производственных и экологических факторов во многих регионах нашей страны, определяет ценность исследований, направленных на установление причинно-следственных связей нарушения соматического здоровья работников с биомаркёрами индивидуальной предрасположенности организма [25]. Применение современных генетических технологий для определения индивидуальной чувствительности позволит выявлять группы высокого риска среди профессиональной когорты лиц, работающих во вредных производственных условиях, с целью повышения эффективности своевременной диагностики и лечебно-профилактических программ [26].

В связи с этим представляется актуальным изучение ассоциации полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* с клиническими показателями, отражающими функциональность системы кровообращения, у стажированных шахтёров с пылевой патологией лёгких (ППЛ).

Цель исследования — установить связь полиморфного локуса *rs1800795* гена *IL-6* со структурно-функциональными показателями сердца у шахтёров с профессиональной пылевой патологией лёгких для своевременного выявления работников с высоким риском хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы

Для проведения молекулярно-генетических исследований обследовали пациентов в рамках ежегодного профилактического медосмотра в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (НИИ КППЗ). В исследовании участвовали стажированные горняки ($n = 150$) угольных шахт юга Кузбасса, занятые в основных подземных профессиях не менее 15 лет.

В основную группу были включены 110 шахтёров с ранее установленным диагнозом «пылевая патология лёгких», которая была представлена двумя нозологическими формами: хронический пылевой бронхит (ХПБ) и антракосиликоз (АС). Диагностирование профессиональной патологии органов дыхания осуществляла специальная экспертная комиссия клиники НИИ КППЗ на основе федеральных рекомендаций и руководств.

Группу сравнения составили работники ($n = 40$) тех же угольных предприятий с аналогичными условиями труда, не имеющие установленного диагноза профессиональных болезней органов дыхания.

Группы обследованных рабочих сопоставимы по возрасту и стажу, разница статистически незначима ($p > 0,05$). Средний возраст группы работников с ППЛ составил $48,34 \pm 0,62$ года, группы сравнения — $46,51 \pm 0,71$ года. Средний стаж работы у шахтёров с ППЛ составил $24,69 \pm 0,46$ года, у лиц группы сравнения — $23,09 \pm 0,76$ года.

Далее все пациенты с ППЛ были распределены на три подгруппы в зависимости от носительства генотипов полиморфного маркёра *C(-174)G* гена *IL-6*: подгруппа 1 — обладатели гомозиготного генотипа по аллели *C* ($n = 25$), подгруппа 2 — шахтёры с гетерозиготным генотипом *GC* ($n = 59$), подгруппа 3 — носители гомозиготы по аллели *G* ($n = 26$).

Для молекулярно-генетического анализа выделяли геномную ДНК из лейкоцитов периферической крови с использованием стандартной процедуры методом экстракции фенол-хлороформной смесью с последующим осаждением этанолом. Генотипирование однонуклеотидного полиморфного локуса *rs1800795* гена *IL-6* проводили методом real-time PCR в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов на приборе ДТпрайм-4 (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Полиморфизм гена провоспалительного интерлейкина-6 с однонуклеотидной заменой *IL-6* (*rs1800795*) определяли с использованием наборов, синтезированных ООО «СибДНК» (Новосибирск).

Для оценки основных параметров миокарда всем пациентам проводили эхокардиографию по стандартной методике на ультразвуковой системе Vivid E9 (производитель General Electric) с использованием секторального датчика 2,5 МГц. Ремоделирование миокарда оценивали по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), индексу сферичности левого желудочка (ИС ЛЖ), индексу конечного диастолического объёма левого желудочка (ИКДО ЛЖ), толщине задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и относительной толщине стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ). Для оценки систолической функции левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) методом Тейхольца. В режиме доплерэхокардиографии

Таблица 1 / Table 1

Частота распределения генотипов полиморфного локуса IL-6 (rs1800795) по равновесию Харди – Вайнберга у шахтёров с пылевой патологией лёгких

Frequency of the distribution of genotypes of the polymorphic locus IL-6 (rs1800795) according to the Hardy – Weinberg equilibrium in miners with dust lungs pathology

Ген Gene	Генотип Genotype	Абсолютное число Absolute number	Частота генотипа Genotype frequency		Частота аллели Allele frequency	Теоретически ожидаемое число лиц с данным генотипом Theoretically expected number of individuals with a given genotype	χ^2	Равновесие Харди – Вайнберга, p Hardy – Weinberg equilibrium, p -value
			наблюдаемая observed	теоретически ожидаемая theoretically expected				
IL-6 (rs1800795)	C/C	25	0.2273	0.2556	0.495	27	0.58	0.45
	G/C	59	0.5364	0.5	—	55	0.58	0.45
	G/G	26	0.2363	0.2545	0.505	28	0.58	0.45
	Всего / Total	110	1	1	1	110	0.58	0.45

определяли скорость транстрикуспидальных потоков в раннюю и позднюю диастолу (Е, А, м/с) и их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT) левого желудочка, отражающие диастолическую функцию ЛЖ. Также рассчитывали среднее давление в лёгочной артерии (срДЛА).

Критерии исключения из исследования: наличие у пациента ишемической болезни сердца, осложнённой артериальной гипертензией, пороков сердца, кардиомиопатий. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4 от 18.11.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ был проведён с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3–1 от 22.04.2016 г.) и пакета для статистического анализа BioStat. С помощью показателей эксцесса и асимметрии оценивали нормальность распределения количественных признаков в обследуемых группах. Поскольку распределение количественных признаков в нескольких независимых группах отклонялось от нормального, для их сравнения использовали непараметрический критерий Крускала – Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий между группами шахтёров с разными генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL-6 проводили множественные сравнения с помощью критерия Данна для неравноценных по числу групп. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25%; 75%). С помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни осуществляли попарное сравнение обследуемых групп с пациентами без пылевой патологии лёгких. Для отклонения нулевой гипотезы критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение частот генотипов полиморфного маркера C(-174)G гена IL-6 среди горнорабочих с ППЛ соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,58$; $p = 0,45$). Анализ встречаемости генотипов представлен в табл. 1.

Было проанализировано распределение генотипов полиморфного варианта IL-6 (rs1800795) среди мужчин, имеющих установленный диагноз ППЛ. Выявлено значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа G/C, который встречался в основной группе у 54% шахтёров. Ранее мы указывали на роль данного генотипа в развитии профессиональной бронхолёгочной патологии. При сравнении частот встречаемости генотипов с группой шахтёров, не имеющих профдиагноза, оказалось, что обладатели генотипа

G/C предрасположены к формированию ППЛ, а носители гомозиготного генотипа по аллели G резистентны к данной патологии [27].

Особо ценными являются клинические исследования преморбидного периода, поэтому нами был изучен вклад отдельных генотипов провоспалительного цитокина в формирование начальных структурно-функциональных нарушений системы кровообращения у стажированных шахтёров с ППЛ. Пациенты с профессиональной ППЛ были разделены на три подгруппы в зависимости от носительства генотипов однонуклеотидного полиморфного локуса rs1800795 гена IL-6 (табл. 2).

У носителей разных генотипов полиморфного маркера C(-174)G гена IL-6 достоверно отличались скорость раннего наполнения ($p = 0,047$) и фракция выброса левого желудочка ($p = 0,017$). Минимальные значения обоих эхокардиографических параметров (см. табл. 2) были выявлены в группе шахтёров с ППЛ, являющихся носителями гетерозиготного генотипа G/G полиморфного маркера C(-174)G гена IL-6. По критерию Данна найдены значимые различия между группами с генотипами G/G и G/C в показателях, отражающих скорость наполнения и фракцию выброса ЛЖ ($p < 0,05$). По остальным изученным параметрам миокарда при сравнении трёх подгрупп с разными генотипами не установлено значимых различий.

Далее с помощью теста Манна – Уитни проводили попарные сравнения эхокардиографических параметров пациентов с ППЛ, обладающих разными генотипами, с группой лиц без установленного диагноза. Выявлены различия структурно-функциональных параметров сердца у шахтёров с ППЛ с различными генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL-6 и пациентов группы сравнения. У обладателей всех трёх генотипов отмечалось значимое увеличение среднего давления в лёгочной артерии по сравнению с группой лиц без патологии органов дыхания. Медиана показателя составила 19 мм рт. ст. для генотипа G/G ($p = 0,001$), 17,9 и 18 мм рт. ст. для генотипов G/C ($p = 0,003$) и C/C ($p = 0,001$) соответственно. В группе сравнения медиана срДЛА находилась на уровне 13,8 мм рт. ст.

Скорость раннего наполнения левого желудочка и фракция его выброса были максимальными в группе сравнения (Е ЛЖ – 0,67 м/с; ФВ ЛЖ – 61%), значимо различаясь с гомозиготами по G-аллели (Е ЛЖ – 0,54 м/с; ФВ ЛЖ – 57%). Соотношение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка в группе сравнения превышало показатели всех обследуемых групп, значимо отличаясь от показателей лиц основной группы с генотипом G/G (см. табл. 2).

Несмотря на значимые различия, у шахтёров с генотипом G/G скорость раннего наполнения левого желудочка находилась в пределах физиологической нормы, медиана значения составила 0,54 м/с. Однако при оценке индивидуальных показателей выявлено, что у 46% пациентов с ППЛ, обладающих гомозиготным генотипом полиморфизма

Таблица 2 / Table 2

Эхокардиографические показатели пылевую патологию лёгких пациентов с различными генотипами полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* и лиц группы сравнения, *Me* (25%; 75%)

Echocardiography parameters in patients with dust lung pathology with different genotypes of the *rs1800795* polymorphism of the *IL-6* gene and persons in the comparison group, *Me* (25%; 75%)

Параметр эхокардиографии Echocardiography parameter	Генотип шахтёров с пылевой патологией лёгких (основная группа) The genotype of miners with dust lung pathology (core group)				Группа сравнения (группа 4) The comparison group (group 4)	Значимые различия между группами, критерий Манна – Уитни Significant differences according to the Mann – Whitney test
	C/C подгруппа / subgroup 1	G/C подгруппа / subgroup 2	G/G подгруппа / subgroup 3	Критерий Краскела – Уоллиса Kruskal – Wallis test <i>p</i>		
Скорость транзиструспидальных потоков в раннюю диастолу левого желудочка, м/с Ratio of transtricuspid flows velocity in early and late diastole of the left ventricle, m/s	0.63 (0.52; 0.74)	0.61 (0.52; 0.7)	0.54 (0.47; 0.62)	0.047	0.67 (0.55; 0.76)	$p_{3-4} = 0.002$
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	60 (57.5; 63.7)	61 (56.7; 66.6)	57 (54; 60.5)	0.017	61 (58.1; 66.95)	$p_{3-4} = 0.001$
Соотношение скорости транзиструспидальных потоков в раннюю и позднюю диастолу левого желудочка Ratio of the transtricuspid flow velocity in early diastole of the left ventricle of the left ventricle	0.86 (0.69; 1.00)	0.82 (0.75; 1.13)	0.8 (0.72; 1.17)	0.97	1.06 (0.81; 1.23)	$p_{3-4} = 0.035$
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² Left ventricular myocardial mass index, g/m ²	117 (102.33; 124)	120 (96; 136.5)	110 (95.75; 132.78)	0.93	104 (92; 120)	—
Индекс сферичности левого желудочка Left ventricular sphericity index	0.62 (0.57; 0.65)	0.61 (0.57; 0.65)	0.6 (0.57; 0.63)	0.51	0.59 (0.54; 0.64)	—
Индекс конечного диастолического объёма левого желудочка, мл/м ² Left ventricular end diastolic volume index, mL/m ²	64 (56.2; 70.0)	61.9 (54.9; 71.2)	62.2 (53.65; 72.48)	0.92	56.0 (49.55; 66.65)	—
Толщина задней стенки левого желудочка, см Left ventricular posterior wall thickness, cm	1.00 (1.00; 1.1)	1.00 (0.9; 1.1)	1.08 (0.9; 1.1)	0.80	0.96 (0.9; 1.1)	—
Среднее давление в лёгочной артерии, мм рт. ст. Mean pulmonary pressure, mmHg	18 (15.7; 21.15)	17.9 (13.6; 23.0)	19.0 (15.53; 22.25)	0.43	13.8 (11.2; 18.5)	$p_{1-4} = 0.001$ $p_{2-4} = 0.003$ $p_{3-4} = 0.001$
Относительная толщина стенки левого желудочка, см Relative wall thickness of the left ventricle, cm	0.39 (0.37; 0.41)	0.39 (0.36; 0.44)	0.41 (0.38; 0.45)	0.43	0.4 (0.36; 0.44)	—
Время изоволюмического расслабления, мс Isovolumic relaxation time, ms	96 (82.5; 108.25)	100 (78; 104)	98 (82.5; 111)	0.76	91 (78; 102)	—
Конечный диастолический размер, см End diastolic dimension, cm	5.1 (5.0; 5.35)	5.1 (4.8; 5.5)	5.0 (4.8; 5.33)	0.58	5.0 (4.75; 5.2)	—
Толщина межжелудочковой перегородки, см Interventricular septum thickness, cm	1.0 (0.9; 1.1)	1.0 (0.9; 1.12)	1.03 (0.98; 1.15)	0.56	1.0 (0.9; 1.15)	—

rs1800795 гена *IL-6*, была снижена скорость быстрого изгнания кровотока из левого предсердия, то есть скорость $E \leq 0,5$ м/с. Минимальное значение для лиц данной группы составило 0,36 м/с, что может свидетельствовать о вкладе гетерозиготы по *G*-аллели в формирование диастолической дисфункции у пациентов с профессиональной патологией органов дыхания.

Фракция выброса ЛЖ во всех обследуемых группах находилась в пределах физиологических значений, но у шахтёров с генотипом *G/G* выявлено статистически значимое снижение параметра относительно обладателей генотипов *C/C* и *G/C*, что не исключало у пациентов данной группы наличия доклинической формы хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса ЛЖ.

Обсуждение

При углублённом обследовании шахтёров с пылевой патологией лёгких, обладающих разными генотипами полиморфного маркера *C(-174)G* гена *IL-6*, нами выявлено статистически значимое снижение трёх структурно-функциональных показателей сердечной деятельности (ФВ ЛЖ, Е ЛЖ, Е/А ЛЖ) у лиц с гетерозиготным носительством по аллели *G*. Скорость раннего наполнения левого желудочка, фракция его выброса, а также соотношение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка оказались максимальными в группе сравнения, имели статистически значимые различия с гомозиготами по *G*-аллели среди шахтёров с профессиональной патологией лёгких. Данные параметры отражали систолическую и диастолическую функции ЛЖ, что может свидетельствовать о предрасположенности шахтёров с гетерозиготным генотипом *G/G* к развитию сердечной недостаточности. При этом в группе шахтёров с генотипом *G/G* выявлялись пациенты с уже диагностированной диастолической дисфункцией ЛЖ, 46% обследованных имели сниженную скорость быстрого изгнания кровотока из левого предсердия (менее 0,5 с).

Результаты исследования согласуются с данными Мишушкиной Л.О., полученными при обследовании больных с гипертонической болезнью. Значения фракции выброса ЛЖ у носителей предкового генотипа *G/G* оказались ниже, чем у обладателей гомозиготного варианта по аллели *C*. По данным однофакторного регрессионного анализа, проведённого авторами, носительство *G*-аллельного варианта полиморфного маркера *C(-174)G* гена *IL-6* ассоциировано с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, что подтвердили результаты многофакторного анализа. Для гомозиготного генотипа *G/G* полиморфного маркера *C(-174)G* гена *IL-6* выявлена независимая ассоциация с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у больных с гипертонической болезнью [20].

Одним из наиболее чётких показателей перегрузки правых отделов сердца служит срДЛА, которое закономерно ассоциируется и с нарушениями дыхательной системы. У шахтёров с ППЛ средние значения срДЛА оказались в пределах физиологической нормы, то есть ниже 20 мм рт. ст. При этом все три группы с разными генотипами провоспалительного цитокина имели медиану срДЛА выше, чем у лиц группы сравнения. В каждой группе с профпатологией присутствовали пациенты с показателем срДЛА > 20 мм рт. ст. Увеличение данного эхокардиографического параметра у отдельных лиц указывало на осложнение профессиональной патологии органов дыхания развитием вторичной лёгочной гипертензии.

Значимых различий эхокардиографических показателей, указывающих на ремоделирование ЛЖ, во всех обследуемых группах нами выявлено не было. Поскольку из исследования заранее были исключены пациенты с БСК, способными приводить к ремоделированию ЛЖ и его дисфункции, можно предполагать, что одним из факторов риска развития дисфункции ЛЖ у стажированных шахтёров с профессиональной ППЛ является носительство гетерози-

готного варианта *G/G* гена *IL-6 C(-174)G*. Таким образом, можно отнести пациентов с *G/G*-генотипом полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* к группе высокого риска формирования дисфункции ЛЖ на фоне профессиональной бронхолёгочной патологии.

Современными исследованиями в ряде случаев подтверждается роль данного генотипа в развитии структурно-функциональных нарушений системы кровообращения. При этом выявлены гендерные различия у пациентов с ХСН. В исследовании Хазовой Е.В. у мужчин, обладающих *G/G*-генотипом полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6*, были выявлены большие размеры КСР, КДР, размер левого предсердия, РПЖ по сравнению с женщинами с аналогичным генотипом. У мужчин ФВ ЛЖ ниже 40% выявлялась в пять раз чаще, чем у женщин. В группе женщин с ХСН и гетерозиготным носительством генотипа по *G*-аллели полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* была чаще сохранена ФВ ЛЖ [6].

В исследовании, проведённом Мишушкиной Л.О. и соавт., обладатели гомозиготного генотипа по аллели *G* имели увеличенную массу сердечной мышцы левого желудочка, систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, что подтверждают имеющиеся в литературе данные о повышенной экспрессии *IL-6* у носителей данного варианта. Таким образом, носители аллели *G* имели более выраженную ГМЛЖ, а также признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда [20].

В исследовании Шевченко А.В. и соавт. сделаны неоднозначные выводы о связи гомозиготного варианта *G/G* гена *IL6 (-174 G/C)* с риском развития ИМ. С одной стороны, авторами было обнаружено снижение частоты встречаемости гомозиготы *G/G* в группе пациентов с ИМ относительно здоровых лиц. При этом в группе сравнения обладатели данного генотипа имели повышенный индекс массы тела и уровень артериального давления. Авторы предполагают, что «анализируемый полиморфизм промоторного участка гена *IL-6* можно рассматривать как дополнительный конституциональный фактор предрасположенности к развитию сосудистых повреждений» [28].

В исследовании Никулиной С.Ю. и соавт. установлено, что гомозиготный генотип по редкой аллели *G* полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6* у больных с синдромом слабости синусового узла (СССУ) встречался гораздо реже, чем в группе сравнения. Данное наблюдение позволило предположить протективную роль гомозиготы в отношении развития СССУ. При этом авторы указывают на необходимость увеличения основной группы обследованных лиц [14].

Таким образом, носительство одних и тех же генотипов может играть как протективную роль, так и способствовать формированию и прогрессированию болезни, что зависит от ряда факторов: популяционной принадлежности, гендерных различий, климатогеографических особенностей, профессиональных условий, наличия сопутствующих соматических патологий [19].

Ограничения исследования. Проведённое исследование ограничено числом шахтёров, проходящих углублённый периодический медицинский осмотр в клинике НИИ КПГПЗ.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о предрасположенности шахтёров с профессиональной патологией бронхолёгочной системы, обладающих *G/G*-генотипом полиморфизма *rs1800795* гена *IL-6*, к формированию дисфункции левого желудочка.

Изучение генетической предрасположенности к развитию нарушений системы кровообращения в определённых профессиональных группах, в частности шахтёров, имеющих установленные патологии органов дыхания, позволит своевременно выявлять работников с высоким риском ХСН. Генетические маркеры не изменяются на протяжении жизни, что даёт неоспоримое преимущество их использования по сравнению с другими способами прогнозирования риска

сердечно-сосудистых катастроф. Результаты молекулярно-генетических исследований могут стать основанием для проведения углублённых периодических медицинских осмотров гиперчувствительных лиц с целью ранней диагностики начальных признаков поражения миокарда с помощью эхокар-

диографических и биохимических методов. Использование персонализированного подхода будет способствовать своевременной профилактике и снижению вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц, занятых во вредных условиях труда.

Литература

(п.п. 5, 8–13, 15–18, 21–23 см. References)

1. Нечипоренко В.В., Боева И.А., Терешук Б.П. Необходимость проведения комплексных исследований по изучению доли вклада производственных факторов в развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний работников угольной промышленности. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2021; 25(2): 188–9. <https://elibrary.ru/eunycj>
2. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С., Гостяева Е.П. Риски развития артериальной гипертензии при вибрационной болезни у работников угольной промышленности. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(7): 693–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-693-699> <https://elibrary.ru/hewclm>
3. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Горайнова С.В., Спирыкина Я.Г., Наседкина Т.В., Архипова В.С. и др. Изучение генетических полиморфизмов у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский алфавит*. 2018; 1(3): 6–10. <https://elibrary.ru/xplehb>
4. Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности. *Наука и здравоохранение*. 2016; (5): 121–30. <https://elibrary.ru/xaaohz>
6. Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. Исследование полиморфизма rs1800795 гена IL6 для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты. *Consilium Medicum*. 2022; 24(10): 741–6. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.10.201757> <https://elibrary.ru/oexapu>
7. Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А. Цитокиновый профиль у больных инфарктом миокарда. *Клиническая медицина*. 2017; 95(3): 233–7. <https://elibrary.ru/yqagsf>
14. Никулина С.Ю., Марилонцева О.В., Чернова А.А., Третьякова С.С., Никулин Д.А., Максимов В.Н. Роль гена интерлейкина-6 в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21(10): 32–6. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-32-36> <https://elibrary.ru/wyuyogj>
19. Тийс Р.П., Осипова Л.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика*. 2022; 21(1): 14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27> <https://elibrary.ru/wvcnmu>
20. Минушкина Л.О., Чумакова О.С., Селезнева Н.Д., Евдокимова М.А., Осмоловская В.С., Благодатских К.А. и др. Развитие гипертрофии левого желудочка, ассоциированное с генетическим полиморфизмом медиаторов системы воспаления. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 19(10): 23–8. <https://elibrary.ru/stdmar>
24. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Максимов В.Н., Зенин С.А. Ассоциация частоты генотипа и аллелей -174G/C (rs1800795) гена IL6 с клиническими данными у пациентов с фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальной патологией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2019; 7(21): 12–9. <https://elibrary.ru/yradmn>
25. Старкова К.Г., Долгих О.В., Кривцов А.В., Казакова О.А., Мазунина А.А. Особенности генетического полиморфизма генов eNOS и HTR2A у работников предприятия по подземной добыче руд с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(11): 966–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-11-966-969> <https://elibrary.ru/zvzbzes>
26. Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Варибельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 45–8. <https://elibrary.ru/vosqfn>
27. Казыцкая 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): 671–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-671-679> <https://elibrary.ru/nvszwn>
28. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н., Толкачев О.М. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена IL6 (-174 G/C) и классических факторов риска у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе. *Медицинская иммунология*. 2009; 11(6): 557–66. <https://elibrary.ru/kxccep>

References

1. Nechiporenko V.V., Bueva I.A., Tereshchuk B.P. The need for complex research to study the share of the contribution of production factors in the development and current of cardiovascular diseases of workers of the coal industry. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2021; 25(2): 188–9. <https://elibrary.ru/eunycj>
2. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov E.S., Gostyaeva E.P. Risk factors for the development of arterial hypertension in vibration disease in coal industry workers. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(7): 693–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-693-699> <https://elibrary.ru/hewclm> (in Russian)
3. Chukaeva I.I., Orlova N.V., Goryainova S.V., Spiryakina Ya.G., Nasedkina T.V., Arkhipova V.S., et al. Study of genetic polymorphisms in patients with cardiovascular disease risk factors. *Meditsinskii alfavit*. 2018; 1(3): 6–10. <https://elibrary.ru/xplehb> (in Russian)
4. Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of Russian nationality. *Nauka i zdoravookhranenie*. 2016; (5): 121–30. <https://elibrary.ru/xaaohz> (in Russian)
5. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertension*. 2005; 19(2): 149–54. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001785>
6. Khazova E.V., Boulashova O.V., Valeeva E.V. Study of the rs1800795 polymorphism of the IL6 gene to verify the clinical portrait of a patient with chronic heart failure: gender aspects. *Consilium Medicum*. 2022; 24(10): 741–6. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.10.201757> <https://elibrary.ru/oexapu> (in Russian)
7. Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A. Cytokine profile in patients with acute myocardial infarction with and without complications. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95(3): 233–7. <https://elibrary.ru/yqagsf> (in Russian)
8. 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>
9. 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>
10. Toutouzas K., Klettas D., Anousakis-Vlachochristou N., Melidis K., Azilazian Z., Asimomiti M., et al. The -174 G>C interleukin-6 gene polymorphism is associated with angiographic progression of coronary artery disease over a 4-year period. *Hellenic J. Cardiol*. 2017; 58(1): 80–6. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.02.002>
11. Hou H., Wang C., Sun F., Zhao L., Dun A., Sun Z. Association of interleukin-6 gene polymorphism with coronary artery disease: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Inflamm. Res*. 2015; 64(9): 707–20. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0850-9>
12. Zheng G.H., Chen H.Y., Xiong S.Q. Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the interleukin 6 (IL-6) gene and coronary heart disease risk: a meta-analysis of 27 research studies. *PLoS One*. 2012; 7(4): e34839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034839>
13. Phulukdar D.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>
14. Nikulina S.Yu., Marilovtseva O.V., Chernova A.A., Tret'yakova S.S., Nikulin D.A., Maksimov V.N. The role of interleukin-6 gene in development of idiopathic sick sinus syndrome. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016; 21(10): 32–6. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-32-36> <https://elibrary.ru/wyuyogj> (in Russian)
15. 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>
16. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., et al. Interleukin-6 gene -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001; 21(9): 1458–63. <https://doi.org/10.1161/hq0901.094280>
17. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., Hawe E., Miller G.J. The interleukin-6 -174 G/C polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur. Heart J*. 2001; 22(24): 2243–52. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2678> <https://elibrary.ru/inqijt>

18. Cheng Z., Zhang C., Mi Y. IL-6 gene rs1800795 polymorphism and diabetes mellitus: a comprehensive analysis involving 42,150 participants from a meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022; 14(1): <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00851-8> <https://elibrary.ru/hxbhda>
19. Tiis R.P., Osipova L.P. Interleukin-6: it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Meditsinskaya genetika.* 2022; 21(1): 14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27> <https://elibrary.ru/wvcnmu> (in Russian)
20. Minushkina L.O., Chumakova O.S., Selezneva N.D., Evdokimova M.A., Osmolovskaya V.S., Blagodatskikh K.A., et al. Left ventricular hypertrophy development, associated with genetic polymorphism of inflammatory mediators. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2014; 19(10): 23–8. <https://elibrary.ru/stdmar> (in Russian)
21. 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>
22. Jin Y., Wang Q., Wang G., Zhang X., Yan B., Hu W. Common polymorphism in the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18(5): 330–40. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0404> <https://elibrary.ru/yelemt>
23. González-Castro T.B., Hernández-Díaz Y., Pérez-Hernández N., Tovilla-Zárate C.A., Juárez-Rojop I.E., López-Narvaez M.L., et al. Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects. *EXCLI J.* 2019; 18: 331–55. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1248> <https://elibrary.ru/nlgejp>
24. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Maximov V.N., Zenin S.A. The association of genotype and alleles 174G/C (rs1800795) frequency of IL6 gene with clinical data in patients with atrial fibrillation in combination with extra-cardiac pathology. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy.* 2019; 7(21): 12–9. <https://elibrary.ru/yradmn> (in Russian)
25. Starkova K.G., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Kazakova O.A., Mazunina A.A. Features of eNOS and HTR2A genetic polymorphism in the implementation of the production-induced cardiovascular pathology in workers at the underground mining enterprise. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2019; 59(11): 966–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-11-966-969> <https://elibrary.ru/zvzbes> (in Russian)
26. 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. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2016; 95(1): 45–8. <https://elibrary.ru/vosqrn> (in Russian)
27. 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. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2024; 103(7): 671–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-671-679> <https://elibrary.ru/nvszwn> (in Russian)
28. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Tolkacheva O.M. Analysis of correlation between the IL6 gene polymorphism (-174 G/C) and classic risk factors in patients with previous myocardial infarction. *Meditsinskaya immunologiya.* 2009; 11(6): 557–66. <https://elibrary.ru/kxcen> (in Russian)

Сведения об авторах

Казицкая Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Коротенко Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, зав. отд. функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: olgakorotenko@yandex.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

Information about the authors

Anastasiya S. Kazitskaya, PhD (Biology), leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, 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

Olga Yu. Korotenko, PhD (Medicine), head of the department for functional and ultrasound diagnostics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7158-4988> E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

Tatyana K. Yadykina, PhD (Biology), leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, 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