

**З.В. Лихобабин, К.Э. Райш, А.А. Арипова,
О.В. Булгакова, Г.С. Айнагулова, Р.И. Берсимбай***

*НИИ клеточной биологии и биотехнологии Евразийский национальный университет
имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан
Автор для корреспонденции: ribers@mail.ru

Молекулярные аспекты канцерогенеза, индуцированного асбестом

Аннотация. *Одной из ключевых проблем современного здравоохранения является профилактика и персонализированная медицина заболеваний, вызванных воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака все формы асбеста оказывают неблагоприятное воздействие на организм человека и могут индуцировать различные формы рака, о чем также свидетельствует включение асбеста в первую категорию списка канцерогенных веществ. На сегодняшний день Республика Казахстан входит в число крупнейших асбестодобывающих стран. Необходимо понимание ключевых механизмов канцерогенеза, опосредованного вдыханием асбестовой пыли, для эффективной диагностики онкологических асбест-индуцированных заболеваний на ранних стадиях развития. Данная статья освещает современные представления о генетических и молекулярных механизмах канцерогенеза, опосредованного воздействием хризотил-асбеста.*

Ключевые слова: *асбест, рак легкого, мезотелиома, канцерогенез, асбест-индуцированная мезотелиома.*

DOI: 10.32523/2616-7034-2021-137-4-6-21

Введение

Проблема безопасности производства и использования асбеста сегодня стала одной из глобальных и все чаще обсуждаемых в научном и медицинском сообществе во всем мире [1].

Асбест представляет собой сборную группу волокнистых минералов, включающую шесть разновидностей (амозит, хризотил, крокидолит, тремолит, актинолит и антофиллит), встречающихся в окружающей среде [2] и получивших широкое применение в промышленности [3].

Асбест входит в первую категорию канцерогенных веществ [4-6]. Однако не все типы волокон считаются на данный момент опасными для здоровья человека. Так, есть мнение о безопасности хризотил-асбеста при вдыхании его в умеренных дозах [7,8].

В наши дни особенным коммерческим спросом в строительной отрасли пользуется именно хризотил-асбест ввиду своей прочности, гибкости и жароустойчивости [2].

По статистическим данным более 40 тысяч человек, занятых в сфере асбестодобывающей промышленности, ежедневно подвергаются воздействию хризотил-асбеста [3]. Члены Роттердамской конвенции до сих не сошлись во мнениях относительно опасности именно хризотил-асбеста, и именно этот вид волокон до сих пор не был включен в Приложение III списка запрещенных и опасных для здоровья человека веществ [5], несмотря на призыв к этому научного сообщества и МАИР в частности [1,5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ближайшем будущем во всем мире будет насчитываться не менее 12,5 миллионов пациентов с заболеваниями,

опосредованными воздействием асбеста, и из них 1,25 миллиона больных онкологическими заболеваниями [8].

Интересным является одно из последних исследований немецких ученых, продемонстрировавших ассоциацию психических расстройств с воздействием асбеста [8].

Все больше ученых и организаций, работающих в области охраны здоровья человека, говорят о необходимости профилактических мероприятий и важности персонализированного подхода при лечении асбест-ассоциированных заболеваний [8].

Но подобный подход невозможен без понимания ключевых механизмов патогенеза асбест-индуцированных заболеваний.

Наша обзорная статья дает самые современные представления о генетических и молекулярных механизмах канцерогенеза, опосредованного воздействием хризотил-асбеста.

1. Заболевания, с которыми ассоциирован асбест

Как уже указывалось ранее, асбест является канцерогеном, входящим в первую категорию списка канцерогенных веществ. О его канцерогенных свойствах известно с начала двадцатого века. Однако по большей части сообщалось исключительно о плевральной мезотелиоме, вызванной воздействием асбеста [9]. На сегодняшний день стало понятно, что плевральная мезотелиома - это лишь одно из множества заболеваний, связанных с вдыханием асбестовой пыли [10].

Асбест-ассоциированные заболевания - это группа заболеваний, возникающих в результате вдыхания асбестовых волокон с их последующим отложением в легочной паренхиме, что провоцирует развитие воспалительных и фиброзных процессов в дыхательной системе. Их можно разделить на две систематические группы: злокачественные и незлокачественные заболевания, включающие широкий спектр заболеваний плевры, легких и бронхов [11].

В первую очередь воздействие асбеста может привести к асбестозу – хроническому фиброзу поражению легких [12,13].

Эпидемиологические исследования показывают, что воздействие асбеста также может индуцировать развитие интерстициальной пневмонии [14].

Кроме того, имеются результаты исследований, которые демонстрируют, что смертность от асбестоза определяется главным образом кумулятивным воздействием асбеста и даже в случае прекращения прямого контакта с асбестовой пылью риск смертности остается очень высоким [15].

В литературе имеются данные о синергическом эффекте курения и асбеста на риск развития рака легкого [16].

Многочисленными исследованиями было показано, что вдыхание асбеста может опосредовать злокачественную трансформацию не только в бронхолегочной системе, но и в желудочно-кишечном тракте, гортани, почках, печени, поджелудочной железе, яичниках, простате [17] и кровеносной системе [18,19].

Также в литературе описаны и более редкие случаи развития опухоли мозга вследствие метастазирования асбест-ассоциированной мезотелиомы [20,21].

Было показано, что асбест способен индуцировать процесс эпителиального перехода мезотелиальных клеток человека в мезенхимальные путем снижения эпителиальных маркеров E-кадгерина, β -катенина и окклюдина, что в свою очередь ассоциировано с развитием онкологических заболеваний и фиброзом [22].

Имеется и выраженный неблагоприятный эффект асбеста на иммунную систему человека. Так, Kumagai-Takei и др. показали, что воздействие хризотил-асбеста подавляло дифференцировку Т-лимфоцитов и было связано со снижением пролиферации CD8 + клеток [23]. Подобный эффект может быть напрямую связан со способностью асбеста провоцировать злокачественную трансформацию клеток.

Несмотря на то, что существуют известные факторы риска развития злокачественных

новообразований, связанных с асбестом, в настоящее время не существует эффективных средств определения, у каких пациентов, подвергшихся воздействию асбеста, разовьется злокачественное новообразование, а у каких - нет. Также не существует установленных стратегий скрининга для выявления злокачественных неоплазий, связанных с асбестом. Это могут объяснять различные биологические реакции человеческого организма на воздействие асбеста и как следствие различные механизмы, лежащие в основе канцерогенеза, опосредованного асбестом.

2. Влияние асбеста на уровне клетки

Весьма примечательно, что зачастую асбест ассоциирован с раком легкого и мезотелиомой, но при этом не связан с фибросаркомой. Данный факт объясняется тем, что мезотелиальные клетки и фибробласты по-разному восприимчивы к воздействию асбеста. Если в случае с фибробластами при воздействии разными дозами асбеста во всех случаях происходила остановка клеточной пролиферации, а в частности непосредственно переход из фазы G1 в S фазу, то в случае с мезотелиальными клетками увеличивалось число активных форм кислорода (АФК), но остановка клеточного деления не происходила. В основе подобных различий лежит механизм регуляции клеточного цикла [24].

Остановка клеточной пролиферации на стадии G1 происходит путем активации белка супрессора опухоли p53, который является транскрипционным фактором для гена *waf1*. Данный ген кодирует белок p21, ингибирующий циклинзависимую киназу 2 (Cdk2), которая необходима для перехода клетки в S фазу. В фибробластах при воздействии хризотил-асбестом повышалось количество данного белка, клеточный цикл останавливался, а сами фибробласты, как предполагается, погибали путем некроза, в то время как ввиду отсутствия активности p21 в мезотелиальных клетках пролиферация продолжалась [24].

3. Взаимодействие асбеста с генетическим материалом клетки

3.1 Двунитевые разрывы и производство АФК

При воздействии хризотил-асбестом на мезотелиальные клетки учеными было обнаружено значительное увеличение количества АФК и 8-оксогуанина [24]. В свою очередь АФК принимают участие в различных физиологических процессах в рамках нормы [25], однако их генерация в большом количестве приводит к хроническому воспалению, а также к гибели клетки и ее злокачественному перерождению [26].

За счет того, что хризотил-асбест имеет гидроксильную группу на своем внешнем слое, а также небольшое содержание каталитического железа, связанного с ним [27], он имеет способность к образованию ОН радикалов путем восстановления кислорода и посредством участия в реакции Фентона (Схема 1) [28].

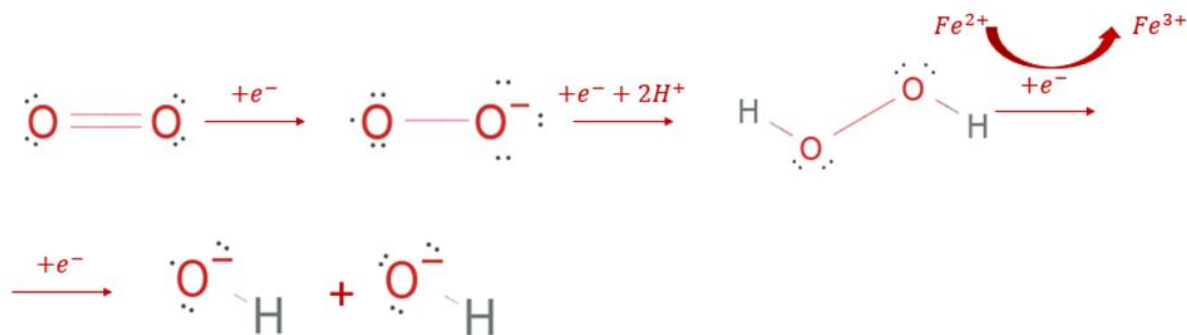


Схема 1. Химические реакции образования активных форм кислорода

В данной цепочке реакций образуется пероксид водорода, который в свою очередь реагируя с ионами железа по реакции Фентона, приводит к его окислению и образованию окисленных ионов железа (III) и свободного радикала ОН. Данный гидроксил-радикал обуславливает разрывы в структуре ДНК. Это также подтверждается тем, что вследствие

воздействия асбеста в ДНК обнаруживаются двунитевые разрывы, и, что примечательно, большее количество повреждений было отмечено при воздействии именно хризотил-асбестом по сравнению с амозитом или крокидолитом [28].

Защитным механизмом клетки от вредного воздействия АФК в данном случае являются антиоксиданты, такие как супероксиддисмутаза, чья роль заключается в превращении АФК в их неактивные формы, тем самым предотвращая их токсичное действие [25]. Однако непосредственное увеличение количества АФК и неспособность клетки справиться с их токсическим действием приводит к оксидативному стрессу, который в свою очередь не только увеличивает риск злокачественного перерождения клетки [29], но и способствует возникновению хронического воспаления [26].

3.2 Мутации, индуцированные асбестом

Образованные при взаимодействии с асбестом супероксиданионы, пероксид водорода и гидроксил-радикалы приводят к окислению нуклеотидных оснований главным образом с образованием 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8OHdG), который является причиной нуклеотидной трансверсии [26]. Вследствие этого в ДНК обнаруживаются различные полиморфизмы (Таблица 1). Так, например, количество трансверсий в гене *TP53* среди людей, которые подвергались воздействию асбеста, выше, чем среди тех, кто его действию не подвергался [30].

Наиболее часто при мезотелиоме наблюдается большое число мутаций в гене *VAP1*, кодирующем фермент, обладающий убиквитинильной активностью [31,32,33].

Полиморфизм в промоторной области гена, кодирующего фермент каталазу, которая образуется в ответ на формирование АФК, оказывает влияние на её активность. Так, особи, гомозиготные по аллели -262 С и гетерозиготы имели более высокий уровень активности каталазы по сравнению с генотипом -262 ТТ. Само исследование Franko и др. показало корреляцию между генотипом -262 ТТ и действием асбеста. Как и полиморфизм САТ -262 С>Т, генотип -9Ala/Ala в гене *SOD2*, кодирующем супероксиддисмутаза, был ассоциирован с более высокими рисками возникновения асбестоза [34].

Повышенный уровень цитокина, трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-β1), также был ассоциирован с асбестозом. Данный белок контролирует рост и пролиферацию клетки, а также является супрессором опухоли. Две однонуклеотидные замены в данном гене +869 СТГ> ССГ и +915 СGG> ССГ приводят к изменениям в 10 и 25 кодоне, из-за чего происходит замена в аминокислотной последовательности лейцина на пролин и аргенина на пролин соответственно. Helmig и др. показали, что лица, имеющие, по меньшей мере, в одной аллели пролин, имеют более высокие шансы развития фиброза легкого [35]. Аналогичная взаимосвязь была установлена и между полиморфизмом -308 G>A в гене, кодирующем провоспалительный цитокин- фактор некроза опухоли [36].

Также полиморфизмы, обнаруженные в генах интерлейкинов 6 и 10, ассоциированы с повышенным риском возникновения злокачественных опухолей. Особи, имеющие в своем генотипе полиморфизм -174 С в гене *IL-6*, имели более высокую предрасположенность к развитию таких заболеваний, как фиброз и рак легкого, чего не было отмечено для носителей А-аллели -1084 в гене *IL-10*. В то же время оба полиморфизма связаны с возникновением мезотелиомы [37].

Возникновение плевральных бляшек также имеет ассоциацию с одним из полиморфизмов. В результате трансверсии в гене, кодирующем белок, содержащий домен рекрутирования каспаз 8 (CARD8), возникает замена аденина на тимин в 10 кодоне, что приводит к появлению стоп-кодона вместо аминокислоты цистеина. Таким образом люди, имеющие в своем генотипе тимин, более подвержены образованию плевральных бляшек, чем не имеющие его [38].

Примечательным также является полная утрата гена глутатион S-трансферазы (*GSTM1*), вовлеченной в процессы детоксикации ксенобиотиков. Некоторые исследования указывают на

связь *GSTM1*-null генотипа с повышенным риском заболеваний, индуцированных асбестом [39], в то время как другими исследователями данная корреляция не была обнаружена [40].

Таблица 1

Полиморфизмы, ассоциированные с воздействием асбеста

№	Ген	Полиморфизм	Заболевания	Источник
1	<i>CAT</i>	-262 C>T	Асбестоз	[40]
2	<i>TGF-β1</i>	+869 CTG> CCG	Асбестоз, фиброз легкого	[35]
3	<i>TGF-β1</i>	+915 CGG> CCG	Фиброз легкого	[35]
4	<i>TNF-α</i>	-238 G>A	Фиброз легкого	[36]
5	<i>TNF-α</i>	-308 G>A	Фиброз легкого	[36]
6	<i>IL-6</i>	-174G>C	Фиброз и рак легкого	[37]
7	<i>IL-10</i>	-1082G>A	Мезотелиома	[37]
8	<i>CARD8</i>	rs2043211 A>T	Плевральные бляшки	[38]
9	<i>NLRP3</i>	rs35829419	Интерстициальный фиброз легких	[38]
10	<i>GSTM 1</i>	Делеция гена	Мезотелиома	[39]
11	<i>SOD2</i>	-9Ala/Ala	Асбестоз	[34]
12	<i>CEP350</i>	rs2501618 T>C	Мезотелиома	[41]
13	<i>HO-1</i>	16-38 (GT) _n	Мезотелиома	[42]

4 Эпигенетическое влияние асбеста

4.1 Влияние на профиль метилирования ДНК

При воздействии хризотил-асбестом зачастую обнаруживается также и его влияние на метилирование ДНК. Примечательно то, что ни один из видов асбеста не оказывает влияние на глобальное метилирование и гиперметилирование ДНК [43]. В данном случае уровень метилирования снижается в зависимости от типа асбестового волокна и применяемой дозы. При этом при взаимодействии хризотилом профиль метилирования меняется лишь в промоторных областях по сравнению с амозитом и крокидолитом [28,43].

Учеными было обнаружено гипометилирование в промоторах 849 генов, из которых 545 генов могут быть гипометилированы при воздействии не только хризотила, но и других видов асбеста. Однако, хоть уровень метилирования в промоторах при воздействии хризотила и меньше по сравнению с контролем, но тем не менее уменьшение не такое значительное, как при воздействии амозитом и крокидолитом [28].

Можно отметить также отдельное влияние на некоторые гены, участвующие в регуляции клеточного цикла. Хризотил снижает метилирование сайта CpG # 6 и общие средние уровни

сайтов CpG в гене *ATM*, участвующего в ДНК-репарации и активации контрольных точек клеточного цикла, по сравнению с контролем [43]. Помимо этого, хризотил оказывает влияние на метилирование промотора гена *NF-κBID*, который участвует в регуляции NF-κB сигнального пути [28], вовлеченного в процесс воспаления [44].

Гипометилирование также было обнаружено и для гена тиреоидной пероксидазы (*TPO*), которая вовлечена в окислительные процессы в клетке. Увеличение экспрессии данного гена было зафиксировано при некоторых опухолевых заболеваниях легкого [45].

Вместе с тем гипометилирование является значительно более сложной задачей, чем гиперметилирование ДНК. Данная проблема заключается в том, что при детекции сигнал фиксируется исключительно при наличии гиперметилирования, а его отсутствие может означать не только то, что ДНК гипометилирована, но и является следствием отсутствия изучаемого гена. Поэтому изучение гипометилирования требует дополнительных исследований [45].

4.2 Асбест и микроРНК

В патогенезе различных опухолевых заболеваний важную роль играет уровень экспрессии микроРНК. Их роль заключается в регуляции различных клеточных процессов, таких как контроль пролиферации клетки и клеточного цикла [46]. В основе данного механизма лежит посттрансляционная регуляция целевого гена путем связывания с 3' UTR областью матричной РНК [47].

При заболеваниях, индуцированных асбестом, наблюдается два вида действия: подавление экспрессии или её увеличение, что может иметь непосредственное значение в диагностике данных заболеваний.

Так, при раке легкого уровень экспрессии таких микроРНК, как miR-374a, miR-24-1, let-7d, let-7e, miR-199b-5p, miR-331-3p, miR-96, растет, в то время как miR-939, miR-671-5p, miR-605, miR-1224-5p и miR-202 подавляется [47]. Аналогичная тенденция была обнаружена и в ассоциации со злокачественной мезотелиомой: экспрессия miR-132-3p, miR-126-3p и miR-103a-3p также подавляется [48].

Важную онкосупрессорную роль играет miR-126. Данная микро-РНК принимает участие в ингибировании ангиогенеза посредством связывания с матричной РНК гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*). Низкий уровень miR-126 в плазме крови был обнаружен при злокачественной мезотелиоме [46,49], в то время как при раке легкого в сыворотке крови наблюдается ее повышенная экспрессия [47,50].

Помимо онкосупрессорной роли микроРНК также могут проявлять свою активность в качестве онкогенов [47, 49, 51].

Так, наиболее тяжелое течение мезотелиомы ассоциировано с повышенным уровнем экспрессии miR-31, чьим целевым геном является *VAP1*, мутации в котором наиболее часто обнаруживаются при злокачественной мезотелиоме [31]. Посредством связывания *VAP1*, чья ролью является подавление пролиферации клетки и индукция апоптоза, miR-31 опосредует свою онкогенную функцию. Данная негативная корреляция между *VAP1* и miR-31 была продемонстрирована на линии клеток рака легкого [51].

Также одним из недавно обнаруженных предполагаемых биомаркеров для ранней диагностики мезотелиомы является онкосупрессорная микроРНК miR-486, уровень экспрессии которой значительно понижен при воздействии асбеста. Низкий уровень её экспрессии также был зафиксирован и при асбестозе [46].

Недавние исследования на клеточной линии бронхиального эпителия BEAS-2B продемонстрировали асбест-опосредованную активацию пролиферативного сигнального пути EGFR и увеличение экспрессии miR-222 [52].

В данном исследовании также было показано, что асбест-ассоциированная экспрессия miR-126 приводила к ремоделингу хроматина и, как следствие, к злокачественной трансформации клеток [52].

Таким образом, пространственная организация хроматина может играть существенную роль в канцерогенезе, опосредованном воздействием асбеста.

4.3 Гистоны

Ключевую роль в пространственной организации хроматина играют белки-гистоны [53].

ДНК внутри клеток упакована в виде хроматина, динамической структуры, состоящей из нуклеосом как основных строительных блоков. Гистоны являются центральным компонентом нуклеосомной субъединицы, образуя октамер, содержащий четыре основных гистоновых белка (H3, H4, H2A, H2B), вокруг которых обернут сегмент ДНК из 147 пар оснований. Гистоны подвергаются обширным ковалентным посттрансляционным модификациям, которые могут управлять состоянием хроматина [53].

Известны три пути модификации гистонов: ацетилирование, метилирование, убиквитинирование и обратные данным процессы. За счет ацетилирования заряд гистоновых белков становится более отрицательным, вследствие чего происходит их отхождение от ДНК. Данный механизм опосредован каталитической активностью гистонацетилтрансферазы, что приводит к ацетилированию лизина гистонов. В основе процесса метилирования же лежит действие гистон-лизинметилтрансферазы [31].

Инактивация гена гистон-лизин-N-метилтрансферазы *SETDB1*, которая участвует в метилировании гистона H3K9, провоцировала повышенную транскрипционную активность при опухолевых заболеваниях [42]. Мутации в гене *SETD2*, который кодирует фермент, обуславливающий метилирование H3K36, также наиболее часто ассоциированы с возникновением мезотелиомы [31].

Присоединение убиквитина осуществляется путем корреляционного действия Ub-активирующих (E1), Ub-конъюгирующих (E2) и Ub-лигирующих (E3) ферментов, а его удаление опосредованно действием группы деубиквитинирующих ферментов [31]. Один из таких ферментов кодируется геном *VAR1*, большое количество мутаций в котором наблюдается в более чем 50% случаев злокачественной мезотелиомы [31,32,33].

Заключение

Таким образом, воздействие асбестовых волокон на клетки человека и млекопитающих может быть весьма разноплановым и включать в себя как генетические (мутации) так и эпигенетические (метилирование ДНК, микроРНК, химические модификации гистонов) изменения.

Учитывая, что асбест может провоцировать развитие достаточно широкого спектра заболеваний, включая и онкологические заболевания, необходимо разработать профилактические меры по устранению негативного воздействия асбеста на организм человека.

Заболевания, индуцированные асбестом, имеют латентный период равный более чем 30 годам, что усложняет их диагностику на ранних стадиях. Тем не менее, на данный момент проводится множество исследований, которые выделяют перспективу использования некоторых биомаркеров, таких как эпигенетические изменения в геноме, для возможности диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях развития [54].

В связи с этим необходимо дальнейшее исследование генетических и эпигенетических изменений, вызванных асбестом. Подобные исследования будут иметь очень большой экономический эффект, так как асбест может являться причиной развития рака легкого, заболевания, которое очень трудно диагностируется на ранних стадиях развития, приводит к инвалидизации и характеризуется очень высокой смертностью. Проведение скрининговых мероприятий среди населения, подверженного воздействию асбеста, позволит выявить группу риска развития асбест-индуцированного рака легкого и предпринять профилактические меры с целью предотвращения данного заболевания у указанных лиц.

Финансирование: Работа финансировалась Министерством образования и науки Республики Казахстан (номер гранта AP09259700).

Список литературы

1. Van Zandwijk N., Reid G., Frank A.L. Asbestos-related cancers: the 'Hidden Killer' remains a global threat // *Expert Rev Anticancer Ther.* -2020. -Vol. 4(20), -p. 271-278. DOI: 10.1080/14737140.2020.1745067.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Statement for Asbestos September 2001. -2017.
3. Производство и товарооборот товарной позиции жи ТНВЭД ТС 2524 «Асбест» (далее – хризотилловый асбест) на рынке ЕАЭС за первое полугодие 2020 года.
4. Bernstein D.M. The health risk of chrysotile asbestos // *Curr Opin Pulm Med.* -2014. -vol. 4(20). -P. 366-70. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000064.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts // *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* -2012. -Vol. 100(Pt C). -P.11-465.
6. Jadhav A.V., Gawde N.C. Current Asbestos Exposure and Future Need for Palliative Care in India // *Indian J. Palliat Care.* -2019. -Vol. 4(25). -P. 587-591. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_51_19.
7. Lang J., Felten M.K., Kraus T. Are the knowledge of non-malignant asbestos-related diseases and lung function impairment differentially associated with psychological well-being? A cross-sectional study in formerly asbestos-exposed workers in Germany // *BMJ Open.* -2019. -Vol. 9(10). -P. e030094. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030094.
8. Ferrer J., Granados G., Hernández S., Cruz M.J., Sampol J., Álvarez Simón D., Ramada J.M. Validation of an Asbestos Exposure Questionnaire (QEAS-7) for Clinical Practice // *Int J Environ Res Public Health.* -2020. -Vol. 17(24). -P.9167. DOI: 10.3390/ijerph17249167.
9. Mc Cormack V., Peto J., Byrnes G., Straif K., Boffeta P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality // *Br J Can.* -2012. -Vol. 106. -P. 575–584. DOI: 10.1038/bjc.2011.563.
10. Alastair J. Moore, Robert J. Parker, John Wiggins, Malignant mesothelioma // *Orphanet J Rare Dis.* -2008. -vol. 3. -P. 34. DOI: 10.1186/1750-1172-3-34.
11. Mário Terra Filho, Jefferson Benedito Pires de Freitas, Luiz Eduardo Nery, Asbestos-related diseases // *J Bras Pneumol.* -2006. -Vol. 2. -P.48-53. DOI: 10.1590/s1806-37132006000800009.
12. Henrik Wolff, Tapio Vehmas, Panu Oksa, Jorma Rantanen, Harri Vainio, Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations // *Scand J Work Environ Health.* -2015. -Vol. 1(41). -P. 5-15. DOI: 10.5271/sjweh.3462.
13. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am J Respir Crit Care Med.* -2013. -Vol. 6(188). -P. 733–48. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
14. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management // *Am J Respir Crit Care Med.* -2011. -Vol. 183. -P. 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
15. Darnton A., Hodgson J., Benson P., Coggon D. Mortality from asbestosis and mesothelioma in Britain by birth cohort // *Occup Med (Lond).* -2012. -Vol. 7(62). -P. 549-52. DOI: 10.1093/occmed/kqs119.
16. Klebe S., Leigh J., Henderson D.W., Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update // *Int J Environ Res Public Health.* -2019. -Vol. 17(1). -P. 258. DOI: 10.3390/ijerph17010258.
17. Dutheil F., Zaragoza-Civale L., Pereira B., Mermillod M., Baker J.S., Schmidt J., Moustafa F.,

Navel V. Prostate Cancer and Asbestos: A Systematic Review and Meta-Analysis // Perm J. -2020. -Vol. 24. -P. 19.086. DOI: 10.7812/TPP/19.086.

18. Frederic Dutheil, Laetitia Zaragoza-Civale, Bruno Pereira, Martial Mermillod, Julien S Baker, Jeannot Schmidt, Fares Moustafa, Valentin Navel, Prostate Cancer and Asbestos: A Systematic Review and Meta-Analysis // Perm J. -2020. -Vol. 24. -P. 19.086. DOI: 10.7812/TPP/19.086.

19. Chris C.Y. Pang, Kevin Phan, Md Nazmul Karim, Afsana Afroz, Matthew Winter, Deborah C Glass, Occupational Asbestos Exposure and Kidney Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies, Ann Work Expo Health. -2021. -Vol. 3(65). -P. 255-265. doi: 10.1093/annweh/wxaa114.

20. El Molla M., Gragnaniello C., Al-Khawaja D., Chiribao-Negri C., Eftekhar B. Cerebral metastasis from malignant pleural mesothelioma // J Surg Case Rep. -2013. -Vol. 9. -P. rjt087. DOI: 10.1093/jscr/rjt087.

21. Dalwadi V.D., Sheikhi L.E., Braun K.L., Quist K.D., Prayson R.A. Metastatic Mesothelioma to the Brain: A Potential Differential Diagnostic Challenge // J Neurol Neurol Sci Disord. -2017. -Vol. 1(3). -P. 025-027.

22. Stefano Turini, Loredana Bergandi, Elena Gazzano, Mauro Prato, Elisabetta Aldieri, Epithelial to Mesenchymal Transition in Human Mesothelial Cells Exposed to Asbestos Fibers: Role of TGF- β as Mediator of Malignant Mesothelioma Development or Metastasis via EMT Event // nt J Mol Sci. -2019. -Vol. 20(1). -P. 150. DOI: 10.3390/ijms20010150.

23. Kumagai-Takei N., Nishimura Y., Maeda M., Hayashi H., Matsuzaki H., Lee S., Yoshitome K., Ito T., Otsuki T. Effect of asbestos exposure on differentiation and function of cytotoxic T lymphocytes // Environ Health Prev Med. -2020. -Vol. 1(25). -P. 59. DOI: 10.1186/s12199-020-00900-6.

24. Kopnin P.B., Kravchenko I.V., Furalyov V.A., Pylev L.N., Kopnin B.P. Cell type-specific effects of asbestos on intracellular ROS levels, DNA oxidation and G1 cell cycle checkpoint // Oncogene. -2004. -Vol. 23(54). -P. 8834-40. DOI: 10.1038/sj.onc.1208108.

25. Ďuračková Z. Some current insights into oxidative stress // Physiol Res. -2009. -Vol. 59(4). -p. 459-469. DOI: 10.33549/physiolres.931844.

26. Benedetti S., Nuvoli B., Catalani S., Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma // Oncotarget. -2015. -Vol. 6(19). -P. 16848-65. DOI: 10.18632/oncotarget.4253.

27. Lorenzini E., Ciarrocchi A., Torricelli F. Molecular Fingerprints of Malignant Pleural Mesothelioma: Not Just a Matter of Genetic Alterations // J Clin Med. -2021. -Vol. 10(11). -P. 2470. DOI: 10.3390/jcm10112470.

28. Öner D., Ghosh M., Moisse M., Duca R.C., Coorens R., Vanoirbeek J.A.J., Lambrechts D., Godderis L., Hoet P.H.M. Global and gene-specific DNA methylation effects of different asbestos fibres on human bronchial epithelial cells // Environ Int. -2018. -Vol. 115. -P. 301-311. DOI: 10.1016/j.envint.2018.03.031.

29. Digifico E., Balinzo S., Belgiovine C. The Dark Side of the Force: When the Immune System Is the Fuel of Tumor Onset // Int J Mol Sci. -2021. -Vol. 22(3). -P.1224. DOI: 10.3390/ijms22031224.

30. Andujar P., Paire J.C., Renier A., Descatha A., Hysi I., Abd-Alsamad I., Billon-Galland M.A., Blons H., Clin B., Danel C., Debrosse D., Galateau-Sallé F., Housset B., Laurent-Puig P., Le Pimpec-Barthes F., Letourneux M., Monnet I., Régnard J.F., Validire P., Zucman-Rossi J., Jaurand M.C., Jean D. Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma // Mutagenesis. -2013. -Vol. 3(28). -P. 323-31. DOI: 10.1093/mutage/get008.

31. Yoshikawa Y., Kuribayashi K., Minami T., Ohmuraya M., Kijima T. Epigenetic Alterations and Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitors-Current Standards and Future Perspectives in Malignant Pleural Mesothelioma Treatment // Front Oncol. -2020. -Vol. 10. -P. 554-570. DOI: 10.3389/fonc.2020.554570.

32. Hmeljak J., Sanchez-Vega F., Hoadley K.A., Shih J., Stewart C., Heiman D., Tarpey P.,

Danilova L., Drill E., Gibb E.A., Bowlby R., Kanchi R., Osmanbeyoglu H.U., Sekido Y., Takeshita J., Newton Y., Graim K., Gupta M., Gay C.M., Diao L., Gibbs D.L., Thorsson V., Iype L., Kantheti H., Severson D.T., Ravegnini G., Desmeules P., Jungbluth A.A., Travis W.D., Dacic S., Chirieac L.R., Galateau-Sallé F., Fujimoto J., Husain A.N., Silveira H.C., Rusch V.W., Rintoul R.C., Pass H., Kindler H., Zauderer M.G., Kwiatkowski D.J., Bueno R., Tsao A.S., Creaney J., Lichtenberg T., Leraas K., Bowen J.; TCGA Research Network, Felau I., Zenklusen J.C., Akbani R., Cherniack A.D., Byers L.A., Noble M.S., Fletcher J.A., Robertson A.G., Shen R., Aburatani H., Robinson B.W., Campbell P., Ladanyi M. Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma // *Cancer Discov.* -2018. -Vol. 8(12). -P. 1548-1565. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0804.

33. Nasu M., Emi M., Pastorino S., Tanji M., Powers A., Luk H., Baumann F., Zhang Y.A., Gazdar A., Kanodia S., Tiirikainen M., Flores E., Gaudino G., Becich M.J., Pass H.I., Yang H., Carbone M. High Incidence of Somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma // *J Thorac Oncol.* -2015. -Vol. 4(10). -P. 565-76. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000471.

34. Franko A., Dodic-Fikfak M., Arnerić N., Dolzan V. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis // *J Biomed Biotechnol.* -2009. -Vol. 49. -P. 30-83. DOI: 10.1155/2009/493083.

35. Helmig S., Belwe A., Schneider J. Association of transforming growth factor beta1 gene polymorphisms and asbestos-induced fibrosis and tumors // *J Investig Med.* -2009. -Vol. 5(57). -P. 655-61. DOI: 10.2310/JIM.0b013e3181a4f32a.

36. Helmig S., Aliahmadi N., Schneider J. Tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms in asbestos-induced diseases // *Biomarkers.* -2010. -Vol. 5(15). -P. 400-9. DOI: 10.3109/1354750X.2010.481365.

37. Helmig S., Grossmann M., Wübbeling J., Schneider J. Interleukin gene polymorphisms in pneumoconiosis // *Int J Mol Med.* -2012. -Vol. 2(30). -P. 401-8. DOI: 10.3892/ijmm.2012.996.

38. Franko A., Goricar K., Kovac V., Dodic-Fikfak M., Dolzan V. NLRP3 and CARD8 polymorphisms influence risk for asbestos-related diseases // *J Med Biochem.* -2020. -Vol. 1(39). -P. 91-99. DOI: 10.2478/jomb-2019-0025.

39. Panou V., Røe O.D. Inherited Genetic Mutations and Polymorphisms in Malignant Mesothelioma: A Comprehensive Review // *Int J Mol Sci.* -2020. -Vol. 12(21). -P. 4327. DOI: 10.3390/ijms21124327.

40. Franko A., Dolžan V., Arnerić N., Dodič-Fikfak M. The influence of gene-gene and gene-environment interactions on the risk of asbestosis // *Biomed Res Int.* -2013. -405743. DOI: 10.1155/2013/405743.

41. Tunesi S., Ferrante D., Mirabelli D., Andorno S., Betti M., Fiorito G., Guarrera S., Casalone E., Neri M., Ugolini D., Bonassi S., Matullo G., Dianzani I., Magnani C. Gene-asbestos interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility // *Carcinogenesis.* -2015. -Vol. 10(36). -P. 1129-35. DOI: 10.1093/carcin/bgv097.

42. Murakami A., Fujimori Y., Yoshikawa Y., Yamada S., Tamura K., Hirayama N., Terada T., Kuribayashi K., Tabata C., Fukuoka K., Tamaoki T., Nakano T. Heme oxygenase-1 promoter polymorphism is associated with risk of malignant mesothelioma // *Lung.* -2012. -Vol. 3(190). -P. 333-7. DOI: 10.1007/s00408-012-9371-2.

43. Emerce E., Ghosh M., Öner D., Duca R.C., Vanoirbeek J., Bekaert B., Hoet PHM, Godderis L. Carbon Nanotube- and Asbestos-Induced DNA and RNA Methylation Changes in Bronchial Epithelial Cells // *Chem Res Toxicol.* -2019. -Vol. 5(32). -P. 850-860. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.8b00406.

44. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation // *Signal Transduct Target Ther.* -2017. -Vol. 2. -P. 17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.

45. Cheng Y.Y., Rath E.M., Linton A., Yuen M.L., Takahashi K., Lee K. The Current Understanding

Of Asbestos-Induced Epigenetic Changes Associated With Lung Cancer // Lung Cancer (Auckl). -2020. -Vol. 11. -P. 1-11. DOI: 10.2147/LCTT.S186843.

46. Mozzoni P., Ampollini L., Goldoni M., Alinovi R., Tiseo M., Gnetti L., Carbone P., Rusca M., Mutti A., Percesepe A., Corradi M. MicroRNA Expression in Malignant Pleural Mesothelioma and Asbestosis: A Pilot Study // Dis Markers. -2017. -9645940. DOI: 10.1155/2017/9645940.

47. Bersimbaev R., Bulgakova O., Aripova A., Kussainova A., Ilderbayev O. Role of microRNAs in Lung Carcinogenesis Induced by Asbestos // J Pers Med. -2021. -Vol. 2(11). -P. 97. DOI: 10.3390/jpm11020097.

48. Weber D.G., Brik A., Casjens S., Burek K., Lehnert M., Pesch B., Taeger D., Brüning T., Johnen G. MoMar study group. Are circulating microRNAs suitable for the early detection of malignant mesothelioma? // Results from a nested case-control study. BMC Res Notes. -2019. -Vol. 1(12). -P. 77. DOI: 10.1186/s13104-019-4113-7.

49. Tomasetti M., Gaetani S., Monaco F., Neuzil J., Santarelli L. Epigenetic Regulation of miRNA Expression in Malignant Mesothelioma: miRNAs as Biomarkers of Early Diagnosis and Therapy // Front Oncol. -2019. -Vol. 9. -P. 1293. DOI: 10.3389/fonc.2019.01293.

50. Santarelli L., Gaetani S., Monaco F., Bracci M., Valentino M., Amati M., Rubini C., Sabbatini A., Pasquini E., Zanotta N., Comar M., Neuzil J., Tomasetti M., Bovenzi M. Four-miRNA Signature to Identify Asbestos-Related Lung Malignancies // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. -2019. 1(28). -P. 119-126. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0453.

51. Yu M., Liang H., Fu Z., Wang X., Liao Z., Zhou Y., Liu Y., Wang Y., Hong Y., Zhou X., Yan X., Yu M., Ma M., Zhang W., Guo B., Zhang J., Zen K., Zhang C.Y., Wang T., Zhang Q., Chen X. BAP1 suppresses lung cancer progression and is inhibited by miR-31 // Oncotarget. -2016. -Vol. 7(12). -P. 13742-53. DOI: 10.18632/oncotarget.7328.

52. Gaetani S., Monaco F., Alessandrini F., Tagliabracci A., Sabbatini A., Bracci M., Valentino M., Neuzil J., Amati M., Santarelli L., Tomasetti M. Mechanism of miR-222 and miR-126 regulation and its role in asbestos-induced malignancy // Int J Biochem Cell Biol. -2020. -121,105700. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105700.

53. Zhang Y., Sun Z., Jia J., Du T., Zhang N., Tang Y., Fang Y., Fang D. Overview of Histone Modification // Adv Exp Med Biol. -2021. -Vol. 1283. -P. 1-16. DOI: 10.1007/978-981-15-8104-5_1.

54. Stayner L., Welch L.S., Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases // Annu Rev Public Health. -2013. -Vol. 34. -P. 205-16. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031811-124704.

**З.В. Лихобабин, К.Е. Райш, А.А. Арипова, О.В. Булгакова,
Ғ.С. Айнагулова, Р.І. Берсімбаи**

*Клеткалық биология және биотехнология ғылыми-зерттеу институты, Л.Н.Гумилев атындағы
Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан*

Асбест индуцирленген канцерогенездің молекулалық аспектілері

Аңдатпа. Қазіргі заманғы денсаулық сақтаудың негізгі мәселелерінің бірі қоршаған ортаның қолайсыз факторларының әсерінен туындаған аурулардың алдын-алу және жекеленген медицина болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы мен қатерлі ісік ауруын зерттеу жөніндегі халықаралық агенттіктің мәліметтері бойынша асбесттің барлық түрлері адам ағзасына жағымсыз әсер етеді және қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерін қоздыруы мүмкін, бұл асбестті канцерогенді заттар тізімінің бірінші санатына қосудан байқалады. Бүгінгі таңда Қазақстан Республикасы ірі асбест өндіруші елдердің қатарына кіреді. Асбест шаңын жұту арқылы канцерогенездің негізгі механизмдерін, яғни асбест индуцирленген онкологиялық

аурулар дамуының ерте кезеңдерін диагностикалау үшін түсіну қажет. Бұл мақалада хризотил асбестінің әсерінен пайда болатын канцерогенездің генетикалық және молекулалық механизмдері туралы қазіргі заманғы тұжырымдамалармен қамтылған және қосылыстың адам денсаулығына қауіптілігін растайды.

Түйін сөздер: асбест, өкпе қатерлі ісігі, мезотелиома, канцерогенез, асбест индуцирленген мезотелиома.

**Z.V. Likhobabin, K.E. Raish, A.A. Aripova, O.V. Bulgakova,
G.S. Ainagulova, R.I. Bersimbay**

*Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University,
Nur-Sultan, Kazakhstan*

The molecular aspects of asbestos-induced carcinogenesis

Abstract. One of the key problems of modern healthcare is the prevention and personalized medicine of diseases caused by exposure to adverse environmental factors. According to the World Health Organization and the International Agency for Research on Cancer, all forms of asbestos have adverse effects on the human body and can induce various forms of cancer. It has been evidenced by the inclusion of asbestos in the first category of the list of carcinogens. Today the Republic of Kazakhstan is one of the largest asbestos-producing countries. An understanding of the key mechanisms of carcinogenesis due to inhalation of asbestos is needed to effectively diagnose asbestos-induced cancer in the early stages of development. The article reports on the most modern concepts of the genetic and molecular mechanisms of carcinogenesis mediated by the effect of chrysotile asbestos and confirms the danger of this compound to human health.

Keywords: asbestos, lung cancer, mesothelioma, carcinogenesis, asbestos-induced mesothelioma.

References

1. Van Zandwijk N., Reid G., Frank A.L. Asbestos-related cancers: the 'Hidden Killer' remains a global threat, *Expert Rev Anticancer Ther*, 20(4), 271-278 (2020). doi: 10.1080/14737140.2020.1745067.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Statement for Asbestos September 2001. 2017.
3. Proizvodstvo i tovaroorobot tovarnoj pozici ji TNVED TS 2524 «Asbest» (dalee –hrizotilovyy asbest) na rynke EAES za pervoe polugodie 2020 goda. [in Russian]
4. Bernstein D.M. The health risk of chrysotile asbestos, *Curr Opin Pulm Med*, 4 (20), 366-70 (2014). DOI: 10.1097/MCP.0000000000000064.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts, *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100(Pt C), 11-465 (2012).
6. Jadhav A.V., Gawde N.C. Current Asbestos Exposure and Future Need for Palliative Care in India, *Indian J Palliat Care*, 4 (25), 587-591 (2019). DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_51_19.
7. Lang J., Felten M.K., Kraus T. Are the knowledge of non-malignant asbestos-related diseases and lung function impairment differentially associated with psychological well-being? A cross-sectional study in formerly asbestos-exposed workers in Germany, *BMJ Open*, 9(10), e030094 (2019). DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030094.
8. Ferrer J., Granados G., Hernández S., Cruz M.J., Sampol J., Álvarez Simón D., Ramada J.M. Validation of an Asbestos Exposure Questionnaire (QEAS-7) for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health*, 17(24), 9167 (2020). DOI: 10.3390/ijerph17249167.

9. Mc Cormack V., Peto J., Byrnes G., Straif K., Boffeta P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality, *Br J Can*, 106, 575–584 (2012). DOI: 10.1038/bjc.2011.563.
10. Alastair J. Moore, Robert J. Parker, John Wiggins, Malignant mesothelioma, *Orphanet J Rare Dis*, 3, 34 (2008). DOI: 10.1186/1750-1172-3-34.
11. Mário Terra Filho, Jefferson Benedito Pires de Freitas, Luiz Eduardo Nery. Asbestos-related diseases. *J Bras Pneumol*, 2, 48-53 (2006). DOI: 10.1590/s1806-37132006000800009.
12. Henrik Wolff, Tapio Vehmas, Panu Oksa, Jorma Rantanen, Harri Vainio. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health*, 1(41), 5-15 (2015). DOI: 10.5271/sjweh.3462.
13. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society, European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 6(188), 733–48 (2013). DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
14. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 183,788–824 (2011). DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
15. Darnton A., Hodgson J., Benson P., Coggon D. Mortality from asbestosis and mesothelioma in Britain by birth cohort. *Occup Med (Lond)*, 7(62), 549-52 (2012). DOI: 10.1093/occmed/kqs119.
16. Klebe S., Leigh J., Henderson D.W., Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health*, 17(1), 258 (2019). DOI: 10.3390/ijerph17010258.
17. Dutheil F., Zaragoza-Civale L., Pereira B., Mermillod M., Baker J.S., Schmidt J., Moustafa F., Navel V. Prostate Cancer and Asbestos: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perm J*, 24, 19.086 (2020). DOI: 10.7812/TPP/19.086. Epub 2020 Feb 14.
18. Frederic Dutheil, Laetitia Zaragoza-Civale, Bruno Pereira, Martial Mermillod, Julien S Baker, Jeannot Schmidt, Fares Moustafa, Valentin Navel, Prostate Cancer and Asbestos: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perm J*, 24,19.086 (2020). DOI: 10.7812/TPP/19.086.
19. Chris C.Y. Pang, Kevin Phan, Md Nazmul Karim, Afsana Afroz, Matthew Winter, Deborah C Glass, Occupational Asbestos Exposure and Kidney Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies, *Ann Work Expo Health*, 3(65), 255-265 (2021). DOI: 10.1093/annweh/wxaa114.
20. El Molla M., Gragnaniello C., Al-Khawaja D., Chiribao-Negri C., Eftekhar B. Cerebral metastasis from malignant pleural mesothelioma. *J Surg Case Rep*. 9, rjt087 (2013). DOI: 10.1093/jscr/rjt087.
21. Dalwadi V.D., Sheikhi L.E., Braun K.L., Quist K.D., Prayson R.A. Metastatic Mesothelioma to the Brain: A Potential Differential Diagnostic Challenge. *J Neurol Neurol Sci Disord*, 1(3), 025-027 (2017).
22. Stefano Turini, Loredana Bergandi, Elena Gazzano, Mauro Prato, Elisabetta Aldieri, Epithelial to Mesenchymal Transition in Human Mesothelial Cells Exposed to Asbestos Fibers: Role of TGF- β as Mediator of Malignant Mesothelioma Development or Metastasis via EMT Event. *nt J Mol Sci.*, 1(20),150 (2019). DOI: 10.3390/ijms20010150.
23. Kumagai-Takei N., Nishimura Y., Maeda M., Hayashi H., Matsuzaki H., Lee S., Yoshitome K., Ito T., Otsuki T. Effect of asbestos exposure on differentiation and function of cytotoxic T lymphocytes. *Environ Health Prev Med.*, 1(25), 59 (2020). DOI: 10.1186/s12199-020-00900-6.
24. Kopnin P.B., Kravchenko I.V., Furalyov V.A., Pylev L.N., Kopnin B.P. Cell type-specific effects of asbestos on intracellular ROS levels, DNA oxidation and G1 cell cycle checkpoint. *Oncogene*, 23(54), 8834-40 (2004). DOI: 10.1038/sj.onc.1208108.
25. Ďuračková Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res*. 4(59), 459-469 (2009). DOI: 10.33549/physiolres.931844.
26. Benedetti S., Nuvoli B., Catalani S., Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma. *Oncotarget*, 6(19), 16848-65 (2015). DOI: 10.18632/oncotarget.4253.

27. Lorenzini E., Ciarrocchi A., Torricelli F. Molecular Fingerprints of Malignant Pleural Mesothelioma: Not Just a Matter of Genetic Alterations. *J Clin Med.*, 10(11), 2470 (2021). DOI: 10.3390/jcm10112470.
28. Öner D., Ghosh M., Moisse M., Duca R.C., Coorens R., Vanoirbeek J.A.J., Lambrechts D., Godderis L., Hoet P.H.M. Global and gene-specific DNA methylation effects of different asbestos fibres on human bronchial epithelial cells. *Environ Int.*, 115, 301-311 (2018). DOI: 10.1016/j.envint.2018.03.031.
29. Digifico E., Balinzo S., Belgiovine C. The Dark Side of the Force: When the Immune System Is the Fuel of Tumor Onset. *Int J Mol Sci.*, 22(3), 1224 (2021). DOI: 10.3390/ijms22031224.
30. Andujar P., Pairon J.C., Renier A., Descatha A., Hysi I., Abd-alsamad I., Billon-Galland M.A., Blons H., Clin B., Danel C., Debrosse D., Galateau-Sallé F., Housset B., Laurent-Puig P., Le Pimpec-Barthes F., Letourneux M., Monnet I., Régnard J.F., Validire P., Zucman-Rossi J., Jaurand M.C., Jean D. Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma. *Mutagenesis*, 3(28), 323-31 (2013). DOI: 10.1093/mutage/get008.
31. Yoshikawa Y., Kuribayashi K., Minami T., Ohmuraya M., Kijima T. Epigenetic Alterations and Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitors-Current Standards and Future Perspectives in Malignant Pleural Mesothelioma Treatment. *Front Oncol*, 10, 554-570 (2020). DOI: 10.3389/fonc.2020.554570.
32. Hmeljak J., Sanchez-Vega F., Hoadley K.A., Shih J., Stewart C., Heiman D., Tarpey P., Danilova L., Drill E., Gibb E.A., Bowlby R., Kanchi R., Osmanbeyoglu H.U., Sekido Y., Takeshita J., Newton Y., Graim K., Gupta M., Gay C.M., Diao L., Gibbs D.L., Thorsson V., Iype L., Kantheti H., Severson D.T., Ravegnini G., Desmeules P., Jungbluth A.A., Travis W.D., Dacic S., Chirieac L.R., Galateau-Sallé F., Fujimoto J., Husain A.N., Silveira H.C., Rusch V.W., Rintoul R.C., Pass H., Kindler H., Zauderer M.G., Kwiatkowski D.J., Bueno R., Tsao A.S., Creaney J., Lichtenberg T., Leraas K., Bowen J.; TCGA Research Network, Felau I., Zenklusen J.C., Akbani R., Cherniack A.D., Byers L.A., Noble M.S., Fletcher J.A., Robertson A.G., Shen R., Aburatani H., Robinson B.W., Campbell P., Ladanyi M. Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discov.*, 8(12), 1548-1565 (2018). DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0804.
33. Nasu M., Emi M., Pastorino S., Tanji M., Powers A., Luk H., Baumann F., Zhang Y.A., Gazdar A., Kanodia S., Tiirikainen M., Flores E., Gaudino G., Becich M.J., Pass H.I., Yang H., Carbone M. High Incidence of Somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma, *J Thorac Oncol*, 4(10), 565-76 (2015). DOI: 10.1097/JTO.0000000000000471.
34. Franko A., Dodic-Fikfak M., Arnerić N., Dolzan V. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis. *J Biomed Biotechnol.* 49, 30-83 (2009). DOI: 10.1155/2009/493083.
35. Helmig S., Belwe A., Schneider J. Association of transforming growth factor beta1 gene polymorphisms and asbestos-induced fibrosis and tumors. *J Investig Med.*, 5(57), 655-61 (2009). DOI: 10.2310/JIM.0b013e3181a4f32a.
36. Helmig S., Aliahmadi N., Schneider J. Tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms in asbestos-induced diseases. *Biomarkers*, 15(5), 400-9 (2010). DOI: 10.3109/1354750X.2010.481365.
37. Helmig S., Grossmann M., Wübbeling J., Schneider J. Interleukin gene polymorphisms in pneumoconiosis, *Int J Mol Med.*, 2(30), 401-8 (2012). DOI: 10.3892/ijmm.2012.996.
38. Franko A., Goricar K., Kovac V., Dodic-Fikfak M., Dolzan V. NLRP3 and CARD8 polymorphisms influence risk for asbestos-related diseases, *J Med Biochem.*, 1(39), 91-99 (2020). DOI: 10.2478/jomb-2019-0025.
39. Panou V., Røe O.D. Inherited Genetic Mutations and Polymorphisms in Malignant Mesothelioma: A Comprehensive Review, *Int J Mol Sci.*, Jun 12(21), 4327 (2020). DOI: 10.3390/ijms21124327.
40. Franko A., Dolžan V., Arnerić N., Dodič-Fikfak M. The influence of gene-gene and gene-environment interactions on the risk of asbestosis, *Biomed Res Int.*, 405743 (2013). DOI: 10.1155/2013/405743.

41. Tunesi S., Ferrante D., Mirabelli D., Andorno S., Betti M., Fiorito G., Guarrera S., Casalone E., Neri M., Ugolini D., Bonassi S., Matullo G., Dianzani I., Magnani C. Gene-asbestos interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility. *Carcinogenesis*, 10(6), 1129-35(2015). DOI: 10.1093/carcin/bgv097.
42. Murakami A., Fujimori Y., Yoshikawa Y., Yamada S., Tamura K., Hirayama N., Terada T., Kuribayashi K., Tabata C., Fukuoka K., Tamaoki T., Nakano T. Heme oxygenase-1 promoter polymorphism is associated with risk of malignant mesothelioma, *Lung*, 3(190), 333-7 (2012). DOI: 10.1007/s00408-012-9371-2.
43. Emerce E., Ghosh M., Öner D., Duca R.C., Vanoirbeek J., Bekaert B., Hoet P.H.M., Godderis L. Carbon Nanotube- and Asbestos-Induced DNA and RNA Methylation Changes in Bronchial Epithelial Cells. *Chem Res Toxicol*, 5(32), 850-860 (2019). DOI: 10.1021/acs.chemrestox.8b00406.
44. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*, 2,17023 (2017). DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
45. Cheng Y.Y., Rath E.M., Linton A., Yuen M.L., Takahashi K., Lee K. The Current Understanding Of Asbestos-Induced Epigenetic Changes Associated With Lung Cancer, *Lung Cancer (Auckl)*, 11, 1-11 (2020). DOI: 10.2147/LCTT.S186843.
46. Mozzoni P., Ampollini L., Goldoni M., Alinovi R., Tiseo M., Gnetti L., Carbognani P., Rusca M., Mutti A., Percesepe A., Corradi M. MicroRNA Expression in Malignant Pleural Mesothelioma and Asbestosis: A Pilot Study. *Dis Markers*. 9645940 (2017). DOI: 10.1155/2017/9645940.
47. Bersimbaev R., Bulgakova O., Aripova A., Kussainova A., Ilderbayev O. Role of microRNAs in Lung Carcinogenesis Induced by Asbestos, *J Pers Med.*, 2(11), 97 (2021). DOI: 10.3390/jpm11020097.
48. Weber D.G., Brik A., Casjens S., Burek K., Lehnert M., Pesch B., Taeger D., Brüning T., Johnen G. MoMar study group. Are circulating microRNAs suitable for the early detection of malignant mesothelioma? Results from a nested case-control study. *BMC Res Notes*, 1(12), 77 (2019). DOI: 10.1186/s13104-019-4113-7.
49. Tomasetti M., Gaetani S., Monaco F., Neuzil J., Santarelli L. Epigenetic Regulation of miRNA Expression in Malignant Mesothelioma: miRNAs as Biomarkers of Early Diagnosis and Therapy, *Front Oncol*, 9, 1293 (2019). DOI: 10.3389/fonc.2019.01293.
50. Santarelli L., Gaetani S., Monaco F., Bracci M., Valentino M., Amati M., Rubini C., Sabbatini A., Pasquini E., Zanotta N., Comar M., Neuzil J., Tomasetti M., Bovenzi M. Four-miRNA Signature to Identify Asbestos-Related Lung Malignancies, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 1(28), 119-126 (2019). DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0453.
51. Yu M., Liang H., Fu Z., Wang X., Liao Z., Zhou Y., Liu Y., Wang Y., Hong Y., Zhou X., Yan X., Yu M., Ma M., Zhang W., Guo B., Zhang J., Zen K., Zhang C.Y., Wang T., Zhang Q., Chen X. BAP1 suppresses lung cancer progression and is inhibited by miR-31. *Oncotarget*, 7(12), 13742-53 (2016). DOI: 10.18632/oncotarget.7328.
52. Gaetani S., Monaco F., Alessandrini F., Tagliabracci A., Sabbatini A., Bracci M., Valentino M., Neuzil J., Amati M., Santarelli L., Tomasetti M. Mechanism of miR-222 and miR-126 regulation and its role in asbestos-induced malignancy. *Int J Biochem Cell Biol.*, 121, 105700 (2020). DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105700.
53. Zhang Y., Sun Z., Jia J., Du T., Zhang N., Tang Y., Fang Y., Fang D. Overview of Histone Modification. *Adv Exp Med Biol.*, 1283, 1-16 (2021). DOI: 10.1007/978-981-15-8104-5_1.
54. Stayner L., Welch L.S., Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases. *Annu Rev Public Health*, 34, 205-16 (2013). DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031811-124704.

Сведения об авторах:

Лихобабин З.В. – магистрант 2 курса кафедры общей биологии и геномики, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Нур-Султан, Казахстан, zaharlihobabin_97_28_6@mail.ru.

Райш К.Э. – студент 4 курса кафедры общей биологии и геномики, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Нур-Султан, Казахстан, kristina262000@mail.ru.

Арипова А.А. – старший преподаватель кафедры общей биологии и геномики, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Нур-Султан, Казахстан, aripova001@gmail.com.

Булгакова О.В. – доцент кафедры общей биологии и геномики, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Нур-Султан, Казахстан, ya.summer13@yandex.kz.

Айнагулова Г.С. – докторант 2 курса кафедры общей биологии и геномики ЕНУ им. Л.Н. Гумилева, ул. Сатпаева 2, Нур-Султан, Казахстан, galiya211083@yandex.kz.

Берсимбай Р.И. – директор Научно-исследовательского Института клеточной биологии и биотехнологии ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, заведующий кафедрой общей биологии и геномики, ул. Сатпаева 2, Нур-Султан, Казахстан, ribers@mail.ru.

Likhobabin Z.V. – The 2nd year master's degree student of the Department of General Biology and genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayevstr., Nur-Sultan, Kazakhstan, zaharlihobabin_97_28_6@mail.ru.

Raish K.E. – The 4th year student of the Department of General Biology and genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan, kristina262000@mail.ru.

Aripova A.A. – Senior Lecturer of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan, aripova001@gmail.com.

Bulgakova O.V. – Associate Professor of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan, ya.summer13@yandex.kz.

Ainagulova G.S. – The 2nd year doctoral student of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan, galiya211083@yandex.kz.

Bersimbaev R.I. - Director of the Research Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Head of the Department of General Biology and Genomics, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan, ribers@mail.ru.