

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-144-150>

УДК 616.31:616-003.663.4

© Коллектив авторов, 2020

Ядыкина Т.К.¹, Михайлова Н.Н.^{1,2}, Панев Н.И.¹, Коротенко О.Ю.¹, Жукова А.Г.^{1,2}, Семенова Е.А.¹**Клинико-генетические особенности формирования сопутствующей висцеральной патологии у рабочих с производственным флюорозом**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.** Актуальность проблемы определяет высокий уровень профессиональной заболеваемости у рабочих алюминиевого производства и распространенность соматической патологии, занимающей одно из лидирующих позиций в патогенезе флюороза.**Цель исследования** — определение клинико-генетических особенностей характера формирования сопутствующей висцеральной патологии у рабочих с производственным флюорозом.**Материалы и методы.** Использован комплекс клинико-биохимических, молекулярно-генетических и инструментальных методов исследования у больных флюорозом (246 человек) и в группе контроля (106 человек).**Результаты.** Определена высокая частота нарушения здоровья у рабочих, занятых на производстве алюминия, в ходе многолетнего мониторинга. Представлено расширенное клинико-генетическое исследование состояния соматических органов у рабочих, больных флюорозом, и в контроле. Выявлено, что в группе с установленным диагнозом значительно чаще встречаются сопутствующие основному заболеванию патологии: костно-мышечной и суставной систем, кровообращения, дыхательной (ринит, хронический, токсико-пылевой бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких), гепатобилиарной (жировой гепатоз, фтористая гепатопатия), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистопанкреатит), ренальной систем (пиелонефрит, мочекаменная болезнь), а также сочетание нескольких нозологий у 43% обследованных. Выявлена ассоциативная связь генотипов GG VEGF с хроническим пиелонефритом и TT IL1 β , GSTT1 0/0 с фтористым гепатозом у лиц, больных флюорозом.**Выводы.** В структуре профессиональной заболеваемости у рабочих основных профессий алюминиевого производства преобладает сопутствующая патология функциональных систем на фоне костной деструкции, детерминированная эндогенными факторами течения метаболических процессов организма.**Ключевые слова:** производственный флюороз; хроническая фтористая интоксикация; алюминиевое производство; метаболизм; висцеральная патология; генетический полиморфизм**Для цитирования:** Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Жукова А.Г., Семенова Е.А. Клинико-генетические особенности формирования сопутствующей висцеральной патологии у рабочих с производственным флюорозом. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60 (3). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-144-150>**Для корреспонденции:** Ядыкина Татьяна Константиновна, вед. научн. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», канд. биол. наук. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.Tatyana K. Yadykina¹, Nadezhda N. Mikhailova^{1,2}, Nikolay I. Panev¹, Olga Yu. Korotenko¹, Anna G. Zhukova^{1,2}, Elena A. Semenova¹**Clinical and genetic features of the formation of concomitant visceral pathology in workers with industrial fluorosis**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, Russia, 654041**Introduction.** The urgency of the problem determines the high level of occupational morbidity in aluminum production workers and the prevalence of somatic pathology, which occupies one of the leading positions in the pathogenesis of fluorosis.**The aim of the study** is to determine the clinical and genetic features of the nature of concomitant visceral pathology in workers with industrial fluorosis.**Materials and methods.** A complex of clinical, biochemical, molecular, genetic, and instrumental research methods was used in patients with fluorosis (246 people) and in the control group (106 people).**Results.** A high frequency of health disorders in workers engaged in the production of aluminum was determined during long-term monitoring. An extended clinical and genetic study of the state of somatic organs in workers with fluorosis and in control is presented. It is revealed that in the group of subjects with proven diagnosis, pathologies concomitant with the main disease were significantly more common: pathologies of musculoskeletal and articular systems, blood circulation, respiratory (rhinitis, chronic, toxic and dust-borne bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease), hepatobiliary (steatosis, fluoride

hepatopathy), gastrointestinal tract (chronic gastritis, cholecystopancreatitis), renal systems (pyelonephritis, urolithiasis), as well as a combination of several nosologies was in 43%. The association of GG VEGF genotypes with chronic pyelonephritis and TT *IL1 β* , *GSTT1* 0/0 with fluoride hepatosis was revealed in patients with fluorosis.

Conclusions. *The structure of occupational morbidity in workers of the main professions of aluminum production is dominated by concomitant pathology of functional systems against the background of bone destruction, determined by endogenous factors of the course of metabolic processes of the body.*

Keywords: *industrial fluorosis; chronic fluoride intoxication; aluminum production; metabolism; visceral pathology; genetic polymorphism*

For citation: Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Panev N.I., Korotenko O.Yu., Zhukova A.G., Semenova E.A. Clinical and genetic features of the formation of concomitant visceral pathology in workers with industrial fluorosis. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60 (3). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-144-150>

For correspondence: Tatyana K. Yadykina, leading researcher of 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

ORCIDs: Yadykina T.K. 0000-0001-7008-1035, Mikhailova N.N. 0000-0002-1127-6980, Panev N.I. 0000-0001-5775-2615, Korotenko O.Yu. 0000-0001-7158-4988, Zhukova A.G. 0000-0002-4797-7842

Funding. The study had no funding.

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

Введение. В структуре профессиональной заболеваемости хроническая фтористая интоксикация (ХФИ) рабочих, занятых на производстве алюминия, занимает лидирующее положение, несмотря на совершенствование условий труда и снижение объемов его выплавки.

В настоящее время существенно удлинились сроки развития флюороза на фоне снижения выраженности и стертости клинических проявлений, характеризующихся однотипной симптоматикой [1,2].

Чрезвычайно высокая токсичность фтора обусловлена его специфическим провоцирующим эффектом на многие соматические органы [3-8]. Политропный эффект фторидов осуществляется через воздействие на ферментные системы и аденилатциклазный комплекс, опосредованно влияя на нейроморальную регуляцию и усугубляя течение патологического процесса на системном уровне [9,10]. Поэтому висцеропатии фтористой этиологии протекают не изолированно, а сопровождают негативное течение основного заболевания.

Ключевым проявлением ХФИ является изменение экспрессии генов, ингибирование синтеза белка, и, как следствие, нарушение активности внутриклеточных ферментных систем в островках Лангерганса поджелудочной железы, в печени, коре надпочечников, щитовидной, паразитовидной железах, в форме их дезактивации, что выступает одним из доминантных механизмов-предикторов в развитии коморбидной патологии. Длительное воздействие фторидов нарушает антиоксидантный статус, повышает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в головном мозге, сердце, почках, печени, инициируя нарушение гомеостаза на системном уровне [11-15].

На экспериментальной модели ХФИ показаны нарушения обменных процессов и структурные изменения в органах гомеостатического обеспечения — гепатобилиарной системе — у лабораторных животных [16].

Учитывая вышеизложенное, важна оценка характера развития нарушений со стороны костной ткани и висцеральных систем в генезе производственного флюороза, основанная на клинических, молекулярно-генетических и экспериментальных исследованиях. Комплексный подход обеспечит ранние способы адекватной диагностики фтористых токсикозов, их профилактики и терапии [17,18].

Цель исследования — определение клинико-генетических особенностей характера формирования сопутствующей висцеральной патологии у рабочих с производственным флюорозом.

Материалы и методы. Комплексное исследование рабочих основных профессий (ОП) алюминиевого производства в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований (2013) осуществлено в условиях клинического стационара Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. Сбор анамнестических данных проводился путем анкетирования и анализа медицинских карт формы 025/у-87 с письменного информированного согласия пациентов.

Для выявления метаболических особенностей характера течения ХФИ обследованы 246 человек ОП — электролизники расплавленных солей (82,1%), анодчики (12,8%), машинисты крана (5,1%) и рабочие вспомогательных профессий (ВП), среди которых — литейщики (63,1%), слесари и электрики (19,8%), футеровщики (7,3%), монтажники (9,8%). Средняя длительность контакта в условиях высокой фтористой экспозиции составила $24,7 \pm 2,8$ года.

Группу контроля, обследуемую в рамках профилактического осмотра, составили лица без установленного диагноза (106 человек), непрерывный стаж работы которых в условиях производственной среды алюминиевого завода составил в среднем $21,2 \pm 8,9$ года. Группы сопоставимы по полу (мужской) и возрасту (средний возраст $52,7 \pm 4,5$ года), тех же специальностей, в равной степени находящиеся в условиях воздействия токсико-гигиенического нагрузочного комплекса на организм.

Забор крови для клинико-лабораторных исследований общего анализа крови, биохимического спектра, ферментативного среза, гормонального статуса проводился из локтевой вены в пластиковые пробирки с EDTA, 6%. Проведено расширенное исследование мочи.

Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и брюшинного пространства: печени, почек, щитовидной и паразитовидной желез. Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивалось по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с учетом субъективных симптомов оценки выраженности диспепсии.

Эхокардиография, сканирование экстракраниальных, сосудов верхних и нижних конечностей выполнены на ALOKA SSD-5500 (Япония).

Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, верхних и нижних конечностей. Патогенетический анализ костной ткани с оценкой степени су-

ставного синдрома осуществлен на костном денситометре «Discovery QDR Series X-Ray Bone Densitometer Explorer» (HOLOGIK Inc., USA). Диагноз соматической патологии установлен после консультации узких специалистов соответствующего профиля и результатов УЗИ.

Для молекулярно-генетического анализа кровь, взятая из кубитальной вены, замораживалась при температуре -20°C . Фенол-хлороформным методом из лейкоцитов размороженной периферической крови в объеме 700 мкл с осаждением 96% ледяным этиловым спиртом осуществлялось выделение геномной ДНК, полученные образцы которой растворялись в 100 мкл деионизированной H_2O . Протяженные делеции в локусах генов глутатионтрансфераз *GSTP1*, *M1*, полиморфизмы генов *IL1 β* (rs 1143634), *VEGF* (vascular endothelial growth factor) (rs 2010963), определялись реактивами для ПЦР-анализа (ООО «СибДНК», Новосибирск) амплификацией специфичных участков генов с флуоресцентной детекцией результатов в режиме Real-time PCR на амплификаторе ДТпрайм 4 ООО «НПО ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Статистический анализ с расчетом средней (M) и ошибки средней арифметической (m) проведен в STATISTICA 13.2. В описательной статистике использованы непараметрические методы, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность для сравнения парных частот генотипов между группами и оценки распределения по Hardy-Weinberg. Величина ассоциаций оценивалась в значении показателя отношения шансов Odds Ratio (OR) с вычислением 95% доверительного интервала (CI). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Фторсодержащие аэрозольные соединения, превышающие среднесменные концентрации в 3,3 раза ПДК, соответствующие условиям труда класса опасности 3.1 и присутствующие в воздухе рабочих корпусов алюминиевого завода в виде газообразного гидрофторида, фтористого водорода, углерода, солей фтористоводородной кислоты: натрия фторида, дифторида кальция, диалюминия триоксида, а также пыли глинозема, смолистых веществ, — выступают пусковыми факторными звеньями развития стойких системных нарушений у рабочих в условиях хронического воздействия производственных факторов.

Исследование показало, что у рабочих с ХФИ значимо чаще (72,3%), чем в группе контроля (27,7%), наблюдается патология внутренних органов на фоне выраженной клинической картины проявлений ($\chi^2=68,91$, $p=0,0000$, $\text{OR}=3,42$).

Выявлено 1642 случая сопутствующей патологии в группе больных, тогда как в контрольной — 316 ($p \leq 0,005$). Структурный анализ профессиональной заболеваемости представлен в таблице 1.

Анализ наиболее распространенных нозологических единиц показал, что лидирующее положение в группе больных занимают болезни костно-мышечной системы в виде деформирующего остеоартроза (ДОА) локтевых, коленных суставов и остеоалгий — ключевых маркеров поражения опорно-двигательного аппарата, выявленного в 79% случаев на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у 35% лиц с установленным диагнозом ($p=0,0002$). Остеоартроз поясничного отдела позвоночника и сочетающийся с ним клинические проявления люмбагии значимо преобладали в группе больных ($\chi^2=5,89$, $p=0,0031$, $\text{d.f.}=1$, $\text{OR}=7,38$, 95% CI — 2,09-19,07).

В основе патогенетического механизма действия фторидов на организм лежит повышенная резорбция костной ткани и высокая доля пропускной для него способности гистогематического барьера на фоне многовариантных нарушений метаболизма, инициирующих развитие специфических висцеропатий [19].

Среди рабочих, больных флюорозом, было значимо меньше относительно здоровых, без соматической патологии 16,26% против 52,83% в контроле ($\chi^2=49,94$, $p=0,0001$, $\text{d.f.}=1$, $\text{OR}=4,84$, 95% CI — 2,81-34,01).

Исследования распространенности заболеваний органов пищеварительной системы у лиц с ХФИ показывают преимущественное преобладание язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ($\chi^2=5,36$, $p=0,0205$, $\text{d.f.}=1$, $\text{OR}=4,85$, 95% CI — 1,11-21,08), атрофического гастрита ($\chi^2=7,85$, $p=0,0050$, $\text{d.f.}=1$, $\text{OR}=2,81$, 95% CI — 1,04-17,05) с нарушениями моторной и кислотообразующей функций, хронического холецистопанкреатита ($\chi^2=7,64$, $p=0,0055$, $\text{d.f.}=1$, $\text{OR}=4,76$, 95% CI — 1,42-15,98), изолированного панкреатита ($\chi^2=4,07$, $p=0,0043$, $\text{d.f.}=1$, $\text{OR}=4,10$, 95% CI — 1,26-19,31) и жирового гепатоза (ЖГ) по типу гепатобилиарного синдрома ($\chi^2=11,20$, $p=0,0004$, $\text{d.f.}=1$, $\text{OR}=7,31$, 95% CI — 3,06-11,03). Диагноз токсического гепатита установлен на основе развернутой клинической картины заболевания, синдрома цитолиза и признаков нарушения белоксинтетической функции печени на фоне диффузных ее изменений в виде жировой дистрофии гепатоцитов.

В патогенезе хронических профессиональных интоксикаций ведущую роль играют нарушения нейрогуморальной регуляции как проявление токсического действия, а также гипоксия, генерализованные сосудистые расстройства, повышенная проницаемость мембран клеток и, как следствие,

Анализ структуры соматической заболеваемости рабочих Analysis of the structure of somatic morbidity of workers

Таблица 1 / Table 1

Нозологическая группа заболеваний	Группа контроля	Группа больных флюорозом
Костно-мышечной системы	41,51±4,87	100±2,14 ($p=0,0002$)
Органов дыхания	25,47±3,11	72,76±4,17 ($p=0,001$)
Системы кровообращения	39,79±3,78	94,71±2,78 ($p=0,003$)
Органов пищеварения	19,81±3,71	67,47±3,11 ($p=0,0001$)
Глаза и придаточного аппарата	27,72±1,56	32,92± 3,11 ($p=0,071$)
Нервной системы	14,15±2,40	22,76±5,12 ($p=0,094$)
Кожи и подкожной клетчатки	22,81±3,51	46,34±2,56 ($p=0,005$)
Эндокринной системы	30,18±1,31	71,54±12,18 ($p=0,051$)
Мочеполовой системы	3,77±3,27	26,42±2,74 ($p=0,002$)
Других органов и систем	23,41±3,41	28,45±2,17 ($p=0,2027$)
Новообразования	0	4,06±0,11 ($p=0,0000$)

нарушение тканевого метаболизма, развитие соответствующей патологии [20].

При анализе эндокринопатий не выявлено отличий в распространенности метаболических нарушений, регистрирующихся равноценно в группе больных и в контроле у лиц с алиментарным ожирением ($\chi^2=1,02$, $p=0,3$). В группе больных значимо чаще встречается гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит ($\chi^2=7,69$, $p=0,005$) и сопутствующие им другие нарушения обмена веществ, выявляемые в 18% случаев у больных ХФИ ($\chi^2=7,61$, $p=0,005$, d.f.=1, OR=3,08, 95% CI — 1,33-7,08). Выявлена высокая распространенность нарушений углеводного обмена и, как следствие, большая доля лиц с метаболическим синдромом ($\chi^2=6,58$, $p=0,0102$, d.f.=1, OR=2,10, 95% CI — 0,67-18,50), больных сахарным диабетом ($\chi^2=3,99$, $p=0,004$, d.f.=1, OR=2,8, 95% CI — 0,97-8,50).

Болезни почек и мочевыводящих путей, среди которых преобладают хронические почечная недостаточность и пиелонефрит (ХП) ($\chi^2=16,63$, $p=0,0001$, d.f.=1, OR=8,32, 95% CI — 2,53-27,37), мочекаменная болезнь ($\chi^2=4,09$, $p=0,0430$, d.f.=1, OR=6,33, 95% CI — 0,82-48,81), чаще встречаются в группе больных, что подтверждается литературными данными [21,22].

При моделировании ХФИ у крыс выявлены направленные изменения в виде развернутой формы почечной недостаточности на фоне полиурии, нарушений азотистого обмена, микроциркуляции и электролитных расстройств [23]. Значимым в данном исследовании следует считать выявление ХФИ с почечным синдромом, сочетающимся с симметричным поражением суставов у 89% больных ($p=0,00001$).

Фтор практически не метаболизируется, накапливаясь в организме, достигая пикового своего накопления в костной ткани и паренхиматозных органах с дальнейшим выведением избытка фторидов с мочой. В то же время высокая степень почечной их экскреции обуславливает развитие ренальных расстройств и определяется характерными генетическими особенностями их формирования в условиях хронической фтористой нагрузки.

В основе патогенеза ренальной патологии может лежать дисбаланс ангиогенных факторов. Гены, вовлеченные в ангиогенез, оказывают значительное влияние на подверженность к профессиональной патологии почек. Показано, что развитие ХП у рабочих электролитного производства связано с распределением полиморфизмов гена VEGF. Проведенный молекулярно-генетический анализ показал, что среди рабочих с ХП преобладает генотип GG гена VEGF (53,33%), реже обнаруживались генотипы GC (20%) и CC (26,67%). Носительство высокоэкспрессирующих генотипов увеличивает шанс развития ХП у рабочих, больных флюорозом, осложненным патологией почек (табл. 2).

Проведенное исследование определило высокую распространенность (46,34%) заболеваний кожи, подкожной клетчатки различной этиологии и патогенеза у обследованных

рабочих, занятых на производстве алюминия. Максимальную распространенность имеют микозы стоп, онихомикозы ($\chi^2=4,89$, $p=0,0268$, d.f.=1, OR=2,67, 95% CI — 2,71-11,50), а псориаз, экзема, подошвенный фасциальный фиброматоз, контактный дерматоз, разноцветный лишай, папиломатоз распространены равнозначно ($\chi^2=0,11$, $p=0,7401$). Клинические изменения на коже рук сочетались с гиперкератозом в 43,8% случаев. Требуя дальнейшего исследования вопросы клинической значимости сосудистой эритемы у рабочих с ХФИ, ведущее значение в развитии которой принадлежит потенциально опасным факторам производственной среды — фтористому водороду, комбинированному воздействию фторидов, ароматических углеводородов, интенсивного теплового, инфракрасного излучения, обуславливающих характер и природу патологий кожи у рабочих с ХФИ [24,25].

Среди патологий бронхолегочной системы преобладает хронический, токсико-пылевой бронхит ($\chi^2=5,18$, $p=0,004$, d.f.=1, OR=3,27, 95% CI — 1,11-9,58), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ($\chi^2=7,14$, $p=0,007$, d.f.=1, OR=4,58, 95% CI — 1,36-15,41), обусловленные нарушением баланса иммуноглобулинов, цитокинов на фоне вторичной иммунной недостаточности, повышенной сенсибилизацией организма к фторидам, крайне негативно влияющих на функциональное состояние микрососудистого эндотелия [26,27]. В группе больных значимо преобладает хронический ринит ($\chi^2=11,23$, $p=0,0008$, d.f.=1, OR=2,90, 95% CI — 1,14-13,17) на фоне субатрофических изменений слизистой оболочки верхних дыхательных путей, имеющий обратную корреляционную связь с железодефицитной анемией ($rs=-0,394$, $p=0,001$), что обусловлено высокой токсико-химической нагрузкой на организм и согласуется с данными ряда авторов о нарушении пневматизации лобных пазух при гиперфторозе [28].

Исследование выявило широкую распространенность болезней системы кровообращения (94,71%; $p=0,003$), занимающих лидирующую позицию в структуре нозологий внутренних органов у лиц с флюорозом.

При этом патологии других органов и систем регистрировались значимо реже как в группе больных, так и в контроле (23,41% и 28,45% соответственно). В 4% случаев ($\chi^2=4,43$, $p=0,0035$) в группе больных выявлены новообразования (мочевого пузыря, правой почки, желудка, симметричных опухолей лучевых костей, лимфома, остеобластома).

Следует отметить, что у рабочих с установленным диагнозом сочетанная сопутствующая патология внутренних органов (4 и более) встречается чаще (в 43% случаев), чем в группе контроля (в 7,8%) ($\chi^2=46,7$, $p=0,0001$, d.f.=1, OR=3,94, 95% CI — 2,38-17,41). Исследование показало, что величина сопутствующей патологии на 58% обусловлена генетическим риском ($\chi^2=10,28$, $p=0,030$; d.f.=1, OR=4,44, 95% CI — 1,28-15,45). Немаловажную роль в развитии ранних симптоматических признаков при ХФИ играет влияние си-

Таблица 2 / Table 2

Распределение полиморфизмов rs 2010963 гена VEGF у рабочих, больных флюорозом, осложненным хроническим пиелонефритом

Distribution of rs 2010963 polymorphisms of the VEGF gene in workers with fluorosis complicated by chronic pyelonephritis

Генотип	Группа обследованных лиц		$\chi^2 (p)$	OR (95% CI)
	с хроническим пиелонефритом, n, %	без хронического пиелонефрита, n, %		
GG	24 (53,33)	56 (27,86)	10,872 (0,002)	2,959 (1,52-5,73)
GC	9 (20)	79 (39,30)		
CC	12 (26,67)	66 (32,83)		

Анализ встречаемости сочетаний генотипов при вариабельности биохимических параметров у рабочих с производственным флюорозом**Analysis of the occurrence of combinations of genotypes with variability of biochemical parameters in workers with industrial fluorosis**

Параметр	GSTT1	GSTM1	OR (95% CI)	p
АЛТ	0/0	++	8,11 (2,08–14,5)	0,001
АСТ	+/+	0/0	18,98 (9,77–28,3)	0,000
Билирубин	+/+	0/0	9,98 (1,07–19,36)	0,050
γГТ	0/0	+/+	11,13 (2,61–17,66)	0,013
СОЭ	0/0	+/+	-3,97 (-7,48–0,46)	0,031

Примечание: ** — *GSTM1* (+) включает генотипы *GSTM1* (+/0) и *GSTM1* (+/+).

Note: ** — *GSTM1* (+) includes the genotypes *GSTM1* (+/0) and *GSTM1* (+/+).

стем редокс-гомеостаза и биологической трансформации, главным компонентом которых является сеть антиоксидантных и детоксикационных ферментных систем, полиморфизм которых существенно повышает восприимчивость организма к факторам среды в условиях электролитического производства алюминия [29]. Частота нулевого генотипа *GSTT1* в контроле оказалась сопоставимой с таковой в группе больных флюорозом, осложненным токсическим пылевым бронхитом, и составила 36,0% и 34,8% соответственно ($\chi^2=2,26$; $p=0,130$), в то время как в группе лиц с хроническим пылевым бронхитом, больных флюорозом, осложненным патологией печени (ЖГ), статистически значимо преобладал генотип *GSTT1* 0/0 ($\chi^2=6,61$, $p=0,0001$, d.f.=1, OR=3,89, 95% CI 2,94–23,16). Система *GST* защищает гепатоциты от патологических процессов, в этой связи выявленная протяженная делеция ассоциирована с полным отсутствием ферментативной активности и ослаблением защиты клеток от воздействия токсичных метаболитов, свободных радикалов, увеличивая цитогенетические повреждения. Именно у лиц с ослабленным генотипом инактивация и метаболизм токсикантов, включая элиминацию их избытка, происходит ограниченно, что увеличивает степень развития сопутствующих основному заболеванию патологических состояний.

Специфичность клинических и молекулярно-генетических данных определяет диагностическую ценность только в случае комплексной взаимосвязи с рентгенологическими признаками перестройки костной ткани на фоне определения возможной степени сочетанной патологии со стороны висцеральных систем, а также оценкой биохимического статуса крови. Проведена ассоциативная связь между носительством так называемых неблагоприятных генотипов генов *GST* у рабочих с ХФИ, устойчиво существующих в популяции, и биохимическими изменениями параметров крови, их несущими. Выявлены ассоциативные связи между генотипами и уровнем АСТ, АЛТ, γГТ, СОЭ, концентрацией общего билирубина. Определена низкая активность γГТ $1,44 \pm 0,53$ Е/л ($p=0,0004$) у лиц-носителей гомозигот по *GSTT1/M1* на фоне высокой активности АСТ $64,0 \pm 66,03$ Е/л ($p=0,001$) и АЛТ $88,59 \pm 29,51$ Е/л ($p=0,042$), ассоциированных с генотипами *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0 соответственно. Общий анализ изученных сочетаний генотипов с параметрами крови больных флюорозом, осложненным ЖГ, представлен в таблице 3.

Исследование показало высокую взаимосвязь интегральных, сопровождающих флюороз признаков, усиливающих его патологическое течение у рабочих, что подтверждается ранее полученными экспериментальными данными. Выявлены нарушения метаболизма, сопровождающиеся гиперфер-

ментемией по индикаторным ферментам (АЛТ, АСТ, γГТ, ЩФ, ХЭ), обусловленные масштабным цитолизом на фоне развития стойких токсических эффектов со стороны печени, ее дистрофии в форме токсического фтористого гепатоза у крыс с ХФИ [16].

Исследование показало, что нарушения гепатобилиарной системы у больных флюорозом генетически детерминированы. При корреляционном анализе установлена прямая взаимосвязь минорного аллеля Т гена *IL1β* с функциональной активностью АЛТ, АСТ и общего билирубина ($rs=0,250$; $p=0,020$; $rs=0,221$; $p=0,019$; $rs=0,250$; $p=0,020$), что указывает на значимую диагностическую взаимосвязь полиморфизма гена *IL1β* со степенью тяжести поражения печени. Определена статистически значимая ассоциативная связь ($\chi^2=12,32$, $p=0,0001$, d.f.=1, OR=5,87, 95% CI — 1,26–27,09) генотипа ТТ *IL1β* с развитием фтористой гепатопатии в группе больных.

Таким образом, производственная среда алюминиевого завода определяет своеобразие течения профессионального флюороза, осложненного сопутствующей соматической заболеваемостью. Характер наиболее выраженных для данной патологии изменений костной ткани дополняется комплексом нарушений со стороны большинства органов и систем на фоне стертых метаболических нарушений, детерминирующих специфическое его протекание.

Выводы:

1. В структуре профессиональной заболеваемости рабочих алюминиевого производства ведущее место занимают болезни костной системы, кровообращения (94,71%), выделительной (26,4%), дыхательной (72,76%), патологии гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта (67,47%), кожи и подкожной клетчатки (46,34%), а также сочетанная форма патологии внутренних органов (43%).

2. У рабочих с ХФИ выявлены генотипы предрасположенности, выступающие маркерами развития патологических изменений у лиц с сопутствующей висцеральной патологией: генотип ТТ *IL1β* с развитием фтористой гепатопатии, *GSTT* 0/0, преобладающего в группе больных с жировым гепатозом, *GG VEGF* в группе лиц с хроническим пиелонефритом, что является значимым при оценке степени развития функциональных сдвигов в условиях длительной фтористой интоксикации.

3. Анализ полученных данных свидетельствует о необходимости комплексного подхода к профилактике, диагностике, терапии производственного флюороза и сопутствующих ему патологий функциональных систем с учетом индивидуальных особенностей метаболизма, детерминируемых наследственной компонентой, с целью разработки эффективных реабилита-

ционных мероприятий у металлургов, занятых на производстве алюминия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чеботарев А.Г., Прохоров В.А. Современные условия труда и профессиональная заболеваемость металлургов. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (6): 1-7.
2. Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотко Э.Г., Жовтык Е.П. и др. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 17-22.
3. Cicek E., Aydin G., Akdogan M. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; 24(2): 79-87.
4. Hewavithana P.B., Jayawardhane W.M., Gamage R., Goonaratna C. Skeletal fluorosis in Vavuniya District: an observational study. *Ceylon Med. J.* 2018; 63(3): 139-42.
5. Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Шмонева 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.
6. Шалина Т.И., Николаева Л.А., Савченков М.Ф., Быков Ю.Н., Мануева Р.С. Загрязнение окружающей среды фтористыми соединениями и их влияние на здоровье детей. *Гигиена и сан.* 2016; 95(12): 1133-7.
7. Курчевенко С.И., Боклаженко Е.В., Бодиевкова Г.М. Сравнительный анализ иммунного ответа у рабочих при воздействии различных производственных факторов. *Гигиена и сан.* 2018; 97(10): 905-9.
8. Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пустовалова О.В. Оценка влияния стажа работы на биохимические и гематологические показатели у работников производства фторполимеров. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (11): 24-30.
9. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казизка 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.
10. Агаакова Н.И., Петрова Т.И., Гусев Г.П. Активация fas рецепторов, каспазы-8 и каспазы-3 ионами фтора в эритроцитах крысы in vitro. *Ж. эволюц. биохимии и физиол.* 2019; 55(2): 90-6.
11. Hassan N.A., Yousef M.I. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47(9): 2332-7.
12. Pan X., Yan W., Qiu B., Liao Y., Liao Y., Wu S. et al. Aberrant DNA methylation of CyclinD-CDK4-p21 is associated with chronic fluoride poisoning. *Chem Biol Interact.* 2019; (315): 108875.
13. Wang J., Yang J., Cheng X., Xiao R., Zhao Y., Xu H. et al. Calcium Alleviates Fluoride-Induced Bone Damage by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Dysfunction. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(39): 10832-43.
14. Надей О.В., Соколова Т.В., Агаакова Н.И. Влияние ионов фтора на нейроны коры головного мозга крыс. *Морфология.* 2019; 155(2): 209.
15. Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Терешина Л.Г., Карпова Е.А. Диссоциация нарушений углеводного и липидного обмена у рабочих алюминиевого производства по данным медицинского осмотра. *Гигиена и сан.* 2015; 94(2): 67-9.
16. 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.
17. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н., Семенова Е.А., Панев Р.Н. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности. *Гигиена и сан.* 2019; 98(3): 276-9.
18. Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Данилов И.П., Семенова Е.А., Дорошилова А.В. и др. Клинико-экспериментальные исследования состояния костной ткани при флюорозе. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; (6): 364-370.
19. Уланова Е.В., Анохина А.С., Данилов И.П., Горбунова И.В., Герасимова Г.А. Применение нутрицевтиков в качестве профилактики профессионального флюороза. *Мед. труда и пром. экол.* 2006; (6): 44-8.
20. Бакумов П.А., Зернюкова Е.А., Козыренко Ю.В., Ковальская Е.Н., Кочетова Е.И. Влияние профессионально-производственных факторов на органы пищеварения. *Лекарств. вестн.* 2017; 11(2) (66): 40-51.
21. Будкарь Л.Н., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Шмонева О.Г., Кудрина К.С., Карпова Е.А. и др. Развитие хронической болезни почек у работников алюминиевого производства. *Профилактик. мед.* 2019; 22(4-2): 30-4.
22. Partanen S. Inhibition of human renal acid phosphatases by nephrotoxic micromolar concentrations of fluoride. *Exp Toxicol Pathol.* 2002; 54(3): 231-7.
23. Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г. Парциальные функции почек и водно-солевой баланс в условиях экспериментального флюороза. *Мед. в Кузбассе.* 2017; 16(1): 57-63.
24. Петренко О.Д. Распространенность кожных заболеваний у работников электролизного производства никеля и алюминия. *Экол. человека.* 2008; (10): 37-9.
25. Уфимцева М.А., Бочкарев Ю.М., Струин Н.А., Береснева Т.А., Сорокина К.Н., Симонова Н.В. Анализ результатов периодического медицинского осмотра дерматовенерологом рабочих, занятых на металлургических предприятиях Свердловской области. *Здоровье населения и среда обитания.* 2018; 12(309): 19-23.
26. Бодиевкова 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.
27. Бейгель Е.А., Катаманова Е.В., Шаяхметов С.Ф., Ушакова О.В., Павленко Н.А., Куks А.Н. и др. Влияние длительного воздействия промышленных аэрозолей на функциональное состояние бронхолегочной системы у работников алюминиевого производства. *Гигиена и сан.* 2016; (12): 1160-3.
28. Морозова В.В. Влияние неблагоприятных экологических факторов на примере фтористых соединений на процессы пневматизации лобных пазух. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2019; (4): 17.
29. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61(3): 154-66.

REFERENCES

1. Chebotarev A.G., Prokhorov V.A. Modern working conditions and occupational morbidity of metallurgists. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; (6): 1-7 (in Russian).
2. Roslaya N.A., Likhacheva E.I., Oransky I.E., Odinskaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P. et al. Clinical and pathogenetic features of chronic occupational toxicity with fluorine compounds in modern conditions. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; (11): 17-22 (in Russian).
3. Cicek E., Aydin G., Akdogan M. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; 24(2): 79-87.

4. Hewavithana P.B., Jayawardhane W.M., Gamage R., Goonaratna C. Skeletal fluorosis in Vavuniya District: an observational study. *Ceylon Med. J.* 2018; 63(3): 139-42.
5. Obukhova T.Yu., Budkar L.N., Shmonina O.G., Ovchinnikova E.E., Talankina A.A., Kudrina K.S. The impact of cardiovascular and metabolic disease at the time of development of occupational chronic fluoride intoxication in workers of aluminium production. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; (10): 66-71 (in Russian).
6. Shalina T.I., Nikolaeva L.A., Savchenkov M.F., Bykov Yu.N., Manueva R.S. Environmental pollution by fluoride compounds and their effect on children's health. *Gigiyena i sanitariya.* 2016; 95(12): 1133-7 (in Russian).
7. Kurchevenko S.I., Boklachenko E.V., Bodienkova G.M. Comparative analysis of the immune response in workers under the influence of various production factors. *Gigiyena i sanitariya.* 2018; 97(10): 905-9 (in Russian).
8. Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Pustovalova O.V. Evaluation of the impact of work experience on biochemical and hematological parameters in fluoropolymer production workers. *Med. truda i prom. ecol.* 2017; (11): 24-30 (in Russian).
9. 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).
10. Agalakova N.I., Petrova T.I., Gusev G.P. Activation of fas receptors, caspase-8 and caspase-3 by fluoride ions in rat red blood cells in vitro. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2019; 55(2): 90-6 (in Russian).
11. Hassan H.A., Yousef M.I. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47(9): 2332-7.
12. Pan X., Yan W., Qiu B., Liao Y., Liao Y., Wu S. et al. Aberrant DNA methylation of Cyclin-CDK4-p21 is associated with chronic fluoride poisoning. *Chem Biol Interact.* 2019; (315): 108875.
13. Wang J., Yang J., Cheng X., Xiao R., Zhao Y., Xu H. et al. Calcium Alleviates Fluoride-Induced Bone Damage by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Dysfunction. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(39): 10832-43.
14. Nadey O.V., Sokolova T.V., Agalakova N.I. The effect of fluoride ions on rat cortex neurons. *Morphology.* 2019; 155(2): 209 (in Russian).
15. Obukhova T.Yu., Budkar L.N., Tereshina L.G., Karpova E.A. Dissociation of disorders of carbohydrate and lipid metabolism in workers in aluminum production according to a medical examination. *Gigiyena i sanitariya.* 2015; 94(2): 67-9 (in Russian).
16. 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).
17. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. The prevalence of cardiovascular disease in workers in the aluminum industry. *Gigiyena i sanitariya.* 2019; 98(3): 276-9 (in Russian).
18. Mikhailova N.N., Yadykina T.K., Bugaeva M.S., Danilov I.P., Semenova E.A., Doroshilova A.V. et al. Clinical and experimental studies of the state of bone tissue with fluorosis. *Med. truda i prom. ecol.* 2019; (6): 364-370 (in Russian).
19. Ulanova E.V., Anokhina A.S., Danilov I.P., Gorbunova I.V., Gerasimova G.A. The use of nutraceuticals as a prophylaxis of occupational fluorosis. *Med. truda i prom. ecol.* 2006; (6): 44-8 (in Russian).
20. Bakumov P.A., Zernyukova E.A., Kozyrenko Yu.V., Kovalskaya E.N., Kochetova E.I. The influence of occupational factors on the digestive system. *Lekarstvennyy vestnik.* 2017; 11(2) (66): 40-51 (in Russian).
21. Budkar L.N., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Shmonina O.G., Kudrina K.S., Karpova E.A. et al. Development of chronic kidney disease in aluminum workers. *Profilakticheskaya meditsina.* 2019; 22(4-2): 30-4 (in Russian).
22. Partanen S. Inhibition of human renal acid phosphatases by nephrotoxic micromolar concentrations of fluoride. *Exp Toxicol Pathol.* 2002; 54(3): 231-7.
23. Yadykina T.K., Gorokhova L.G., Korsakova T.G. Partial kidney function and water-salt balance in experimental fluorosis. *Meditsina v Kuzbasse.* 2017; 16(1): 57-63 (in Russian).
24. Petrenko O.D. The prevalence of skin diseases among workers in the electrolysis of nickel and aluminum. *Ekologiya cheloveka.* 2008; (10): 37-9 (in Russian).
25. Ufimtseva M.A., Bochkarev Yu.M., Struin N.L., Beresneva T.A., Sorokina K.N., Simonova N.V. Analysis of the results of a periodic medical examination by a dermatovenerologist of workers employed in metallurgical enterprises of the Sverdlovsk region. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya.* 2018; 12(309): 19-23 (in Russian).
26. Bodienkova G.M., Boklachenko E.V., Ushakova O.V. Immunoregulatory markers of bronchopulmonary pathology in workers in the aluminum industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2018; (9): 29-34 (in Russian).
27. Beigel E.A., Katamanova E.V., Shayakhmetov S.F., Ushakova O.V., Pavlenko N.A., Kuks A.N., et al. The effect of prolonged exposure to industrial aerosols on the functional state of the bronchopulmonary system in workers in aluminum production. *Gigiyena i sanitariya.* 2016; (12): 1160-3 (in Russian).
28. Morozova V.V. The influence of adverse environmental factors on the example of fluoride compounds on the processes of pneumatization of the frontal sinuses. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019; (4): 17 (in Russian).
29. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61(3): 154-66.

Дата поступления / Received: 26.12.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 17.02.2020

Дата публикации / Published: 03.2020