

УДК 613.6

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА

Кудояров Э.Р.¹, Каримов Д.О.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
г. Уфа, Россия

В статье приводится информация об актуальности прорывных направлений медицинской науки при исследовании полиморфных вариантов генов человека. Проанализированы возможности секвенирования генома при помощи микрочипов, оценена их потенциальная значимость в разработке профилактических мер для предупреждения заболеваемости и инвалидности среди работающего населения.

Ключевые слова: полногеномное ассоциативное исследование, микрочип, полиморфизм, медицина труда.

Для цитирования: Кудояров Э.Р.¹, Каримов Д.О.¹, Бакиров А.Б.^{1,2} ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:29-38

Для корреспонденции: Кудояров Эльдар Ренатович, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, г. Уфа, e-mail: ekudoyarov@gmail.com

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10304>

STUDIES ON POLYMORPHIC GENES VARIANTS IN OCCUPATIONAL HEALTH

Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.O.¹, Bakirov A.B.^{1,2}

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia

²FSBEI HE "Bashkir State Medical University"

The article provides information about the relevance of breakthrough areas of medical science in the study of polymorphic variants of human genes. The possibilities of genome sequencing using microchips are analyzed and their potential significance in the development of preventive measures to prevent morbidity and disability among the working population is evaluated.

Key words: genome-wide associative study, microchip, polymorphism, occupational medicine

For citation: Kudoyarov E.R.¹, Karimov D.O.¹, Bakirov A.B.^{1,2} STUDIES ON POLYMORPHIC GENES VARIANTS IN OCCUPATIONAL HEALTH. Occupational health and human ecology. 2020; 3:29-38

For correspondence: Eldar R. Kudoyarov, Junior Researcher, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Rospotrebnadzor, Ufa, e-mail: ekudoyarov@gmail.com

Funding: The study was not financially supported.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10304>

В соответствии со Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года [1, с. 33] среди направлений развития медицинской науки в ближайшем десятилетии в мире значительную долю займут генетические исследования. Среди прорывных направлений генетических исследований следует особенно отметить геномику, разработку технологий секвенирования ДНК, исследований регуляторных РНК, генную терапию, протеомику и постгеномные исследования, способы доставки лекарств, клеточные технологии, исследования стволовых клеток, перепрограммирование иммунной системы, фармакогенетику и персонализированную медицину. Достижение результатов в прорывных направлениях генетических исследований повысит эффективность борьбы с болезнями, качество и продолжительность активной жизни.

Генетические исследования в медицине труда

Генетические исследования в медицине труда взаимосвязаны с исследованиями в области медицинской генетики [2, 3]. В медицине труда особую важность имеет гигиеническая оценка условий труда, воздействующих на организм работника [4]. Сложность исследований связана с наличием широкого диапазона реакций у разных индивидов, работающих при сходных условиях труда. Поэтому принято выделять определенные диагностические признаки (маркеры), характеризующие вид и тяжесть повреждений организма [5, 6]. При генетических исследованиях рассматривают наличие или отсутствие полиморфных вариантов генов (полиморфизмы), которые могут как способствовать, так и противодействовать развитию патологии [5].

Ввиду того, что накопленные сведения по огромному числу полиморфизмов необходимо было сделать удобными для использования, были созданы соответствующие базы данных. В 2011 году ученые всего мира получили доступ к базе данных однонуклеотидных полиморфизмов Аxiom. Тогда она содержала информацию о более 5 млн однонуклеотидных полиморфизмов [7]. Как и предполагалось ранее, эти данные используют для создания новых генетических скрининговых схем и наборов для диагностики. С 2008 года развивается база данных GWAS Catalog по поисковым исследованиям ассоциаций полиморфных вариантов целого генома с фенотипом при патологиях.

Среди геномных маркеров выделяют генные полиморфизмы, представляющие собой замену одного или нескольких нуклеотидов в последовательности ДНК, а также полиморфизмы числа копий генов и тандемных повторов [8, 9]. Генные полиморфизмы представляют собой пример информативных геномных маркеров и широко применяются в ассоциативных исследованиях [9, 10]. Обнаружение и обоснование выбора геномного маркера, связанного с потенциальным развитием определенного заболевания, является сложной исследовательской задачей. Наличие замененного нуклеотида в генетической последовательности может привести к изменению структуры и функций белков и мРНК [8, 9].

Пятнадцать-двадцать лет назад не было обнаружено ассоциаций большинства выявленных генных полиморфизмов с патологическими процессами [10, 11]. База данных однонуклеотидных полиморфизмов человека dbSNP Национального центра биотехнологической информации (США) включает уже более 718 млн записей об однонуклеотидных полиморфизмах [12], но выявление высокоинформативных ассоциаций

требует развитие новых эпидемиологических подходов и инструментальных методов. Наиболее актуальным для исследования представляется поиск полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, регуляции клеточного цикла, апоптоза, транскрипции, репарации.

Методы молекулярной генетики являются базовыми для проведения генетических исследований в медицине труда [13]. Обнаруженная ассоциация полиморфизмов генов с определенными патологическими состояниями может помочь пациентам избежать развития патологии или остановить ее развитие до наступления необратимых процессов. Однако нельзя без дополнительных исследований утверждать, что полиморфизмы являются причиной болезни, так как в основном большинство профессиональных заболеваний носят многофакторный характер [13, 14, 15].

Профессиональные заболевания при одинаковых условиях труда и стаже развиваются у части работников [16, 17, 18]. Разные индивиды могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к поступающим в организм токсичным веществам. При этом генетические особенности индивидов могут быть фактором, предрасполагающим к развитию у чувствительных людей различных патологических изменений [19, 20]. Биотрансформация ксенобиотиков в организме человека в основном происходит с участием специальных ферментов в печени, которые также имеют полиморфные варианты нуклеотидной последовательности [16]. Поиск маркеров индивидуальной чувствительности у людей, работающих в условиях токсического воздействия, по-прежнему не теряет своей актуальности [14, 15, 16, 17, 18, 21, 22].

Концепция персонализированной медицины позволит на основе индивидуального генотипа пациента оптимизировать медицинскую помощь для уменьшения осложнений и улучшения исходов [3, 5, 6, 9]. Лекарственная терапия, основанная на фармакогенетике, является одним из приоритетных разделов персонализированной медицины, в котором будут учтены нежелательные реакции организма на лекарства [23]. Согласно статистическим данным, только в США побочные реакции на лекарства происходят у более чем 2 млн пациентов, приводя к 100 тысячам смертей ежегодно [21, 24].

Полногеномные ассоциативные исследования

Полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Associative Study, сокращенно GWAS) основаны на одновременном анализе сотен и тысяч генетических маркеров. Такой уровень исследований стал возможен благодаря развитию технологии генотипирования, обеспечиваемой высокой разрешающей способностью платформ, называемых микрочипами [25].

При исследовании методом GWAS не требуется выдвижение предварительных гипотез в поиске маркеров, что позволяет обнаруживать участие в том или ином процессе новых генов и новых патогенетических путей [25, 26]. В отличие от исследования сцепленных генов, микрочипы имеют высокую разрешающую способность и обнаруживают даже полиморфные варианты генов с умеренным эффектом [24, 25, 27].

В настоящее время фирмы Affymetrix и Illumina производят значительное число микрочипов для анализа GWAS. На последней версии микрочипа (Affymetrix Genome Wide Human SNP Array 6.0) возможен анализ более чем 906600 однонуклеотидных замен и 946000 вариаций числа генов [25]. Однако лидером в области производства технологии

секвенирования следующего поколения для анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов человека является компания Illumina (основана в 1998 г.) [27].

В последние 10 лет исследования полногеномных ассоциаций широко используют для открытия генетических основ распространенных сложных заболеваний, к которым относится и бронхиальная астма [28, 29]. До использования метода GWAS было много поисковых исследований генов-кандидатов, участвующих в патогенезе астмы [30, 31], но большинство положительных ассоциаций не нашли подтверждения при исследовании методом GWAS либо из-за различий в определении фенотипа астмы и происхождения факторов, повлиявших на пациентов (врожденные или средовые воздействия), либо из-за ложноположительных результатов или недостаточного размера выборки [31].

Определение максимальной безопасной дозы на производстве является практическим примером значимости понимания относительного вклада воздействий окружающей среды и последовательности генома [13]. Вклад полиморфных вариантов генов в риск возникновения производственно-обусловленных заболеваний является предметом широких исследований уже несколько десятилетий [13]. В 2005 году была опубликована статья о повышении частоты случаев неврастении у рабочих в Китае, сопровождавшихся изменениями в структуре печени, выявляемых ультразвуковыми методами исследования, при увеличении кумулятивной дозы воздействия винилхлорида [32]. Это открытие было значимым, поскольку обнаруженная концентрация на производстве была ниже установленного в Китае порогового значения. Также в этой статье указывается тот факт, что люди, у которых обнаружили полиморфизм *c1c2/c2c2* в гене CYP2E1, имели более высокий риск развития заболеваний печени (отношение шансов равно 3,29, $p < 0,01$). Однако по-прежнему сохраняются ментальные сложности в применении информации об обнаруженной восприимчивости к воздействию вредных производственных факторов в охране труда и здоровья [33]. В отличие от дозы вещества, воздействующей на работника, которую можно снизить или исключить полностью, если доказана ее вредность, унаследованные варианты генов не могут быть изменены и могут быть переданы последующим поколениям. Поэтому ученые развивают методы и способы для оценки целых систем, состоящих из десятков и сотен генов, и изучают их профили экспрессии по отношению к риску заболевания [2, 13, 34]. В новой стратегии исследователи используют полногеномное сканирование для поиска генов, участвующих в возникновении и/или развитии заболевания [35]. Такой способ позволяет исследователям определить полиморфизмы тысячи генов одновременно без рассмотрения механизмов их влияния [35].

Европейская группа по этике в науке и новых технологиях придерживается точки зрения, согласно которой врачи и специалисты по охране труда должны быть проинформированы об этических правилах использования генетических данных работника при медицинских осмотрах и мониторинге [36]. По официальному предложению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), результаты генетических тестов должны держаться в секрете от работодателей, агентов медицинских страховых компаний, школ и государственных учреждений, поскольку ни один человек не должен быть дискриминирован по характеристикам своего генома [36]. В предложенных руководящих принципах указывается, что недопустима недобросовестная дискриминация в сфере занятости, страхования или школьного образования на основе генетической информации.

До любого генетического тестирования должно быть получено добровольное информированное согласие. Генетическое консультирование должно предоставлять точную, полную и непредвзятую информацию. При консультировании должна поддерживаться конфиденциальность отдельных лиц и семей от необоснованных вторжений со стороны работодателей, страховщиков и школ [36].

Таким образом, информация о полиморфных вариантах генов работников в медицине труда является востребованной для разработки профилактических средств защиты здоровья работников на индивидуальном уровне и для их реализации требуется совместное участие работников, государственных служащих и работодателей. Сохранение здоровья квалифицированных работников будет способствовать экономическому развитию субъектов социальных отношений.

Список литературы:

1. Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. N 2580-р).
2. Rava M., Ahmed I., Kogevinas M., Le Moual N., Bouzigon E., Curjuric I., et al. Genes interacting with occupational exposures to low molecular weight agents and irritants on adult-onset asthma in three European studies. *Environ Health Perspect.* 2017 Feb;125(2):207-214. [DOI: 10.1289/EHP376].
3. Schulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Considerations for using genetic and epigenetic information in occupational health risk assessment and standard setting. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12(sup1): S69-81. [DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323]
4. Burgard S.A., Lin K.Y. Bad jobs, bad health? How work and working conditions contribute to health disparities. *Am. Behav. Sci.* 2013; 57(8):1105-27. [DOI: 10.1177/0002764213487347]
5. Težak Ž., Kondratovich M. V., Mansfield E. US FDA and personalized medicine: in vitro diagnostic regulatory perspective. *Per Med* 2010; 7(5):517-30. [DOI: 10.2217/pme.10.53]
6. McShane L.M., Altman D.G., Sauerbrei W., et al. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2005; 2(8):416-22. [DOI:10.1016/j.ejca.2005.03.032]
7. URL: http://www.affymetrix.com/support/technical/sample_data/axiom_db/axiomdb_data.affx (дата обращения: 26.08.2020)
8. Qi J., Chen Y., Copenhaver G.P., Ma H. Detection of genomic variations and DNA polymorphisms and impact on analysis of meiotic recombination and genetic mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111(27):10007-12. [DOI: 10.1073/pnas.1321897111]
9. Teama S. *Chapter 2. DNA polymorphisms: DNA-based molecular markers and their application in medicine.* In: Liu Y., editor. Genetic diversity and disease susceptibility / Ed. by. InTech; 2018. p. 25-40. [DOI: 10.5772/intechopen.79517]
10. Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Брусина Е.Б. Интегративные системы геномных маркеров риска развития различных заболеваний: инновационный подход к профилактике. *Медицина в Кузбассе.* 2013; 12(3):31-34.

11. Carta A., Pavanello S., Mastrangelo G., Fedeli U., Arici C., Porru S. Impact of occupational exposures and genetic polymorphisms on recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jul 24;15(8):1563. [DOI: 10.3390/ijerph15081563].
12. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606\[Organism:exp\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606[Organism:exp]) (дата обращения: 26.08.2020)
13. Sharp R.R., Marchant G.E., Grodsky J.A. *Genetics in the workplace; implications for occupational safety and health* [Internet]. National Institute for Occupational Safety and Health GWG, editor. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Genetics Working Group; (DHHS publication; no. (NIOSH) 2010-101). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2008. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5480> (дата обращения: 09.04.2019)
14. Кутлина Т.Г., Галимова Р.Р., Мухаммадиева Г.Ф., Зиятдинова М.М. Оценка риска развития токсических гепатитов на основе молекулярно-генетических маркеров. *Медицина труда и экология человека*. 2016; 3:61-64. URL: <http://uniimtech.ru/arh/2016/2016.3/10.pdf> (дата обращения: 15.10.2018)
15. Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А., Дедов И.И., Петинати Я.А. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами. *Вестник РАМН*. 2012; 7:39-43.
16. Кочетова (Макарова) О.В., Викторова Т.В., Каримова Л.К. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в формировании предрасположенности к токсическому гепатиту у рабочих производств гептила и этилбензола-стирола. *Экологическая генетика*. 2005; 3(1):3-10.
17. Кузьмина Л. П. Генетико-биохимические исследования в медицине труда. *Вестник РАМН*. 2001; 10:89-91.
18. Пай Г.В., Кузьмина Л.П., Ковчан О.В., Петрова Н.В., Спицын В.А. Генетические маркеры бронхолегочных заболеваний профессионального генеза на примере полиморфных генов глутатион-S-трансферазы М1 и цитохрома Р4501А1. *Медицинская генетика*. 2003; 2(5):223-226.
19. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е. *Геном человека и «гены предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика; 2000.
20. Гичев Ю.П. *Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (Печальный опыт России)*. Новосибирск: СО РАМН; 2002.
21. Майборода А.А. Генетический полиморфизм – теория и практика. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 8:125-9.
22. Ревазова Ю.А., Журков В.С. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека. *Вестник РАМН*. 2001; 10:77-80.
23. Hayes D.F., Markus H.S., Leslie R.D., et al. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Med*. 2014; 12(1):37. [DOI: 10.1186/1741-7015-12-37]

24. Meyers D.A., Bleecker E.R., Holloway J.W., et al. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet. Respir. Med.* 2014; 2(5):405-15. [DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70012-8]
25. Sanz-Lozano C.S., Garcia-Solaesa V., Davilla I., et al. *Chapter 1. Applications of molecular genetics to the study of asthma.* In: Isidoro-Garcia M., editor. *Molecular genetics of asthma.* Methods in Molecular Biology 2016; v. 1434. p. 1-13. [DOI: 10.1007/978-1-4939-3652-6_1]
26. Баранов В. С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и генетический паспорт. *Экологическая генетика* 2011; 9(3):3-14.
27. URL: <https://www.illumina.com/> (дата обращения: 10.04.2019)
28. Altshuler D., Daly M.J., Lander E.S. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008; 322:881-8. [DOI: 10.1126/science.1156409]
29. McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9:356-69. [DOI: 10.1038/nrg2344]
30. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 9:279-82. [DOI: 10.1016/j.gde.2009.05.001]
31. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2 Suppl): S81-94. [DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.071]
32. Zhu S.-M., Ren X.-F., Wan J.-X., et al. Evaluation in vinyl chloride monomer-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11:5821-27. [DOI: 10.3748/wjg.v11.i37.5821]
33. Schulte P.A. The contributions of genetics and genomics to occupational safety and health. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:717-9. [DOI: 10.1136/oem.2006.030619]
34. Подколотный Н.Л., Афонников Д.А., Васькин Ю.Ю., Брызгалов Л.О., Иванисенко В.А., Деменков П.С. и др. Программный комплекс SNP-MED для анализа влияния однонуклеотидных полиморфизмов на функцию генов, связанных с развитием социально значимых заболеваний. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2013; 17(4/1):577-88.
35. Vainio H. Genetics and occupational health and safety. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:721-2. [DOI: 10.1136/oem.2007.032953]
36. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Opinion N.18. Opinion on the ethical aspects of genetic testing in the workplace. European Commission; 2003. URL: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c008d9eb-740b-4f50-b593-58a6a95357ce/language-en/format-PDF/source-77404470> (дата обращения: 10.04.2019).

References:

1. Strategy of development of medical science in the Russian Federation until 2025 (N 2580-p is approved by the order of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012). (in Russian)
2. Rava M., Ahmed I., Kogevinas M., Le Moual N., Bouzigon E., Curjuric I., et al. Genes interacting with occupational exposures to low molecular weight agents and irritants on

- adult-onset asthma in three European studies. *Environ Health Perspect.* 2017 Feb;125(2):207-214. [DOI: 10.1289/EHP376].
3. Schulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Considerations for using genetic and epigenetic information in occupational health risk assessment and standard setting. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12(sup1): S69-81. [DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323]
 4. Burgard S.A., Lin K.Y. Bad jobs, bad health? How work and working conditions contribute to health disparities. *Am. Behav. Sci.* 2013; 57(8):1105-27. [DOI: 10.1177/0002764213487347]
 5. Težak Ž., Kondratovich M. V., Mansfield E. US FDA and personalized medicine: in vitro diagnostic regulatory perspective. *Per Med* 2010; 7(5):517-30. [DOI: 10.2217/pme.10.53]
 6. McShane L.M., Altman D.G., Sauerbrei W., et al. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2005; 2(8):416-22. [DOI:10.1016/j.ejca.2005.03.032]
 7. URL: http://www.affymetrix.com/support/technical/sample_data/axiom_db/axiomdb_data.affx [cited 2018 Sept 5]
 8. Qi J., Chen Y., Copenhaver G.P., Ma H. Detection of genomic variations and DNA polymorphisms and impact on analysis of meiotic recombination and genetic mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111(27):10007-12. [DOI: 10.1073/pnas.1321897111]
 9. Teama S. *Chapter 2. DNA polymorphisms: DNA-based molecular markers and their application in medicine.* In: Liu Y., editor. Genetic diversity and disease susceptibility / Ed. by. InTech; 2018. p. 25-40. [DOI: 10.5772/intechopen.79517]
 10. Kutihin A.G., Juzhalin A.E., Brusina E.B. Integrative system of genomic risk markers of diseases: A novel approach to prevention. *Medicine in Kuzbass* 2013; 12(3):31-34. (in Russian)
 11. Carta A., Pavanello S., Mastrangelo G., Fedeli U., Arici C., Porru S. Impact of occupational exposures and genetic polymorphisms on recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jul 24;15(8):1563. [DOI: 10.3390/ijerph15081563].
 12. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606\[Organism:exp\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=txid9606[Organism:exp]) [cited 2020 Aug 26]
 13. Sharp R.R., Marchant G.E., Grodsky J.A. *Genetics in the workplace; implications for occupational safety and health* [Internet]. National Institute for Occupational Safety and Health GWG, editor. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Genetics Working Group; (DHHS publication; no. (NIOSH) 2010-101). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2008. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5480> [cited 2019 Apr 9]
 14. Kutlina T.G., Galimova R.R., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Ziatdinova M.M. Risk assessment of toxic hepatitis based molecular genetic markers. *Occupational medicine and human ecology* 2016; 3:61-64. URL: <http://uniimtech.ru/arh/2016/2016.3/10.pdf> [cited 2018 Oct 18]. (in Russian)
 15. Izmerov N.F., Kuz'mina L.P., Koljaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Lazaashvili N.A., Dedov I.I., Petinati Ya.A. Polymorphism of genes of the system of biotransformation of

- xenobiotics in patients with occupational allergic dermatoses. *Vestnik of RAMS* 2012; 7:39-43. (in Russian)
16. Kochetova (Makarova) O.V., Viktorova T.V., Karimova L.K. Role of some genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes in formation of predisposition to a toxic hepatitis among workers exposed to of heptyle and ethylbenzene–styrene. *Ecological genetics* 2005; 3(1):3-10. (in Russian)
 17. Kuz'mina L. P. Genetic and biochemical studies in occupational medicine. *Vestnik of RAMS* 2001; 10:89-91. (in Russian)
 18. Paj G.V., Kuz'mina L.P., Kovchan O.V., Petrova N.V., Spicyn V.A. Genetic markers of bronchopulmonary diseases of professional Genesis on the example of polymorphic genes glutathione-S-transferase M1 and cytochrome p-4501A1. *Medical genetics* 2003; 2(5):223-226. (in Russian)
 19. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashhenko T.E. *The human genome and genes of predisposition. Introduction to predictive medicine*. SPb.: Intermedika; 2000. (in Russian)
 20. Gichev Ju.P. *Environmental pollution and human health (the sad experience of Russia)*. Novosibirsk: SB RAMS; 2002. (in Russian)
 21. Majboroda A.A. Genetic polymorphism – theory and practice. *Siberian Medical Journal* 2014; 8:125-9. (in Russian)
 22. Revazova Ju.A., Zhurkov V.S. Genetic approaches to safety assessment of human environment factors. *Vestnik of RAMS* 2001; 10:77-80. (in Russian)
 23. Hayes D.F., Markus H.S., Leslie R.D., et al. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Med.* 2014; 12(1):37. [DOI: 10.1186/1741-7015-12-37]
 24. Meyers D.A., Bleecker E.R., Holloway J.W., et al. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet. Respir. Med.* 2014; 2(5):405-15. [DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70012-8]
 25. Sanz-Lozano C.S., Garcia-Solaesa V., Davilla I., et al. *Chapter 1. Applications of molecular genetics to the study of asthma*. In: Isidoro-Garcia M., editor. *Molecular genetics of asthma*. Methods in Molecular Biology 2016; v. 1434. p. 1-13. [DOI: 10.1007/978-1-4939-3652-6_1]
 26. Baranov V. S. Gene polymorphism, ecogenetic diseases and predictive personalized medicine. *Ecological genetics* 2011; 9(3):3-14. (in Russian)
 27. URL: <https://emea.illumina.com/?langsel=/ru/> [cited 2020 Aug 10]
 28. Altshuler D., Daly M.J., Lander E.S. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008; 322:881-8. [DOI: 10.1126/science.1156409]
 29. McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9:356-69. [DOI: 10.1038/nrg2344]
 30. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 9:279-82. [DOI: 10.1016/j.gde.2009.05.001]
 31. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2 Suppl): S81-94. [DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.071]

32. Zhu S.-M., Ren X.-F., Wan J.-X., et al. Evaluation in vinyl chloride monomer-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11:5821-27. [DOI: 10.3748/wjg.v11.i37.5821]
33. Schulte P.A. The contributions of genetics and genomics to occupational safety and health. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:717-9. [DOI: 10.1136/oem.2006.030619]
34. Podkolodnyj N.L., Afonnikov D.A., Vas'kin Ju.Ju., Bryzgalov L.O., Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., i dr. The SNP-MED system for analysis of the effect of single-nucleotide polymorphisms on the function of genes associated with socially significant diseases. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii* 2013; 17(4/1):577-88. (in Russian)
35. Vainio H. Genetics and occupational health and safety. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64:721-2. [DOI: 10.1136/oem.2007.032953]
36. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Opinion N.18. Opinion on the ethical aspects of genetic testing in the workplace. European Commission; 2003. URL: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c008d9eb-740b-4f50-b593-58a6a95357ce/language-en/format-PDF/source-77404470> [cited 2019 Apr 10].

Поступила/Received: 26.08.2020

Принята в печать/Accepted: 31.08.2020