

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-324-329>

УДК 613.62:616-099:575:577.1

© Коллектив авторов, 2019

Ядыкина Т.К.¹, Гуляева О.Н.¹, Румпель О.А.¹, Семенова Е.А.¹, Жукова А.Г.^{1,2}**Ассоциативная связь молекулярно-генетических и биохимических маркеров с характером течения хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевой промышленности**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;²Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, Россия, 654041

Введение. Алюминиевая промышленность относится к отрасли с высоким статусом профпатологии. Изучение метаболических основ и гигиенических аспектов флюороза является приоритетным разделом современной медицины труда. Органная недостаточность возникает у отдельной группы рабочих, несмотря на равнозначные условия производства и может быть обусловлена биохимическим полиморфизмом.

Цель исследования — изучить ассоциативную связь молекулярно-генетических, биохимических маркеров с характером течения хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевой промышленности.

Материалы и методы. Оценен комплекс клинико-генетических параметров у рабочих Новокузнецкого алюминиевого завода с определением содержания вредных примесей в воздухе рабочих зон. Статистический анализ проведен посредством IBM SPSS Statistics 22.

Результаты. За 25 лет наблюдений максимальный риск интоксикации отмечен на рабочих местах электролизников, анодчиков на фоне нарушения метаболизма. Определена ассоциативная связь генов CYP, GST, SOD с характером течения фтористой интоксикации.

Выводы. Развитие флюороза предопределяется наследственной компонентой. Ассоциированные с динамикой метаболической дезадаптации маркеры позволяют спрогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: алюминиевая промышленность; фтористая интоксикация; полиморфизм генов; кровь; биохимические маркеры; риск

Для цитирования: Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Румпель О.А., Семенова Е.А., Жукова А.Г. Ассоциативная связь молекулярно-генетических и биохимических маркеров с характером течения хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевой промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-324-329>

Для корреспонденции: Ядыкина Татьяна Константиновна, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. биол. наук. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7008-1035

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tatyana K. Yadykina¹, Olga N. Gulyaeva¹, Olesya A. Rumpel¹, Elena A. Semenova¹, Anna G. Zhukova^{1,2}**Associative connection of molecular genetic and biochemical markers with the character of chronic fluoride intoxication in aluminum industry workers**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, Russia, 654041

Introduction. The aluminum industry belongs to the industry with a high status of occupational pathology. The study of metabolic bases and hygienic aspects of fluorosis is a priority section of modern occupational health. Organ failure occurs in a separate group of workers, despite the equivalent conditions of production and may be due to biochemical polymorphism. **The aim of the study** was to explore the associative relationship of molecular genetic, biochemical markers with the nature of chronic fluoride intoxication in workers of the aluminum industry.

Materials and methods. The complex of clinical and genetic parameters of workers of Novokuznetsk aluminum plant with the determination of the content of harmful impurities in the air of the working areas was evaluated. Statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 22.

Results. Over 25 years of observation, the maximum risk of intoxication was observed in the workplaces of electrolyzers, anodes against the background of metabolic disorders. The associative relationship of CYP, GST, SOD genes with the nature of fluoride intoxication was determined.

Conclusions. The development of fluorosis is predetermined by the hereditary component. Markers associated with the dynamics of metabolic maladaptation allow to predict the course of the disease.

Key words: *aluminum industry; fluoride intoxication; gene polymorphism; blood; biochemical markers; risk*

For citation: Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Rumpel O.A., Semenova E.A., Zhukova A.G. Associative connection of molecular genetic and biochemical markers with the character of chronic fluoride intoxication in aluminum industry workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-324-329>

For correspondence: Tatyana K. Yadykina, leading researcher of the laboratory of molecular genetic and experimental studies of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol). E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7008-1035

Financing. The study had no funding.

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

Введение. Приоритетным направлением медицины труда выступает изучение молекулярно-генетических основ и гигиенических аспектов течения профессионально обусловленных заболеваний с учетом степени патогенетических воздействий на организм [1–3].

Алюминиевая промышленность относится к разряду отраслей с высоким статусом профессиональной патологии [4,5]. У работающих в однотипных условиях труда патологические изменения в органах и тканях возникают у определенной части лиц [6–8]. Наследственная предрасположенность определяется комбинацией аллелей генов, сочетающихся с внешними средовыми факторами, приводящими к стойким нарушениям метаболизма и трансформации гомеостаза [9,10].

Отсутствие патогенетически обоснованной терапии профессиональной хронической фтористой интоксикации (ПХФИ) — флюороза и его профилактики — определяют актуальность исследования и предопределяют необходимость его перспективного изучения [11].

Цель исследования — изучить ассоциативную связь молекулярно-генетических, биохимических маркеров с вероятностью развития и характером течения хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевой промышленности.

Материалы и методы. Содержание аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД), фтористого водорода (HF), солей фтора, гидроксibenзола в воздухе определялось в соответствии с ГОСТ 12.1.005–88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны». Оценка загрязнения произведена в соответствии с ГН 2.2.5.1313–03; 1314–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны»; «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Риск и характер проявления специфических токсических эффектов, связанных с хронической интоксикацией взвешенными аэрозолями, содержащимися в электролизных корпусах, рассчитывались по методике А.М. Олещенко [12].

Клинико-генетическое обследование электролизников, анодчиков и машинистов крана, работающих в одних и тех же санитарно-гигиенических условиях АО «РУСАЛ Новокузнецк», проведено в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний с информированного согласия рабочих. Исследование не ущемляет прав, не подвергает опасности обследуемых, проведено согласно требованиям декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000).

Материалом служили образцы крови рабочих с установленным диагнозом (280 человек). Средний стаж во вредных условиях составил 22,3 года. В группу сравнения с отдельными признаками воздействия фтора на скелет вошли 97 человек той же стажированности в возрасте 40–60 лет. Контрольную группу составили 56 лиц, устойчивых к ПХФИ.

Биохимический спектр исследований включал определение в сыворотке крови колориметрическим методом на фотометре РМ–5010 (Германия) ферментов (Е/л) (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)), содержания билирубина (мкмоль/л), общего белка и альбумина (г/л), мочевой кислоты (ммоль/л); глюкооксидазным методом — глюкозы (ммоль/л). Общий анализ крови на содержание эритроцитов (RBC, $\times 10^{12}/л$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), (мм/ч) проводился стандартными методами. Спектрофотометрическим методом определялся уровень холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), использовались реактивы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывалась по W.T. Friedwald.

Геномная ДНК выделялась из венозной крови фенолхлороформной экстракцией с осаждением ледяным этанолом. Молекулярно-генетические исследования проводились в режиме Real Time ПЦР на «ДТпрайм 4» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Тест-системы для типирования полиморфных локусов генов цитохрома 1A1 (CYP1A1, rs 4646903), 1A2 (CYP1A2, rs 762551); глутатион-S-трансфераз theta–1 (GSTT1), mu–1 (GSTM1); SOD2 (Ala16Val) разработаны Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, синтезированы ООО «СибДНК».

Статистический анализ результатов проведен на программном обеспечении IBM SPSS Statistics 22 (Лицензия №20160413–1, 22.04.2016). Для определения соответствия данных нормальному распределению использовались эксцесс и асимметрия. При сравнении 2-х независимых выборок при нормальном распределении применялись параметрический t-критерий Стьюдента; при отклонении распределения от нормального — непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки биохимических показателей рассчитывались средняя арифметическая (M), ошибка средней (m), стандартные отклонения (σ). Для количественной оценки линейной связи порядковых признаков между двумя независимыми величинами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Для оценки различий в распределении генотипов применялись критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность [13], величина относительных шансов, odds ratio (OR), с расчетом 95% доверительного интервала (CI) [14]. Статистически значимыми считались взаимосвязи и различия между выборками при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Основной вклад в вероятность получения рабочими Новокузнецкого алюминиевого завода неспецифической патологии вносит загрязнение воздуха рабочей зоны HF, солями фтора, гидроксibenзолом, метаболизм которых обеспечивает согласованность ферментов биологической трансформации, нарушающаяся под влиянием длительной нагрузки промышленными

поллютантами, что приводит к инактивации ферментных систем и их физиологической несостоятельности.

За 25 лет наблюдений максимальный риск развития ПХФИ, обусловленной АПФД (1), HF (2), солями фтора (3), отмечен у анодчиков ($9,5 \pm 0,44$; $0,28 \pm 0,02$; $0,64 \pm 0,05$) и электролизников ($10,2 \pm 0,34$; $0,25 \pm 0,03$; $0,59 \pm 0,05$), а минимальный — у машинистов крана ($6,3 \pm 0,39$; $0,21 \pm 0,08$; $0,54 \pm 0,05$), на фоне высокого суммарного риска (3,159; 3,093; 2,673). При этом ПДК АПФД составляет $6,0 \text{ мг/м}^3$; HF — $0,5 \text{ мг/м}^3$; фтористых солей — $1,0 \text{ мг/м}^3$.

Удельный вклад взвешенных частиц в вероятность возникновения токсических эффектов у анодчиков составляет 60%. Суммарная нагрузка HF и АПФД у машинистов крана и электролизников достигает 50%.

Вероятность заболевания флюорозом рабочих ведущих профессий в электролизном производстве имеет прямую стажевую зависимость (при стаже до 10 лет заболевают лица, наиболее чувствительные к воздействию фторидов, при стаже более 25 лет не заболевают устойчивые).

Своеобразным отличием ПХФИ выступает сочетание изменений физиологических характеристик, не встречающихся в виде подобного соотношения целого комплекса симптоматических признаков при воздействии какими-либо иными соединениями [15].

Клинические особенности системных проявлений, сочетающиеся с явлениями фтористого гепатоза при профессиональном флюорозе, сопровождались изменением липидного профиля. Дислипидемия, обусловленная ухудшением липолитической активности и угнетением первичной сборки липопротеинов, характеризовалась повышенным уровнем ХС ЛПНП ($U = -2,173$; $p = 0,03$) на фоне снижения ХС ЛПВП, определяющего нарушения сердечно-сосудистой системы. У 89% больных флюорозом выявлены атеросклеротические изменения коронарных артерий в сочетании с ИБС ($\chi^2 = 4,66$; $p = 0,03$; OR = 4,21, 95% CI — 1,11–17,5).

Ведущим механизмом, запускающим патологический процесс, является повреждение клеточных мембран, вероятным подтверждением функциональной несостоятельности которых была выявленная обратная корреляционная связь по Спирмену ($-0,371$, $p = 0,031$) между нарастанием СОЭ в группе больных и статистически значимым повы-

шением уровня мочевой кислоты, известной своими антиоксидантными свойствами по отношению к мембранам эритроцитов. Уровень RBC у больных значимо превышал содержание в группе сравнения ($p = 0,017$).

Выявлена умеренная корреляционная связь ($0,510$, $p = 0,001$) между стажем работы во вредных условиях и уровнем альбумина в группе сравнения в связи с высокой потребностью организма в транспортных белках, а также активного их использования в энергетических цепях, обеспечивающих адаптивные процессы. Отмечено статистически значимое повышение уровня общего белка ($U = -2,352$; $p = 0,019$) в группе лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет. Подтверждением этому является полученная прямая корреляционная взаимосвязь ($0,372$, $p = 0,017$) между уровнем АСТ и содержанием альбумина в группе сравнения. У рабочих, больных флюорозом, и в группе лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет, отмечена тенденция к повышению активности АЛТ и АСТ, коррелирующая в суммарной выборке больных остеопорозом (ОП), остеосклерозом (ОС) ($0,767$, $p = 0,000$), и в контрольной высокостажированной группе лиц ($0,717$, $p = 0,000$), устойчивых к фтористому воздействию. Выявленная на фоне нарастающих симптомов холестаза корреляция является сильной, прямой.

Исследование сывороточных ферментов позволяет судить о характере адаптивной состоятельности организма и скрытых ее нарушениях. Активность ЩФ в группе сравнения статистически значимо ($U = -4,246$; $p < 0,001$) превышала данный показатель у больных вследствие активного вовлечения фосфатов в биоэнергетические процессы, транспорт липидов, а также ее участия в процессах белкового синтеза и регенерации.

Выявлена слабая прямая корреляционная взаимосвязь ($0,157$, $p = 0,027$) уровня билирубина и содержания АСТ в группе больных и корреляция содержания АЛТ и билирубина в группе сравнения ($0,312$, $p = 0,042$). Спектр результатов биохимических исследований представлен в таблице.

Стабильный уровень билирубина выступает ключевым адаптивным механизмом, свидетельствующим о повышении механизмов антиоксидантной (АО) защиты и, вместе с тем, подобная корреляция характеризует достаточность цикла Кребса в условиях напряженности синтетических

Таблица / Table

Влияние хронической фтористой интоксикации на показатели метаболизма в крови рабочих, больных флюорозом, и в контрольной группе лиц, устойчивых к фтористому воздействию ($M \pm \sigma$)

The effect of chronic fluoride intoxication on metabolic parameters in the blood of workers with fluorosis, and in the control group of persons resistant to fluoride ($M \pm \sigma$)

Показатель	Больные (флюороз)	Контрольная группа
Холестерин, ммоль/л	$5,86 \pm 0,07$	$6,26 \pm 1,33$
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	$1,27 \pm 0,02$	$1,31 \pm 0,04$
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	$4,11 \pm 1,17$ ($p = 0,005$)	$3,69 \pm 0,90$ ($p = 0,018$)
Аланинаминотрансфераза, Е/л	$34,69 \pm 24,77$	$35,59 \pm 27,51$ ($p = 0,042$)
Аспаратаминотрансфераза, Е/л	$28,96 \pm 15,31$	$32,56 \pm 28,43$ ($p = 0,005$)
Щелочная фосфатаза, Е/л	$135,9 \pm 67,65$ ($p < 0,001$)	$194,0 \pm 66,03$ ($p < 0,001$)
Мочевая кислота, ммоль/л	$3,44 \pm 3,06$	$0,34 \pm 0,07$
Глюкоза, ммоль/л	$5,96 \pm 1,08$	$5,70 \pm 0,79$
Общий белок, г/л	$73,47 \pm 4,27$ ($p = 0,012$)	$75,22 \pm 3,93$ ($p = 0,015$)
Альбумин, г/л	$56,64 \pm 5,34$	$57,14 \pm 7,64$
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}$	$4,89 \pm 0,35$ ($p = 0,006$)	$4,75 \pm 0,27$ ($p = 0,017$)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$10,14 \pm 6,54$ ($p = 0,024$)	$8,02 \pm 5,27$ ($p = 0,045$)
Билирубин, мкмоль/л	$20,03 \pm 10,61$	$20,67 \pm 8,71$

процессов и усиления процессов окислительного фосфорилирования. Корреляция уровня билирубина и АЛТ характеризовала активацию аланинового цикла как долговременную компенсаторную реакцию, поддерживающую уровень белка и глюкозы на физиологическом уровне. Получены статистически значимые взаимосвязи между уровнем общего белка ($U=-2,352$; $p=0,019$) и содержанием RBC ($U=-2,532$; $p=0,0011$); содержанием ЩФ ($U=-4,246$; $p<0,001$) и ХС ЛПНП ($U=-2,173$; $p=0,03$).

Выявленные сдвиги биохимических параметров не имели строгой последовательности в связи с профессиональным стажем и отражали скорее долговременные компенсаторно-приспособительные процессы в организме с последующим их угасанием у лиц с высоким стажем как следствия сложного комплекса метаболической дезадаптации.

В значительной степени состоятельность метаболических процессов и их адаптивность определяется наследственной компонентой. Длительное действие фтора является цитотоксическим фактором, участвующим в изменении метаболизма (гомеостаза) в клетках, за счет прямого мутагенного действия на геном. В настоящее время известно более 100 генов, экспрессию которых изменяют фториды. Среди них гены, белковые продукты которых участвуют в I, II фазах биотрансформации (CYP, GST), окислительном метаболизме (SOD) [16–18].

Гены GST кодируют последовательность аминокислот микросомальных форм глутатион-S-трансфераз класса theta(τ), картированные на хромосоме 22 (локус 22q11.2), и класса mu (GSTM1), картированные в локусе 1p13.3. Система GST является ведущей АО системой, препятствующей образованию и накоплению в организме АФК, а также обеспечивающей резистентность клеток к гидроперекисям.

Обладатели нормальных генотипов GST показывают резистентность, а сочетание активного аллеля GSTP1(+) и неактивного GSTM1⁰ имеет положительную ассоциативную связь с развитием ОП ($\chi^2=3,38$; $p=0,07$, OR=1,94 (0,81–3,2)). «Нуль»-аллель обусловлен делецией, возникающей в ходе неравного кроссинговера между двумя гомологичными последовательностями, фланкирующими ген GST. В результате такой протяженной мутации синтез белкового продукта ограничивается. Исследование выявило, что у больных флюорозом превышена частота сочетаний неактивных генов GSTP1⁰/GSTM1⁰ ($\chi^2=5,49$; $p=0,02$; d.f.=1; OR=4,62 (1,22–18,79)), связанных с высокой чувствительностью к токсикантам. В результате баланс процессов «окисление — восстановление» нарушается, что инициирует накопление высокотоксичных соединений, обусловленное недостаточностью ферментных систем. Несмотря на то, что фтор исключает процессы биотрансформации и не метаболизируется в организме, цитотоксический эффект фторидов у носителей минорных аллелей резко возрастает и выступает дополнительным триггером к развитию многофакторных нозологий, обусловленных сочетанным воздействием компонентов производственной среды на организм рабочих.

Соотношение активности ферментов фаз активации/детоксикации имеет принципиальное значение для обеспечения гомеостатических реакций и обусловлено вероятностью существенного изменения уровня конечных генотоксических эффектов химических мутагенов и предопределено полиморфизмом генов, кодирующих данные ферменты. При нормальном функционировании цитохром 1A2 конститутивно экспрессируется в печени и обладает окислительной активностью.

Индукция фторидами 1A2 активности с последующим ее ингибированием приводит к дозозависимому накоплению соединений фтора в печени и может рассматриваться как неинвазивный биомаркер оценки воздействия ПХФИ на организм. В суммарной выборке больных по типу ОП/ОС на фоне ингибирования фтором ферментных систем выявлено преобладание мутантного генотипа CC CYP1A2 ($\chi^2=4,41$; $p=0,002$; OR=4,08), что приводит к снижению функциональной активности CYP450, дезактивации механизмов АО защиты. Исследование сочетаний генотипов показало, что в группе больных преобладала высокая частота поаноценного варианта гена GSTT1 с минорным типом CYP1A2 CC, определяющим его низкую активность, в то время как в группе сравнения с этим вариантом чаще встречался генотип GSTT1⁰ ($\chi^2=5,6$; OR=2,03; $p=0,05$), усиливающий цитотоксический и мутагенный эффект фторидов на фоне дисбаланса двух фаз и активации процессов свободнорадикального окисления. Функциональная принадлежность генов CYP1A1/1A2 к одному семейству CYP450, имеющих высокую гомологию в аминокислотной последовательности, определяет межгенные взаимодействия, существенно влияющие на характер течения ПХФИ. Анализ распределения частот встречаемости полиморфных вариантов гена CYP1A1 свидетельствует о возможной перерасположенности к развитию флюороза лиц с гетерозиготным генотипом AG ($\chi^2=3,91$; $p=0,016$; OR=1,98 (0,50–2,99)).

Транзиция аденина на гуанин в гене CYP1A1 (локализация 4889) приводит к SNP-замене в 1 интроне изолейцина на валин аминокислотной последовательности каталитического центра, в результате отмечается продукция энзима с двукратной активностью, инициирующей накопление цитотоксичных интермедиатов, индуцирующих ПОЛ мембран, нарушающих гомеостаз [19]. Присутствие аллеля G⁺ (локус A4889G гена CYP1A1) выступает диагностическим маркером повышенной вероятности развития и усугубления характера течения ПХФИ ($\chi^2=4,47$; $p=0,03$; d.f.=1, OR=3,16 (1,29–7,83)).

Фтор — мощный окислитель. В патогенезе профессионального флюороза важную роль имеют нарушения механизмов АО защиты. Фтор ингибирует ферменты электронно-транспортной дыхательной цепи, в частности митохондриальный фермент супероксиддисмутазу (СОД). В результате миссенс-мутации происходит замена аланина на валин в 16 позиции (rs4880), что изменяет конформацию белковой цепи, уменьшает активность фермента в матрикс митохондрий, ингибируя его транспортную эффективность. Частота генотипа TT гена SOD2 (38,58%), ассоциированного со сниженной активностью фермента, регистрировалась чаще у больных, в то время как в группе сравнения преобладал нормальный генотип CC (18,57%). Частота гетерозиготного генотипа СТ в обеих группах находилась в пределах равноценных значений ($\chi^2=3,906$; $p=0,048$; d.f.=1, OR=2,69). Наличие аллеля T⁺ статистически значимо усугубляет течение ПХФИ ($\chi^2=3,906$; OR=2,47 (1,07–5,68)).

Таким образом, у работающих в равных условиях труда патологические изменения в органах и тканях возникают лишь у определенной части лиц. Наследственная предрасположенность определяется комбинацией аллелей, сочетание которых с внешними факторами может выступать предиктором развития метаболических нарушений. Частота и тяжесть профессиональной патологии определяется не только интенсивностью влияния производственных факторов, но и реактивностью организма на их воздействие, обусловленной индивидуальным риском. Полученные ре-

зультаты могут быть особо ценны в направлении снижения потерь здоровья с учетом вероятности прогрессирования флюороза в условиях повышенной фтористой нагрузки на предприятиях алюминиевой промышленности.

Выводы:

1. Являясь высокоактивными ингибиторами энзимных систем, соединения фтора оказывают повреждающее воздействие на функциональный гомеостаз, обуславливая его трансформацию и способствуя устойчивому нарастанию патологических изменений в органах и тканях в условиях длительной фтористой нагрузки.

2. Ведущим механизмом развития системных нарушений являются дезадаптивные сдвиги метаболического статуса, ассоциированные с индивидуальным риском.

3. Воздействие фтора на организм является цитотоксическим фактором, инициирующим трансформацию клеточного гомеостаза за счет прямого мутагенного действия на геном. У больных флюорозом повышена частота сочетаний неактивных генов *GSTP1*0/GSTM1*0*; гена *GSTP1(+)* с минорным типом *CYP1A2* CC. Сочетание активного аллеля *GSTP1(+)* и *GSTM1*0* имеет положительную ассоциативную связь с развитием ПХФИ. В выборке больных по типу ОП/ОС на фоне ингибирования ферментных систем доминирует мутантный генотип CC *CYP1A2* и гетерозиготный генотип AG *CYP1A1*. Присутствие аллеля *G** у лиц-носителей AG *CYP1A1*; аллеля *T** (генотип TT *SOD2*) выступает диагностическим маркером усугубления характера течения флюороза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Бурмистрова Т.Б. и др. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 1–7.
2. Шабарин А.А., Водяков В.Н., Котин А.В., Кувшинова О.А., Матюшкина Ю.И. Очистка питьевой воды от фторидов методом обратного осмоса. *Вестн. Морд. ун-та.* 2018; 28(1): 36–47.
3. Федорук А.А., Рослый О.Ф. Фтористая нагрузка как маркер развития профессионального флюороза. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; (9): 146.
4. Обухова Т.Ю., Будкар Л.Н., Шмонина О.Г., Овчинникова Е.Е., Таланкина А.А., Кудрина К.С. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства. *Урал. мед. ж.* 2018; (10): 66–71.
5. Боденкова Г.М., Боклаженко Е.В., Ушакова О.В. Иммунорегуляторные маркеры бронхолегочной патологии у работников алюминиевой промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (9): 29–34.
6. Калинина О.Л., Зобнин Ю.В. Особенности ранней диагностики профессионального флюороза. *Сиб. мед. ж.* (Иркутск). 2017; (3): 15–7.
7. Жукова А.Г., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К. Специфичность клеточного ответа на действие различных производственных токсикантов. *Мед. труда и пром. экол.* 2011; (7): 23–6.
8. Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Уланова Е.В., Кизиченко Н.В., Щербакова Д.А., Бугаева М.С. Функционально-метаболический ответ гепатобилиарной системы на фтористую интоксикацию (экспериментальные исследования). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2010; (4): 64–8.
9. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычковская А.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков. *Инф. вестн. ВОГиС.* 2006; 10(1): 97–105.

10. Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека. *Гигиена и санитария.* 2016; 95(3): 255–62.

11. Чеботарев А.Г., Лагутина Г.Н., Дурягин И.Н. Условия труда, профессиональная патология, ее особенности и меры профилактики на предприятиях производства алюминия. *Металлург.* 2015; (11): 17–21.

12. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржиков Д.В., Данилов И.П., Кислицина В.В., Корсакова Т.Г. Определение вероятности нанесения ущерба здоровью работников алюминиевой промышленности в результате воздействия токсичных веществ. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013; (3, Ч. 2): 75–8.

13. Вейр Б.С. Анализ генетических данных. Дискретные генетические признаки: Пер. с англ. М.: Мир; 1995.

14. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.* 1993; 26(6): 1189–92.

15. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казицкая А.С., Алехина Д.А. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм. *Мед. в Кузбассе.* 2017; 16(3): 4–11.

16. Григорьева С.А., Никитина В.А., Ревазова Ю.А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена. *Гигиена и сан.* 2007; (5): 62–3.

17. Xu Z., Zhu H., Luk J.M., Wu D., Gu D., Gong W. et al. Clinical significance of SOD2 and GSTP1 gene polymorphisms in Chinese patients with gastric cancer. *Cancer.* 2012; 118(22): 5489–96.

18. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61(3): 154–66.

19. Tomaszewski P., Kubiak-Tomaszewska G., Łukasziewicz J., Pachecka J. Cytochrome P450 polymorphism--molecular, metabolic, and pharmacogenetic aspects. III. Influence of CYP genetic polymorphism on population differentiation of drug metabolism phenotype. *Acta Pol. Pharm.* 2008; 65(3): 319–29.

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Kuzmina L.P., Sorkina N.S., Burmistrova T.B. et al. Modern aspects of preserving and promoting the health of workers employed in enterprises for the production of aluminum. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; (11): 1–7 (in Russian).
2. Shabarin A.A., Vodyakov V.N., Kotin A.V., Kuvshinova O.A., Matyushkina Yu.I. Purification of drinking water from fluoride by the method of reverse osmosis. *Vestnik Mordovskogo universiteta.* 2018; 28(1): 36–47 (in Russian).
3. Fedoruk A.A., Rosly O.F. Fluoride load as a marker for the development of occupational fluorosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2015; (9): 146 (in Russian).
4. Obukhova T.Yu., Budkar L.N., Shmonina O.G., Ovchinnikova E.E., Talankina A.A., Kudrin K.S. The effect of cardiovascular and metabolic pathology on the development of professional chronic fluoride intoxication in aluminum production workers. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; (10): 66–71 (in Russian).
5. Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V., Ushakova O.V. Immunoregulatory markers of bronchopulmonary pathology in workers in the aluminum industry. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; (9): 29–34 (in Russian).
6. Kalinina O.L., Zobnin Yu.V. Features of early diagnosis of occupational fluorosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2017; (3): 15–7 (in Russian).
7. Zhukova A.G., Ulanova E.V., Fomenko D.V., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K. The specificity of the cellular response to the action of various industrial toxicants. *Med. truda i prom. ekol.* 2011; (7): 23–6 (in Russian).

8. Yadykina T.K., Zhukova A.G., Ulanova E.V., Kizichenko N.V., Scherbakova D.A., Bugaeva M.S. Functional and metabolic response of the hepatobiliary system to fluoride intoxication (experimental studies). *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2010; (4): 64–8 (in Russian).
9. Spitsyn V.A., Makarov S.V., Pai G.V., Bychkovskaya L.S. Polymorphism in human genes associated with xenobiotic biotransformation. *Informatsionnyy vestnik VOGiS*. 2006; 10(1): 97–105 (in Russian).
10. Mogilenkova L.A., Rembovsky V.R. The role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemicals in the human body. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(3): 255–62 (in Russian).
11. Chebotarev A.G., Lagutina G.N., Duryagin I.N. Working conditions, professional pathology, its features and preventive measures at aluminum production plants. *Metallurg*. 2015; (11): 17–21 (in Russian).
12. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., Danilov I.P., Kislitsina V.V., Korsakova T.G. Determination of the probability of damage to the health of workers in the aluminum industry as a result of exposure to toxic substances. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2013; (3, Pt 2): 75–8 (in Russian).
13. Weir B.S. *Genetic data analysis II. Methods for discrete population genetic data*. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland; 1990.
14. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int. J. Epidemiol.* 1993; 26(6): 1189–92.
15. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A. Contemporary concepts of molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine compounds on an organism. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(3): 4–11 (in Russian).
16. Grigorieva S.A., Nikitina V.A., Revazova Yu.A. Connection of allelic variants of xenobiotic detoxification genes with a cytogenetic response to the action of a mutagen. *Gigiena i sanitariya*. 2007; (5): 62–3 (in Russian).
17. Xu Z., Zhu H., Luk J.M., Wu D., Gu D., Gong W. et al. Clinical significance of SOD2 and GSTP1 gene polymorphisms in Chinese patients with gastric cancer. *Cancer*. 2012; 118(22): 5489–96.
18. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology*. 2000; 61(3): 154–66.
19. Tomaszewski P., Kubiak-Tomaszewska G., Łukaszkiwicz J., Pachecka J. Cytochrome P450 polymorphism — molecular, metabolic, and pharmacogenetic aspects. III. Influence of CYP genetic polymorphism on population differentiation of drug metabolism phenotype. *Acta Pol. Pharm.* 2008; 65 (3): 319–29.

Дата поступления / Received: 01.04.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 31.05.2019

Дата публикации / Published: 14.06.2019