

(ПХФИ), единичны. **Цель** — изучить молекулярно-генетический полиморфизм у рабочих АО РУСАЛ Новокузнецк. Исследование проведено на базе клиники НИИ КППЗ. Группу больных флюорозом различной степени выраженности (85 человек) составили металлурги: анодчики, электролизники. Контроль — рабочие (57 человек) этих же специальностей, не страдающие ПХФИ. Средний возраст обследованных — 53,4 года, пол мужской. **Методы исследования.** ДНК выделяли из образцов венозной крови фенол-хлороформной экстракцией. Типирование полиморфных локусов генов: CYP1A1 (rs4646903), CYP1A2 (rs762551), GSTT1 (del), GSTM1 (del) проводили методом Real Time-ПЦР. Для анализа ассоциации исследуемых генов с флюорозом сравнивали частоты аллелей и генотипов в группах больных и здоровых индивидов, используя критерий  $\chi^2$ . Об ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов (OR). **Результаты.** Гены ферментов семейств CYP, GST чрезвычайно полиморфны, что обуславливает метаболическую специфичность и предрасположенность к некоторым нозологиям. В группе больных частота сочетаний GSTT1(del)/GSTM1(del) связана с риском развития флюороза ( $\chi^2=9,04$ ; OR=7,39). Обладатели нормальных вариантов сочетаний GSTT1+/GSTM1+ показывают резистентность к ПХФИ ( $\chi^2=9,90$ ; OR=0,73). Сочетание GSTT1+/GSTM1-, GSTT1-/GSTM1+ имеет положительную ассоциативную связь с флюорозом. Исследование полиморфизма CYP1A2 выявило высокую частоту генотипа CC (0,1642; OR=2,0) в группе больных. Гомозиготность по «С» аллелю, детерминирующему низкую активность фермента, усиливает риск развития ПХФИ. В группе с установленным диагнозом преобладает полноценное сочетание варианта гена GSTT1 с диким типом CYP1A2 (CC), в то время как среди здоровых лиц с таким генотипом достоверно чаще присутствовал полиморфизм (del) гена GSTT1. Сочетание полиморфных вариантов CYP1A1(AG)/CYP1A2(CC) выступает фактором риска развития ПХФИ у рабочих основных профессий в производстве алюминия. **Заключение.** Наблюдаемая дифференциальная чувствительность к ПХФИ определяется наследственной компонентой, проявляющейся адаптивным процессом или дезадаптацией, сопровождающейся развитием профессиональной патологии. Исследование выявило значимую сопряженность сочетаний GSTT1/GSTM1(del), CYP1A1(AG)/CYP1A2(CC) с риском развития флюороза.

УДК 613.63.001.6

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕМОДУЛЯЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ФЛЮОРОЗА

Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Семенова Е.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул.

Кутузова, 23, Новокузнецк, Кемеровская обл., Россия, 654041

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF BONE TISSUE REMODULATION DURING FLUOROSIS DEVELOPMENT.

Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Semenova E.A. Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzov str., Kemerovo Region, Novokuznetsk, Russia, 654041

**Ключевые слова:** фтористая интоксикация; костная ткань; метаболизм

**Key words:** fluorine intoxication; bonetissue; metabolism

Ведущим клинико-рентгенологическим синдромом производственного флюороза, развивающегося в результате хронической фтористой интоксикации (ХФИ), является поражение опорно-двигательного аппарата, обусловленное тропностью фтора к компонентам костной ткани. **Цель** — исследовать изменения минерального обмена, процессов ремодуляции костной ткани в динамике развития ХФИ организма. **Материал и методы.** Фотонная денситометрия костной ткани проведена у 238 рабочих АО РУСАЛ Новокузнецк (средний возраст 53,2 года) с установленным диагнозом и стажем работы 27,5 лет во вредных условиях производственной среды. Эксперимент проведен на 40 белых нелинейных крысах массой 250 г, разделенных на 2 группы: контроль и с ХФИ (в течение 12 недель — свободный доступ к раствору NaF; концентрация 10 мг/л). В динамике развития ХФИ у крыс определяли уровень F, Ca<sup>2+</sup>, Ph в моче и плазме; ПТГ, кальцитонин;  $\beta$ -Cross Laps, остеокальцин плазмы; морфологический анализ костной ткани. **Результаты.** Клинические исследования больных флюорозом показали дефект минерализации по типу остеосклероза (80% случаев), нарастание минеральной плотности костной ткани (78% случаев) на 35,7% от возрастной нормы. У 22% — хроническая фтористая остеопения на фоне динамически нарастающей убыли костной ткани на 27% с присоединением функциональных изменений суставов и околоуставных тканей, диффузного пневмосклероза, обусловленных дегенеративным поражением. Около 50% больных имели сочетанную патологию опорно-двигательного аппарата по типу остеопороз/остеосклероз. Ранние сроки эксперимента характеризовались высокой экскрецией F, физиологическим уровнем Ph, Ca<sup>2+</sup> в плазме крови и моче. Морфоструктура костной ткани не нарушалась. С 3-й недели отмечали утолщение костных балок, появление узких остеонов. К 6-й неделе в ответ на развивающуюся гиперфосфатемию и гипокальциемию плазмы, выявлена трехкратная гиперпродукция ПТГ на фоне повышения уровня кальцитонина, ингибирующего активность остеокластов и избыточную резорбцию. Уровень остеокальцина,  $\beta$ -Cross Laps сохранялся в пределах контроля. ХФИ (9–12 недель) сопровождалась нарастанием Ph, Ca<sup>2+</sup> в моче и плазме, снижением уровня остеокальцина,  $\beta$ -Cross Laps (в 3 раза), сочетаясь с резким истончением костных балок, неравномерным распределением остеонов, эндостальным разрастанием, подтверждая развёртывание хронической формы заболевания. **Заключение.** В динамике развития ХФИ выявлены поступательные изменения минерального обмена: от компенсаторных взаимоотношений Ph и Ca<sup>2+</sup>, достаточных резервных возможностей остеогенного аппарата до дезорганизации механизмов регуляции костного метаболизма, преобладания резорбции на фоне выраженной дегградации соединительной ткани.