

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-375-380>

УДК 616-092.4:616.1:616-099

© Коллектив авторов, 2020

Ядыкина Т.К.¹, Коротенко О.Ю.¹, Панев Н.И.¹, Семенова Е.А.¹, Жукова А.Г.^{1,2}, Михайлова Н.Н.^{1,2}**Клинико-экспериментальные исследования сердечно-сосудистых нарушений в условиях фтористой интоксикации организма**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 занимает одну из лидирующих позиций среди отраслей цветной металлургии по распространенности профессиональной патологии, многие вопросы патофизиологических механизмов развития которой остаются открытыми. В ряду сопутствующих соматических заболеваний у рабочих, занятых на производстве алюминия, 1-е место занимает патология сердечно-сосудистой системы на фоне хронической фтористой интоксикации организма.

Цель исследования — выявить некоторые особенности формирования сердечно-сосудистой патологии в условиях длительного воздействия повышенных доз фторидов на организм.

Материалы и методы. Проведен комплексный анализ распространенности сердечно-сосудистой патологии и специфических особенностей патогенеза артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и атеросклероза на основе клинико-генетических методов исследования у 246 рабочих, больных флюорозом, и в группе сравнения (106 человек). Экспериментальные исследования морфофункционального состояния миокарда и сосудов в условиях хронической фтористой экспозиции с гистологическим анализом тканей проведены на белых лабораторных крысах.

Результаты. В клинико-экспериментальном исследовании с оценкой патологических нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в условиях фтористой интоксикации организма выявлена структура и частота кардиоваскулярной патологии у металлургов основных и вспомогательных профессий, занятых на производстве алюминия. Определена ассоциация генов VEGF, IL1 β , GSTT1, GSTM1, CYP1A1, CYP1A2 с сопутствующим коронарным, облитерирующим и мультифокальным атеросклерозом, нарушением сердечного ритма, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, осложненной пиелонефритом и стеатозом печени. В эксперименте показан токсический эффект воздействия фторидов на миокард и коронарные сосуды.

Выводы. В ранговой структуре профессионально обусловленной заболеваемости у работников, занятых на производстве алюминия, преобладает сердечно-сосудистая патология, в частности артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз на фоне выраженных полиорганных проявлений, нарушений костного метаболизма, подтверждаемых экспериментальными данными.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология; фтористая интоксикация; профессиональный флюороз; полиморфизм генов

Для цитирования: Ядыкина Т.К., Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Семенова Е.А., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н. Клинико-экспериментальные исследования особенностей формирования сердечно-сосудистых нарушений в условиях фтористой интоксикации организма. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-375-380>

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 30.04.2020 / Дата принятия к печати: 14.05.2020 / Дата публикации: 06.2020

Tatyana K. Yadykina¹, Olga Yu. Korotenko¹, Nikolay I. Panev¹, Elena A. Semenova¹, Anna G. Zhukova^{1,2}, Nadezhda N. Mikhailova^{1,2}**Clinical and experimental studies of cardiovascular disorders in the conditions of fluoride intoxication of the body**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 occupies one of the leading positions among other branches of non-ferrous metallurgy in terms of the prevalence of occupational pathology, many questions of pathophysiological mechanisms of its development remain open. Among the concomitant somatic diseases in workers engaged in the production of aluminum, the first place is occupied by the pathology of the cardiovascular system against the background of chronic fluoride intoxication of the body.

The aim of the study is to identify some features of the formation of cardiovascular pathology in the conditions of prolonged exposure to high doses of fluorides on the body.

Materials and methods. A complex analysis of the prevalence of cardiovascular pathology and specific features of the pathogenesis of arterial hypertension, coronary heart disease and atherosclerosis was performed based on clinical and genetic research methods in 246 workers with fluorosis and in the comparison group (106 people). Experimental studies of the morphofunctional state of the myocardium and blood vessels in conditions of chronic fluoride exposure with histological analysis of tissues were performed on white laboratory rats.

Results. In the clinical pilot study with the assessment of pathological disorders of the cardiovascular system in terms of fluoride intoxication revealed the structure and frequency of cardiovascular disease metallurgists main and auxiliary workers, employed in the

production of aluminium. The Association of VEGF, IL1 β , GSTT1, GSTM1, CYP1A1, CYP1A2 genes with concomitant coronary, obliterating and multifocal atherosclerosis, heart rhythm disorders, arterial hypertension, coronary heart disease complicated by pyelonephritis and liver steatosis was determined. The experiment shows the toxic effect of fluoride on the myocardium and coronary vessels.

Conclusions. In the ranking structure of professionally determined morbidity in workers engaged in the production of aluminium, cardiovascular pathology prevails, in particular, arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis against the background of pronounced multi-organ manifestations, violations of bone metabolism, confirmed by experimental data.

Keywords: cardiovascular pathology; fluoride intoxication; professional fluorosis; gene polymorphism

For citation: Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Panev N.I., Semenova E.A., Zhukova A.G., Mikhailova N.N. Clinical and experimental studies of cardiovascular disorders in the conditions of fluoride intoxication of the body. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-375-380>

For correspondence: Tatyana K. Yadykina, leading researcher of molecular-genetic and experimental studies laboratory 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, Korotenko O.Yu. 0000-0001-7158-4988, Panev N.I. 0000-0001-5775-2615, Zhukova A.G. 0000-0002-4797-7842, Mikhailova N.N. 0000-0002-1127-6980

Funding. The study had no funding.

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

Received: 30.04.2020 / Accepted: 14.06.2020 / Published: 06.2020

Введение. Условия труда работающих на предприятиях алюминиевой промышленности характеризуются высокой запыленностью, наличием токсикологического комплекса вредных примесей в воздухе рабочей зоны смешанного состава, интенсивным уровнем шума и локальной вибрации, неблагоприятным микроклиматом и чрезвычайно высокой напряженностью труда, обуславливающих развитие профпатологии и коморбидных состояний [1–3]. Профессиональный флюороз, развивающийся на фоне хронической фтористой интоксикации (ХФИ) организма у рабочих цветной металлургии, занимает одну из ведущих позиций в структуре распространенной заболеваемости, однако патогенетические механизмы ее развития изучены недостаточно [4–7].

Многочисленные исследования нарушений физиологических функций у рабочих электролитных цехов, больных производственным флюорозом, показывают, что наибольшее функциональное перенапряжение испытывают костно-суставная, дыхательная, пищеварительная, выделительная и нервно-мышечная системы организма, приводящее к срыву адаптационных механизмов, инициирующих патологические изменения. Одну из доминирующих позиций в ряду сопутствующих профзаболеванию висцеральных нарушений у рабочих алюминиевой промышленности занимает сердечно-сосудистая патология [8–13]. Кардиовасотоксические эффекты фторидов проявляются диастолической дисфункцией миокарда, снижением эластических свойств аорты — значимых провоцирующих факторов высокого риска развития болезней системы кровообращения (БСК), в частности артериальной гипертензии (АГ). Воздействие малых доз фторсодержащих компонентов производственной среды (фтористого водорода, солей фтора) на организм сопровождается специфичным провоцирующим их влиянием на гомеостаз и дисбалансу антиоксидантных механизмов защиты в сердечной мышце, активации апоптоза в кардиомиоцитах. Деструкция миокарда проявляется лизисом миофиламентов и дезорганизацией митохондриального ретикула [14–16].

Длительная экспозиция фторидами вызывает нарушение водно-солевого баланса с типичной симптоматической картиной гипернатриемии, гипокалиемии на фоне функциональных ренальных и кардиологических расстройств с соответствующим удлинением электрической систолы [17–19]. На этом фоне важным является оценка индивидуального характера развития патологических нарушений со стороны висцеральных систем, в частности сердечно-сосудистой [20–22].

Физиологический ответ организма на определенный стимул определяется генетическими вариациями, боль-

шинство из которых включают tandemные повторы, замены, вставки, дубликации сегментов ДНК, одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP — Single Nucleotide Polymorphism), составляющие около 90% всех известных вариаций, дислоцирующихся в пределах кодирующих последовательностей, в некодирующих участках и между генами. Описано большое число наследственных синдромов, предопределяющих вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов. Показан вклад генетических факторов в патогенез БСК: атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, коронарной недостаточности [23–27].

Использование комплексной оценки токсического воздействия фторидов на костную ткань и висцеральные системы, основанной на клинико-генетических и экспериментальных исследованиях, актуально с позиции поиска ранних этапов их диагностики, связанной со специфичным патогенетическим механизмом локального действия фторидов на функциональный гомеостаз.

Цель исследования — выявить некоторые особенности формирования сердечно-сосудистой патологии в условиях длительного воздействия повышенных доз фторидов на организм.

Материалы и методы. Обследование рабочих алюминиевого завода осуществлено согласно этическим принципам проведения научных медицинских исследований в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний с информированного согласия на участие в исследовании.

Обследованы 246 лиц основных (электролизники расплавленных солей, анодчики, машинисты крана) и рабочих вспомогательных профессий (литейщики, слесари, электрики, футеровщики-шамотчики и монтажники на ремонте ванн), длительность контакта в условиях ХФИ составила 24,7 $\pm$ 2,8 года. Группу сравнения из 106 человек составили высокостажированные лица без установленного профдиагноза в возрасте 52,7 $\pm$ 4,5 года тех же специальностей.

Клинико-лабораторные исследования биохимического спектра крови, взятой из кубитальной вены в пробирки с EDTA, проводили стандартными методиками. Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование внутренних органов и брюшинного пространства: печени, почек. Эхокардиография, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов верхних и нижних конечностей проведены на аппарате ALOKA SSD-5500 (Япония). Пациентам с нарушением сердечного ритма проведено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «Поли-Спектр-СМ». АГ устанавливали по данным анамнеза, ре-

зультатам двукратного измерения артериального давления, суточного мониторингирования с оценкой результатов клинических исследований согласно Национальным рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ. Выявление ИБС проводили по методикам, установленным ВОЗ.

Сбор биологического материала для молекулярно-генетического исследования с оценкой функционального состояния организма проводили стандартными методами с соблюдением процедуры информированного согласия. В качестве ДНК-содержащего материала использовали замороженную при температуре -20°C периферическую кровь (700 мкл) с последующим ее размораживанием, выделением из лейкоцитов фенол-хлороформной экстракцией ДНК, ее осаждением 96% этанолом и растворением в 100 мкл деионизированной H_2O . Определение генетических детерминант, связанных с особенностями метаболизма, определяющими преобладающий характер течения БСК, включало типирование: делеций в локусах генов ферментов GSTM1, GSTT1, полиморфизма генов CYP1A1 (rs 4646903), CYP1A2 (rs 762551), IL1 β (rs 1143634), VEGF (rs 2010963) (*vascular endothelial growth factor*) путем ПЦР-анализа с использованием реактивов ООО «СибДНК» (Новосибирск, РФ) в режиме Real-time на ДТпрайм 4 ООО «НПО ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Экспериментальные исследования выполнены на модели хронической интоксикации фтором (в свободном доступе к водному раствору NaF в предельно-допустимой концентрации 10 мг/л в течение 12 недель) с вовлечением 32 половозрелых белых крыс-самцов массой тела 175–230 г. Протоколы исследований формировали в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». В хроническом эксперименте содержание, питание, уход за лабораторными животными проводили согласно требованиям «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003). Динамическое нарастание фтористой интоксикации определяли в суммарной оценке функционального состояния крыс биохимическими, физиологическими, гематологическими методами исследования. Декапитацию проводили под эфирным наркозом, забирали образцы сердца и сосудов для гистологического анализа. Стандартными методами готовили срезы (5 мкм), окрашивали по Ван Гизону и микроскопировали препараты на «Nikon Eclipse E 200».

Статистический расчет средней (M), ошибки средней арифметической (m) проведен в STATISTICA 13.2. В опи-

сательной статистике использовались непараметрические методы. Применялся критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность для сравнения попарных частот генотипов между группами. Степень ассоциативной связи генотипов с патологическим фенотипом оценивалась при уровне значимости $p \leq 0,05$ в значении показателя отношения шансов (OR) с вычислением доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение. Одним из пусковых факторов развития сердечно-сосудистых нарушений у рабочих алюминиевой промышленности выступает фтористая интоксикация, обусловленная кумуляцией фторидов, обладающих высокой хронической токсичностью в условиях их длительного накопления в организме, на фоне комплексного влияния факторов производственной среды. Ранее было показано, что у рабочих с ХФИ значимо чаще (в 72,3% случаев), чем в группе сравнения (27,7%), наблюдается выраженная клиническая картина сочетанной сопутствующей патологии внутренних органов, предопределенная эндогенной компонентой [25]. У работников алюминиевого завода выявлено масштабное распределение БСК как в группе больных, так и в группе сравнения, однако частота их значимо преобладает у лиц с флюорозом, первое место среди которых занимает АГ (47,96%), составляющая 178 случаев ($\chi^2=16,83$, $p=0,0000$, d.f.=1, OR=2,83, 95% CI — 1,70–4,71). Выявлено, что распространенность гипертонической болезни (ГБ, 24,32%) I, II стадии преобладает в группе больных ($\chi^2=6,80$, $p=0,009$, d.f.=1, OR=1,86, 95% CI — 1,16–2,98). При этом частоты эссенциальной (первичной) АГ распределены равномерно между группами ($\chi^2=2,65$, $p=0,104$, d.f.=1, OR=2,71, 95% CI — 0,78–9,40). Структурный анализ сердечно-сосудистой патологии у рабочих отражен в таблице 1.

Хроническое течение фтористой интоксикации сопровождается повышенной проницаемостью мембран клеток и, как следствие, нарушением тканевого метаболизма. Фтор, как ключевой клеточный токсикант, индуцирует дефект цитоплазматических мембран, выступает в роли блокаатора кальциевых каналов с последующим повышением контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов на фоне активации симпатико-адреналовой системы, повышения секреции кортизола, инсулина, неуклонно приводящих к гипертензии [23,27,28]. У крыс с ХФИ показано значимое увеличение уровня кортикостерона плазмы крови на фоне гипокальциемии [11,21]. В данном контексте повы-

Таблица 1 / Table 1

Структурный анализ сердечно-сосудистой патологии у рабочих алюминиевого производства
Structural analysis of cardiovascular pathology in aluminum production workers

Заболевания системы кровообращения	Группа сравнения	Группа больных флюорозом
Артериальная гипертензия	17,13±9,01	47,96±7,15 ($p=0,0000$)
Артериальная гипертензия эссенциальная	54,11±4,67	61,34±12,65 ($p=0,104$)
Гипертоническая болезнь	5,14±1,22	24,32±2,89 ($p=0,009$)
Ишемическая болезнь сердца	25,47±3,11	72,76±4,17 ($p=0,001$)
Диффузные изменения миокарда	7,9±2,39	34,12±2,37 ($p=0,004$)
Нарушения сердечного ритма	8,3±3,45	56,12±13,77 ($p=0,005$)
Атеросклероз мультифокальный	19,7±3,78	94,71±2,78 ($p=0,0029$)
Атеросклероз облитерирующий	19,81±3,71	67,47±3,11 ($p=0,0001$)
Атеросклероз аорты	7,72±1,56	59,52±3,11 ($p=0,0005$)
Ангиосклероз сетчатки глаза	14,15±2,40	22,76±5,12 ($p=0,092$)
Хроническая венозная недостаточность	2,8±1,11	17,47±2,56 ($p=0,003$)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	30,18±1,31	71,54±12,1 ($p=0,071$)

шение АД расценивается как компенсаторная реакция организма, вызванная дисбалансом адаптационных механизмов.

Длительная фтористая нагрузка нарушает процессы окислительного фосфорилирования, гликолиза за счет бесконтрольного связывания Ca^{2+} , что неизбежно инициирует кардиотоксичность [10]. Тканевой дефицит Ca^{2+} нарушает реполяризацию в желудочках сердца.

В миокарде крыс, экспонированных фтором, к 12-й неделе фтористой интоксикации определяется выраженный межмышечный отек, очаговая лимфоцитарная инфильтрация в межмышечных пространствах, увеличение толщины кардиомиоцитов, и, как следствие, утолщение миокарда.

Дисбаланс ангиогенных факторов приводит к патологическим ренальным и кардиовазотоксическим нарушениям, оказывающим негативное влияние на функциональный гомеостаз.

Важное патогенетическое звено в цепи событий, предшествующих развитию флюороза и полиорганной недостаточности, — нарушения механизмов компенсации нарушенных функций из-за высокой токсико-химической нагрузки на организм на фоне нарастающей гипоксии и сопровождающих ее интенсивно прогрессирующих сосудистых катастроф. У крыс, длительно экспонированных фтором, на фоне системных морфологических изменений, проявляющихся нарушением не только структуры кардиомиоцитов, а также гепатоцитов и клеток канальцевого аппарата нефронов в динамике фтористого воздействия показано развитие сердечно-сосудистых нарушений [11,21,22]. Признаки сердечной недостаточности на фоне полиурии сочетались с нарушением микроциркуляции и водно-солевым дисбалансом.

Обусловленное высокой нефротоксичностью фтора развитие почечной недостаточности у больных флюорозом сопровождается нарастанием кардиологической патологии в условиях хронической фтористой нагрузки вследствие повреждения клеточных мембран, что подтверждается экспериментальными данными [22]. Кроме того, фтор агрессивно ингибирует Na-K-ATP-азы , нарушает трансмембранный поток натрия, усиливая кардиомиопатию [10,17,23].

Согласно современным представлениям, сердечно-сосудистые заболевания являются следствием комплексного воздействия генетических и средовых факторов на организм [4,5,12].

Полигенный характер исследования патогенеза ГБ предполагает определение суммарного вклада «неблагоприят-

ных» генетических вариаций, отражающих различные аспекты метаболизма, существенно повышающих риск развития заболевания. Молекулярно-генетический анализ показал, что масштабность кардиологической патологии может быть обусловлена генетическим статусом организма. Развитие АГ у рабочих связано с полиморфизмом гена VEGF. Среди металлургов с АГ значимо преобладает генотип (G/G) гена VEGF (56,74%) на фоне равного распределения реже обнаруживаемых генотипов G/C (19,67%) и C/C (23,59%) в группе больных флюорозом, осложненным АГ (табл. 2).

Следует отметить, что широта распространения сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевого производства, больных флюорозом, проявляется ранней манифестацией ИБС первого функционального класса ($\chi^2=6,37$, $p=0,001$, $d.f.=1$, $OR=2,82$, 95% CI — 1,22-6,53) вследствие прогрессирующего снижения коронарного кровотока, эластичности сосудов, атеросклероза. Диффузные изменения миокарда преобладают в группе больных ($\chi^2=4,07$, $p=0,004$, $d.f.=1$, $OR=4,10$, 95% CI — 1,35-6,37) и сопровождаются нарушением сердечного ритма ($\chi^2=4,07$, $p=0,005$, $d.f.=1$, $OR=4,10$, 95% CI — 3,47-7,50) в результате нарастающих электролитных расстройств, а также метаболическим сердечно-сосудистым синдромом в сочетании с атеросклерозом: аорты ($p=0,0005$), облитерирующим ($p=0,0001$) и мультифокальным ($\chi^2=4,76$, $p=0,0029$, $d.f.=1$, $OR=2,14$, 95% CI — 0,87-18,34).

ИБС — многофакторное заболевание, в патогенезе которого доминирующую роль играет окислительный стресс, генетическая гетерогенность и факторы окружающей среды, обуславливающие нарушение протекания нормальных биохимических процессов [18,23].

Исследование выявило значимую сопряженность генотипа GC VEGF в группе лиц с АГ/ИБС ($\chi^2=8,67$, $p=0,003$, $d.f.=1$, $OR=3,53$, 95% CI — 1,45-8,59). В группе больных преобладает хроническая венозная недостаточность, выявляемая в 17,47% случаев ($\chi^2=8,63$, $p=0,003$, $d.f.=1$, $OR=3,53$, 95% CI — 1,45-8,57). Варикозное расширение вен нижних конечностей распределены равномерно ($p=0,071$). При анализе результатов распределения частот встречаемости полиморфных вариантов гена CYP1A1 обнаружено значимое повышение частоты (A/G) — гетерозиготного генотипа — у 15,8% ($\chi^2=5,66$, $p=0,017$, $OR=3,14$, 95% CI — 2,86-8,10) рабочих с мультифокальным атеросклерозом. Сочетание

Таблица 2 / Table 2

Распределение полиморфизмов rs 2010963 гена VEGF у рабочих, больных флюорозом, осложненным артериальной гипертензией

Distribution of rs 2010963 polymorphisms of the VEGF gene in workers with fluorosis complicated by arterial hypertension

Гено-тип	Группа обследованных лиц		χ^2 (p)	OR (95% CI)
	с артериальной гипертензией (n=178), %	без артериальной гипертензии (n=68), %		
GG	101 (56,74)	22 (32,35)	11,706 (0,0006)	2,742 (1,52-4,93)
GC	35 (19,67)	19 (27,94)		
CC	42 (23,59)	27 (39,71)		

Таблица 3 / Table 3

Распределение полиморфизмов rs 2010963 гена VEGF у рабочих, больных флюорозом, осложненным атеросклерозом аорты

Distribution of rs2010963 polymorphisms of the VEGF gene in workers with fluorosis complicated by aortic atherosclerosis

Гено-тип	Группа обследованных лиц		χ^2 (p)	OR (95% CI)
	с атеросклерозом аорты, n, %	без атеросклероза аорты, n, %		
GG	21 (25,03)	14 (31,81)	12,025 (0,0005)	3,921 (1,77-5,73)
GC	50 (59,50)	12 (22,27)		
CC	13 (15,47)	18 (45,92)		

гетерозиготного генотипа (A/G) гена CYP1A1 с гомозиготным генотипом (C/C) гена CYP1A2 ($\chi^2=6,80$, $p=0,031$, $OR=2,74$, 95% CI – 1,18-5,39) выступает значимым предиктивным фактором развития мультифокального атеросклероза у рабочих, больных флюорозом

Следует отметить, что выявление низко- и высокофункциональных аллелей генов не является основанием для подтверждения к постановке соответствующего диагноза, а может выступать лишь в качестве дополнительного информативного маркера, определение которого увеличивает степень вероятности раннего выявления сопутствующих патологических состояний при флюорозе.

Патологические изменения на системном уровне определяют полисиндромный характер поражения организма в условиях ХФИ. Выявлена сочетанная форма кардиомиопатий в группе больных (90 случаев, 36,58%) и в группе сравнения (18 случаев, 16,98%), осложненных коронарным атеросклерозом с ИБС по типу стенокардии, обусловленной кардиовазотоксическим механизмом действия фторид-иона на организм ($\chi^2=13,38$, $p=0,001$, $OR=2,82$, 95% CI — 1,59-4,98). Одной из наиболее важных причин развития атеросклероза являются дислипидемии [29]. Установлена диссоциация параметров липидного обмена на фоне развития АГ у лиц, больных флюорозом ($p=0,0002$). Однако снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) не является маркером-предиктором множественного сосудистого поражения [20,27,29]. Выявлена ассоциация полиморфизма (G/C) VEGF с хроническим пиелонефритом [25], атеросклерозом аорты в группе больных АГ (табл. 3).

Определена также высокая вероятность развития коронарного атеросклероза у больных флюорозом — носителей генотипа (T/T) IL1 β — на фоне хронической формы фтористой гепатопатии в виде стеатоза у лиц с сопутствующей кардиоваскулярной патологией ($OR=7,84$, 95% CI — 1,24-37,01, $p=0,0001$). Полиморфный локус (C/T) IL1 β может вносить значимый вклад в предрасположенность к формированию концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка при АГ у рабочих, больных флюорозом ($p=0,049$). Нарушения сердечного ритма, сочетанные с АГ, также выявлены у лиц-носителей сочетаний GSTT1+/GSTM1del ($OR=8,2$, CI95% — 2,08-14,40, $p=0,001$). Типирование полиморфных маркеров генов может иметь принципиальное значение при формировании и стратификации групп повышенного риска развития АГ, ИБС и атеросклероза различной локализации у больных флюорозом в ходе разработки эффективных профилактических мероприятий.

Клинико-экспериментальное исследование показало высокую сопряженность усугубляющих патогенез флюороза признаков и своеобразный характер течения сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевого производства в условиях хронической фтористой нагрузки на организм.

Выводы:

1. Первое ранговое место в структуре коморбидной патологии у рабочих с профессиональным флюорозом занимают болезни системы кровообращения — 94,71%. ХФИ оказывает кардиовазотоксическое действие на фоне миокардиодистрофии, связанной с цито- и мембранотоксическим механизмом действия фторид-иона и высоким его сродством к ионам Ca²⁺.

2. Молекулярно-генетический анализ обнаружил сопряженность значимых генетических маркеров с патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы в условиях ХФИ при оценке степени их тяжести: генотипа (T/T) IL1 β с развитием коронарного атеросклероза на фоне стеатоза печени; преобладания генотипа (A/G) CYP1A1 у лиц с мульт-

тифокальным атеросклерозом и высокой частоты сочетания GSTT1+/GSTM1del в группе больных флюорозом, отягощенным кардиоваскулярной патологией в виде нарушения сердечного ритма; генотипов (G/G) — в группе лиц с АГ и генотипа (G/C) гена VEGF — в группе рабочих с коронарным атеросклерозом; сочетание (A/G) CYP1A1 с гомозиготным генотипом (C/C) гена CYP1A2 является предиктивным фактором развития мультифокального атеросклероза; преобладания генотипа (GC) гена VEGF в группе лиц при сочетании АГ и ИБС.

3. Высокий уровень сопутствующей профессиональному флюорозу сердечно-сосудистой патологии по типу токсических кардиомиопатий определяет необходимость разработки адекватных превентивных мер по управлению профессиональными рисками на предприятиях алюминиевой промышленности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В. 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. Лахман О.А., Калинина О.А. и др. Проблемы диагностики начальной формы профессионального флюороза у работников современного производства алюминия. *Сиб. мед. ж.* 2013; (6): 137–40.
3. Фрид А.С., Борисочкина Т.И. Фтор: миграционная подвижность в почвах при техногенных загрязнениях. *Агрохимия.* 2019; (3): 65–71.
4. Рослый О.Ф., Плотнок Э.Г. и др. Приоритетные факторы профессионального риска при электролизе алюминия. *Здоровье населения и среда обитания.* 2013; (9): 19–21.
5. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю. и др. Роль химических факторов риска в развитии сосудистых нарушений у взрослого населения селитебных территорий в зоне влияния предприятий алюминиевого производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (11): 8–13.
6. Тарасова Л.А., Дымочка М.А., Рычкова М.А. Заболевания кардиоваскулярной и респираторных систем в профпатологии. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (9): 186.
7. Шаяхметов С.Ф., Мещак Н.М. и др. Влияние токсико-пылевого фактора на состояние здоровья работников современного алюминиевого производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; (9): 154.
8. Сюрин С.А. Состояние здоровья работников алюминиевой промышленности европейского севера России. *Гигиена и сан.* 2015; 94 (1): 68–72.
9. Артамонова Г.В., Шаповалова Э.Б. и др. Окружающая среда как фактор риска развития ишемической болезни сердца в урбанизированном регионе с развитой химической промышленностью. *Кардиология.* 2012; 52 (10): 86–90.
10. Донских И.В. Влияние фтора и его соединений на здоровье населения. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013; 3 (91): 179–185.
11. Ядыкина Т.К., Жукова А.Г. и др. Функционально-метаболический ответ гепатобилиарной системы на фтористую интоксикацию (экспериментальные исследования). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2010; (4): 64–8.
12. Панев Н.И., Коротенко О.Ю. и др. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности. *Гигиена и сан.* 2019; 98 (3): 276–9.
13. Будкар Л.Н., Обухова Т.Ю. и др. Развитие хронической болезни почек у работников алюминиевого производства. *Профилактик. мед.* 2019; 22 (4–2): 30–4.
14. 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.
15. Wang J., Yang J. 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.
16. Гайдаш А.А. Состояние нервно мышечной проводимости миокарда при воздействии фторидов и природного цеолита. *Сиб. Консилиум.* 2002; (2): 39–43.

17. Гайдаш А.А., Апчел В.Я., Ивченко Е.В. Ультраструктура кардиомиоцитов при действии малых доз фтора. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2016; (2): 138–145.
18. Филимонов С.Н., Семенова Е.А. и др. Частота и факторы риска ишемической болезни сердца при хронической фтористой интоксикации. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2014; (3): 86.
19. Хаишева Л.А., Плескачев А.С., Шлык С.В. Структурно-функциональное повреждение сосудистой стенки при артериальной гипертензии. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2011; (6): 173–8.
20. Коротенко О.Ю., Панев Н.И. и др. Хроническая фтористая интоксикация как фактор риска развития атеросклероза. *Гигиена и сан.* 2015; 94 (5): 91–4.
21. Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г. и др. Парциальные функции почек и водно-солевой баланс в условиях экспериментального флюороза. *Мед. в Кузбассе.* 2017; 16 (1): 57–63.
22. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Комбинированная субхроническая фтор-свинцовая интоксикация и ослабление ее развития с помощью комплекса биопротекторов. *Токсикол. вестн.* 2012; (1): 2–7.
23. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казизкая 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.
24. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61 (3): 154–66.
25. Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н. и др. Клинико-генетические особенности формирования сопутствующей висцеральной патологии у рабочих с производственным флюорозом. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60 (3): 144–50.
26. Коваленко В.Н., Кучменко Е.Б., Мхитарян Л.С. Роль одичных нуклеотидных полиморфизмов и микроРНК в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Журнал НАМН «Украины».* 2014; 20 (1): 62–73.
27. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015; (2): 4–8.
28. Обухова Т.Ю., Бударь Л.Н. и др. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства. *Урал. мед. ж.* 2018; (10): 66–71.
29. Карпова А.А., Непомнящих Р.Д. и др. Особенности липидного спектра у пациентов с атеросклерозом различной локализации. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2013; 155 (6): 679–81.
9. Artamonova G.V., Shapovalova E.B. et al. The environment as a risk factor for the development of coronary heart disease in an urbanized region with a developed chemical industry. *Kardiologiya.* 2012; 52 (10): 86–90 (in Russian).
10. Donskikh I.V. The effect of fluorine and its compounds on public health. *Byul. VSNC SO RAMN.* 2013; 3 (91): 179–85 (in Russian).
11. Yadykina T.K., Zhukova A.G. et al. Functional and metabolic response of the hepatobiliary system to fluoride intoxication (experimental studies). *Byulleten' VSNC SO RAMN.* 2010; (4): 64–8 (in Russian).
12. Panev N.I., Korotenko O.Yu. et al. The prevalence of cardiovascular disease in workers in the aluminum industry. *Gigiyena i san.* 2019; 98 (3): 276–9 (in Russian).
13. Budkar L.N., Obukhova T.Yu. et al. Development of chronic kidney disease in aluminum workers. *Profilakticheskaya meditsina.* 2019; 22 (4–2): 30–4. (in Russian)
14. 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.
15. 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.
16. Gaidash A.A. The state of neuromuscular conduction of the myocardium when exposed to fluorides and natural zeolite. *Sibirskiy Konsilium.* 2002; (2): 39–43 (in Russian).
17. Gaidash A.A., Apchel V.Ya. et al. Ultrastructure of cardiomyocytes under the action of small doses of fluorine. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2016; (2): 138–45 (in Russian).
18. Filimonov S.N., Semenova E.A., Zakharenkov V.V., Panev N.I., Korotenko O.Yu. The frequency and risk factors of coronary heart disease in chronic fluoride intoxication. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy.* 2014; (3): 86 (in Russian).
19. Khaisheva L.A., Pleskachev A.S., Shlyk S.V. Structural and functional damage to the vascular wall in arterial hypertension. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2011; (6): 173–8 (in Russian).
20. Korotenko O.Yu., Panev N.I. et al. fluoride intoxication as a risk factor for the development of atherosclerosis. *Gigiyena i san.* 2015; 94 (5): 91–4 (in Russian).
21. 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).
22. Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. Combined sub-chronic fluorine-lead intoxication and the weakening of its development using a complex of bioprotectors. *Toksikologicheskiy vestnik.* 2012; (1): 2–7 (in Russian).
23. 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).
24. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61 (3): 154–66.
25. Yadykina T.K., Mikhailova N.N. et al. Clinical and genetic features of the formation of concomitant visceral pathology in workers with industrial fluorosis. *Med. труда i prom. ekol.* 2020; 60 (3): 144–50 (in Russian).
26. Kovalenko V.N., Kuchmenko E.B., Mkhitarян L.S. The role of single nucleotide polymorphisms and microRNAs in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system (literature review). *Zhurnal NAMN «Ukraini».* 2014; 20 (1): 62–73 (in Russian).
27. Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches. *Farmakogenetika i farmakogenomika.* 2015; (2): 4–8 (in Russian).
28. Obukhova T.Yu., Budkar L.N. et al. 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).
29. Karpova A.A., Nepomnyashchikh R.D., Reider T.N. Features of the lipid spectrum in patients with atherosclerosis of various localization. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2013; 155 (6): 679–81 (in Russian).

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V. et al. Modern aspects of preserving and strengthening the health of workers employed in enterprises producing aluminum. *Med. труда i prom. ekol.* 2012; (11): 1–7 (in Russian).
2. Lakhman O.L., Kalinina O.L. et al. Problems of diagnosing the initial form of professional fluorosis in workers of modern aluminum production. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; (6): 137–140 (in Russian).
3. Frid A.S., Borisochkina T.I. Fluorine: migration mobility in soils with industrial pollution. *Agrokimiya.* 2019; (3): 65–71 (in Russian).
4. Rosly O.F., Plotko E.G., Fedoruk A.A., Slyshkina T.V. Priority occupational risk factors in aluminum electrolysis. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2013; (9): 19–21 (in Russian).
5. Zaitseva N.V., Ustinova O.Y. et al. Role of chemical risk factors in vascular disorders development in adult residents of populated area influenced by aluminum production enterprises. *Med. труда i prom. ekol.* 2017; 11: 8–13 (in Russian).
6. Tarasova L.A., Dymochka M.A. et al. Diseases of the cardiovascular and respiratory systems in occupational pathology. *Med. труда i prom. ekol.* 2017; (9): 186 (in Russian).
7. Shayakhmetov S.F., Meshchakova N.M. et al. The effect of the toxic-dust factor on the health status of workers in modern aluminum production. *Med. труда i prom. ekol.* 2015; (9): 154 (in Russian).
8. Syurin S.A. The health status of workers in the aluminum industry in the European north of Russia. *Gigiyena i san.* 2015; 94 (1): 68–72 (in Russian).