

EDN: <https://elibrary.ru/hrelha>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-295-303>

УДК 613.6.027+616.31:616-003.663.4+616.71-007.234

© Коллектив авторов, 2022

Ядыкина Т.К.¹, Михайлова Н.Н.^{1,2}, Семенова Е.А.¹, Жукова А.Г.^{1,2}, Панев Н.И.¹**Полиморфизм 283 A>G (BsmI) гена VDR как предиктор остеопороза, осложнённого хроническим пиелонефритом, у работников алюминиевого производства**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, 654041;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, 654041

Введение. В структуре заболеваемости рабочих алюминиевой промышленности ведущее место занимают костно-суставная патология и нарушения минерального обмена, обусловленные длительным воздействием на организм токсичных фтористых соединений. Изучение молекулярно-генетических основ развития изменений костного метаболизма и сопутствующей патологии почек при хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора позволит установить ассоциативную взаимосвязь полиморфизма определенных генов с вероятностью развития этих заболеваний.

Цель исследования — на основе клинико-генетического анализа определить значимость выявления полиморфизма BsmI VDR в качестве предиктора остеопороза, сочетанного с хронической болезнью почек, у работников основных профессий алюминиевого производства.

Материалы и методы. На основе молекулярно-генетических и клинических методов проведено комплексное исследование распространённости фтористой остеопатии с определением параметров костной плотности у 217 работников основных профессий по выплавке алюминия в условиях хронического воздействия повышенных доз фтора на организм и в группе сравнения (57 лиц) без профессиональной патологии.

Результаты. При обследовании рабочих установлено соответствие частоты регистрации генотипов полиморфизма BsmI VDR закону Hardy-Weinberg. Определено, что генотип GG VDR выступает предиктором остеопороза ($p=0,0034$), а носители генотипа AA устойчивы к его развитию ($p=0,0001$). Выявлена ассоциативная связь гетерозиготного генотипа AG VDR с развитием хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора ($p=0,0232$). Показано, что сочетанный с хронической болезнью почек остеопороз ассоциирован с аллелем G генотипа GG VDR.

Выводы. В структуре профессиональной патологии металлургов, занятых на производстве алюминия, на фоне гиперпластических изменений костной ткани, обусловленных увеличением её массы, отмечается значимое снижение минеральной плотности ($p=0,0047$). Выявлена аллельная специфичность гена VDR, связанная с развитием токсических остеопатий. Генотип GG ассоциирован с развитием остеопороза. Показана высокая степень ассоциативной связи генотипа AG ($p=0,0232$) с фтористой интоксикацией. Сочетающийся с хронической болезнью почек остеопороз ассоциирован с генотипом GG VDR и аллелем G полиморфизма 283 A>G (BsmI) VDR, детерминирующим прогрессирующие нарушения минерального обмена и усугубляющим течение флюороза у рабочих.

Этика. Обследование рабочих алюминиевого производства осуществлено в условиях стационара Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний в строгом соответствии с этическими принципами проведения научно-медицинских исследований с участием человека, разработанными на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Сбор данных клинического анамнеза проведён при устном анкетировании лиц с предоставлением письменного информированного согласия на участие в исследовании и анализе истории болезни по форме 025/у-87.

Ключевые слова: хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора; остеосклероз; остеопороз; хроническая болезнь почек; ген рецептора витамина D; BsmI

Для цитирования: Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Семенова Е.А., Жукова А.Г., Панев Н.И. Полиморфизм 283 A>G (BsmI) гена VDR как предиктор остеопороза, осложнённого хроническим пиелонефритом, у работников алюминиевого производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(5): 295–303. <https://elibrary.ru/hrelha> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-295-303>

Для корреспонденции: Ядыкина Татьяна Константиновна, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», канд. биол. наук. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Участие авторов:

Ядыкина Т.К. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, проведение генетических исследований, статистическая обработка, написание текста;

Михайлова Н.Н. — редактирование;

Семенова Е.А. — сбор материала;

Жукова А.Г. — проведение генетических исследований;

Панев Н.И. — сбор материала.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 20.12.2021 / Дата принятия к печати: 19.05.2022 / Дата публикации: 25.06.2022

Tatyana K. Yadykina¹, Nadezhda N. Mikhailova^{1,2}, Elena A. Semenova¹, Anna G. Zhukova^{1,2}, Nikolay I. Panev¹**The 283 A>G (BsmI) VDR gene polymorphism as a predictor of osteoporosis complicated by chronic pyelonephritis in aluminum production workers**

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova St., Novokuznetsk, 654041;²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo St., Novokuznetsk, 654041

Introduction. In the structure of the morbidity of workers in the aluminum industry the leading place are occupied by bone and joint pathology and disorders of mineral metabolism, caused by prolonged exposure to toxic fluoride compounds. The study of the molecular genetic basis for the development of changes in bone metabolism and concomitant pathology of the kidneys in chronic occupational intoxication with fluorine compounds will make it possible to establish an associative relationship between the polymorphism of certain genes and the likelihood of developing these diseases.

The aim of the study was to determine the significance of detecting *BsmI* VDR polymorphism as a predictor of osteoporosis associated with chronic kidney disease in workers of the main professions of aluminum production on the basis of clinical and genetic analysis.

Materials and methods. Based on molecular-genetic and clinical methods, a comprehensive study of the prevalence of fluorine osteopathy was carried out with the determination of bone density parameters in 217 workers in the main professions of aluminum smelting under conditions of chronic exposure to high doses of fluorine on the body and in the comparison group (57 individuals) without occupational pathology.

Results. When examining workers, it was established that the frequency of registration of *BsmI* VDR polymorphism genotypes corresponded to the Hardy-Weinberg law. It was determined that the *GG* VDR genotype is a predictor of osteoporosis ($p=0,0034$), and carriers of the *AA* genotype are resistant to its development ($p=0,0001$). An associative relationship of the heterozygous *AG* VDR genotype with the development of chronic occupational intoxication with fluorine compounds was revealed ($p=0,0232$). It has been shown that osteoporosis associated with chronic kidney disease is associated with the *G* allele of the *GG* VDR genotype.

Conclusions. In the structure of professional pathology of metallurgists employed in the production of aluminum, against the background of hyperplastic changes in bone tissue due to an increase in its mass, there is a significant decrease in mineral density ($p=0,0047$). The allelic specificity of the VDR gene associated with the development of toxic osteopathies was revealed. The *GG* genotype is associated with the development of osteoporosis. A high degree of association of the *AG* genotype ($p=0,0232$) with fluoride intoxication was shown. Osteoporosis associated with chronic kidney disease is associated with the *GG* VDR genotype and the *G* allele of the 283 A>G (*BsmI*) VDR polymorphism, which determines progressive disorders of mineral metabolism and aggravates the course of fluorosis in workers.

Ethics. The examination of aluminum production workers was carried out in the hospital of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases in strict accordance with the ethical principles of conducting scientific and medical research with human participants, developed on the basis of the Helsinki Declaration by the World Medical Association "Ethical principles of conducting scientific medical research with human participants" with amendments of 2013, "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 06/19/2003. The collection of clinical history data was carried out during an oral questionnaire face to face with a written informed consent to participate in the study and analysis of medical histories according to 025/u-87 form.

Keywords: industrial fluorosis; fluoride intoxication; osteosclerosis; osteoporosis; chronic kidney disease; vitamin D receptor gene; *BsmI*

For citation: Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Semenova E.A., Zhukova A.G., Panev N.I. The 283 A>G (*BsmI*) VDR gene polymorphism as a predictor of osteoporosis complicated by chronic pyelonephritis in aluminum production workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(5): 295-303. <https://elibrary.ru/hrelha> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-295-303> (in Russian)

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

Information about the authors: Yadykina T.K. <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>

Mikhailova N.N. <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

Zhukova A.G. <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Panev N.I. <https://orcid.org/0000-0001-5775-2615>

Contribution:

Yadykina T.K. — concept and design of research, collection of material, conducting genetic research, statistical processing, writing text;

Mikhailova N.N. — editing;

Semenova E.A. — collecting material;

Zhukova A.G. — conducting genetic research;

Panev N.I. — collection of material.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 20.12.2021 / Accepted: 19.05.2022 / Published: 25.06.2022

Введение. Санитарно-гигиенические условия труда рабочих основных профессий алюминиевого производства характеризуются длительным воздействием на организм химических факторов, обуславливающих перенапряжение клеточных адаптационных механизмов и функциональной активности органов и систем, вплоть до развития патологических изменений и риска здоровью [1–5].

Хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора (ХПИСФ) развивается при длительном избыточном поступлении в организм газообразного HF, фторсодержащей пыли. Содержание фтористых соедине-

ний в воздухе рабочей зоны электролизных корпусов превышает предельно-допустимые концентрации (ПДК). Согласно интегральной гигиенической оценке, условия труда рабочих, занятых в производстве алюминия, характеризуются как вредные (3 класс, 1–3 степень). Специфическим признаком ХПИСФ является поражение опорно-двигательного аппарата (ОДА), проявляющееся по типу токсико-химической остеопатии [6–10].

Представления о состоянии костной ткани при хроническом воздействии на неё повышенных доз фтористых соединений неоднозначны и противоречивы в части раз-

вития остеопороза (ОП). В последнее время накоплены убедительные клинические данные об облигатном развитии ОП при костном флюорозе, наряду с остеосклерозом (ОС), обсуждаемые через призму новой парадигмы ремоделирования костной ткани [11–13]. Хроническая фтористая интоксикация (ХФИ) сопровождается сбоем компенсаторных механизмов, усугубляющихся дефицитом Ca^{2+} и нарушением минерализации на поздней стадии её развития [14].

Остеопоротический эффект фторидов обнаружился ещё на ранних этапах изучения хронического фтористого воздействия на организм [15]. Сведения о соответствующих токсических эффектах фторидов, обусловленных их функциональной кумуляцией, были получены в ряде клинических исследований у рабочих с ХПИСФ [11–13]. Однако самым распространенным рентгенологическим признаком структурной перестройки костной ткани при ХПИСФ в настоящее время, по-прежнему, выступает ОС, определяемый исключительным увеличением плотности костной ткани (выше 15 ступени клина эталона) при рентгенометрии. В основе этого признака лежит внедрение фтора в гидроксипатит минеральной фазы кости. Фторид-ион замещает в ней гидроксил-ионы с образованием устойчивого фторапатита, что приводит к увеличению костной массы. Вторым по распространённости признаком является эндостальная реакция в виде сужения костномозговых каналов с повышением коэффициента гиперостоза (более 3,0) у больных ХПИСФ [16, 17].

Следует отметить, что сущностью ХФИ является не ОС, а фиброзно-дистрофический процесс, проявляющийся нарушением ремодуляции, формированием атипичной фиброзной костной ткани, замещением костных балок остеонной и соединительной тканью, превращением компактной кости в пластинчатую [18].

Вместе с тем имеется достаточная доказательная основа в отношении ОП и ОС как паритетных составляющих ХПИСФ. По результатам трепанатов из гребня подвздошной кости у работников основных профессий алюминиевого производства обнаружено значимое нарушение остеогенеза с выявлением ОП при флюорозе [18].

В то же время недостаточно внимания уделяется распространённой коморбидной патологии, влияющей на характер течения ХПИСФ [2–4, 7]. На фоне трансформации минерального гомеостаза и высокой цитотоксичности фтора, развивается хронический пиелонефрит (ХП), хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая болезнь почек (ХБП), сопровождающаяся поступательным замещением нормальных анатомических структур почки фиброзной тканью, приводящим к дисфункции почек, развитию тубулоинтерстициального нефрита, мочекаменной болезни (МКБ), связанные с чрезмерной фтористой нагрузкой на канальцевый аппарат нефрона, нарушением фильтрационно-реабсорбционных процессов, сопровождающимся поступательным повреждением сосудов микроциркуляторного русла, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), воспалением интерстиция, что неизбежно приводит к функциональной нестабильности почечных структур [19, 20].

Вазотоксические эффекты фторидов, проявляющиеся дисфункцией эндотелия, резким стазом и снижением эластических свойств почечных артерий, капилляров капсулы Шумлянско-Боумана усугубляют течение ХБП. При этом преобладающим звеном в цепи событий, предшествующих развитию ХБП у рабочих с ХПИСФ явля-

ется устойчивое воспаление стромы, проявляющееся межтубулярным нефритом, обусловленное нефротоксичностью фтора, экскреция которого осуществляется в основном почками. Нарастающий в данных условиях водно-солевой дисбаланс усугубляет течение ХПИСФ у рабочих [19].

На экспериментальной модели затравки крыс фтором также были показаны поступательные нарушения фильтрационной и концентрационной способности почек. Патологические изменения сопровождались пристеночным воспалением лоханок, интерстициальным отёком стромы. Отмечено повышение уровня мочевины в плазме крови животных, полиурия, альбуминурия, нарастающая динамика содержания фтора в моче. К 12-й неделе эксперимента возникала олигурия, протекающая на фоне патоморфологических изменений в почках, стойких нарушений минерального гомеостаза и деструкции бедренных костей у лабораторных животных [14, 21–24].

Одной из актуальных проблем современной медицины труда является изучение генетического статуса лиц, страдающих профессиональными заболеваниями, риск развития которых зависит не только от длительности и уровня воздействия производственных факторов, но и, прежде всего, от врождённых особенностей, определяющих способность организма поддерживать свой гомеостаз [5]. В настоящее время установлено около 200 генов, мутации в которых существенно повышают риск развития ОП. Ведущая роль среди них принадлежит гену рецептору витамина D (*VDR*) с хромосомной локализацией *12q13.11*. Одним из наиболее информативных однонуклеотидных полиморфизмов гена *VDR* выступает *BsmI* (*rs1544410*), расположенный между 8-м и 9-м экзонами, однако интерпретация его вклада в развитие мультифакторных и моногенных нозологий противоречива [25–28].

В настоящее время недостаточно изучены молекулярно-генетические основы развития производственного ОП, ОС, остеопении. Нет данных об ассоциативной взаимосвязи полиморфизма *BsmI* с вероятностью развития ОП у рабочих с ХПИСФ. Костная ткань активно реагирует на длительную фтористую нагрузку, а остеопатии производственного генеза приобретают характер «безмолвной эпидемии», что и определяет актуальность исследования.

Цель исследования — на основе клинико-генетического анализа определить значимость выявления полиморфизма *BsmI VDR* в качестве предиктора остеопороза, сочетанного с хронической болезнью почек, у работников основных профессий алюминиевого производства.

Материалы и методы. Для выявления метаболических особенностей характера течения ХПИСФ обследовано 217 человек основных профессий, занятых на производстве алюминия: электролизники расплавленных солей, анодники, машинисты крана, литейщики, слесари, электрики, футеровщики, монтажники на ремонте ванн. Длительность непрерывного контакта в условиях высокой фтористой нагрузки составила $23,9 \pm 2,8$ года. Хроническое течение заболевания — $12 \pm 1,5$ года. Клиническая картина характеризовалась симметричностью поражения костей аксиального, периферического скелета с выраженной зеркальностью для костей предплечья. Изменения костной ткани сопровождались устойчивым алгическим суставным синдромом, судорогами в икроножных мышцах. Отмечены нарушения плотности кости, периостальные, эндостальные наслоения, сужения костномозгового канала. Сравнение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводили строго в средней трети

и в дистальном отделе лучевых костей, в проксимальном отделе большеберцовых костей, поясничном отделе позвоночника. Диагноз ХПИСФ устанавливался при наличии патогномоничных флюорозу изменений в трех и более отделах скелета [10]. Основным признаком поражения костной ткани при ХПИСФ выступало увеличение костной массы. Сравнительная оценка МПКТ в исследуемых группах показала различную степень её нарушений, сочетающихся признаками значимой убыли (ОП) и/или увеличения (ОС) при использовании Rg-метрии, остеоденситометрии. У всех обследованных вторичный ОП был исключён. В патогенезе ХФИ учитывали синдромокомплекс флюороза (сочетание нозологических форм), сопутствующую ХПИСФ симптоматику со стороны висцеральных систем. Группу сравнения (контроль), обследуемую в рамках профилактического осмотра, составили 57 стажированных лиц без установленного профессионального заболевания, не имеющих нарушений костной архитектуры и соматической патологии. Группы сопоставимы по полу (мужской), возрасту ($p=0,073$) и вредному стажу ($p=0,857$). Критериями исключения из исследования являлись: прием гормональной, антиостеопоротической терапии, глюкокортикостероидных препаратов, эндокринные расстройства.

Инструментальные клинические методы включали ультразвуковое исследование почек на аппарате ALOKA SSD-5500 (Япония). Развитию ХБП предшествовало нарушение уродинамики, нормального оттока мочи вследствие патологических рефлюксов на различных уровнях мочевых путей. Определено наличие песка, кальцинатов и кист в почках. У рабочих с ХПИСФ отмечено выраженное нарушение почечной гемодинамики, обусловленное атеросклеротическим поражением сосудов и артериальной гипертензией (АГ). Течение ХБП при ХПИСФ сочетает воспалительные изменения в почечной лоханке, чашечках, строме. При УЗ-диагностике определялась асимметрия, неоднородность эхогенности различной паренхиматозной локализации, атрофия почечной ткани, воспалительный межпочечный ангиогенный процесс, приводящий к нарушению почечного кровотока. Определен неровный контур вследствие образования рубцов, склерозирование верхних полюсов почек, деформация чашечно-лоханочных структур. Характерны боли в пояснице, лейкоцитоз, лейкоцитурия, дизурические расстройства.

Для установки диагноза костной патологии проведена рентгенодиагностика грудной клетки, поясничного отдела позвоночника, верхних, нижних конечностей с алюминиевым клином-эталоном и оценкой степени суставного синдрома. Денситометрия с анализом костной деструкции проведена на денситометре «Discovery QDR Series X-Ray Bone Densitometer Explorer» (HOLOGIK Inc., USA). Диагноз соматической патологии установлен после консультации профпатолога и терапевта.

Для определения генетического полиморфизма 283 A>G (bB) BsmI гена рецептора витамина D (VDR) (rs1544410) использовали периферическую кровь, отобранную натощак из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом — динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), замороженную при -21°C . Фенол-хлороформной экстракцией из лейкоцитов размороженной крови (700 мкл) при осаждении ледяным этиловым спиртом (96°) выделяли геномную ДНК, которую растворяли в 100 мкл деионизированной H_2O . Амплификацию и последующую флуоресцентную детекцию полиморфизма

проводили в режиме реального времени на амплификаторе детектирующем «ДТпрайм 4» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) с помощью коммерческих наборов согласно инструкции (ООО «СибДНК», Новосибирск).

Статистический анализ с расчётом средней (M) и ошибки средней арифметической (m) проводили в STATISTICA 13.2. Критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность использовали для сравнения парных частот генотипов между группами и оценки распределения по Hardy-Weinberg. Ассоциативную взаимосвязь оценивали в значении показателя отношения шансов Odds Ratio (OR) с вычислением 95% CI. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пусковым фактором развития системных органических нарушений у рабочих основных профессий, занятых на производстве алюминия, является ХПИСФ, обусловленная кумуляцией фторидов в организме, трансформирующей клеточный гомеостаз [5, 16, 21]. Важным патогенетическим звеном в цепи событий, предшествующих развитию ХПИСФ, выступают нарушения механизмов регуляции и длительной компенсации нарушенных функций, обусловленных чрезмерной химической нагрузкой на организм [5, 9].

Ранее нами было показано, что у металлургов с ХПИСФ значимо чаще (65,2%), чем в группе сравнения (17,1%), наблюдается сочетанная форма патологических нарушений со стороны костной, сердечно-сосудистой, выделительной, эндокринной систем [4, 20].

Физиологический ответ организма в ответ на длительное воздействие производственных факторов генетически детерминирован [5, 20, 25]. Кальцитриол играет важную роль в регуляции ремоделирования костной ткани. Вариации гена рецептора витамина D могут выступать предикторами развития патологий ОДА, поскольку именно через молекулы VDR осуществляются биологические эффекты гормональной регуляции минерального обмена, недостаточная активность которых при ХФИ проявляется нарушением баланса остеосинтеза и резорбции [12, 22].

Анализ распределения генотипов полиморфизма BsmI VDR определил теоретически ожидаемое соответствие установленных частот у обследованных лиц с ХПИСФ закону Hardy-Weinberg (табл. 1).

Молекулярно-генетический анализ выявил существенные различия в распределении генотипов у рабочих и показал, что носители генотипа AA VDR резистентны к ХПИСФ ($\chi^2=23,67$, $p=0,0000$; OR=0,22, 95% CI — 0,11–0,41). Выявлена значимая сопряжённость гетерозиготного генотипа AG VDR с вероятностью развития ХПИСФ ($p=0,0232$). Шанс обнаружить данный генотип в группе больных в 2 раза выше, чем в контроле (табл. 2).

Мутации гена VDR оказывают трансформирующее влияние на костную ткань и физиологическую активность щитовидной железы, инициируя развитие ОП [26–29]. Вместе с тем отсутствие клинической картины гиперпаратиреоидной дистрофии при ХПИСФ и другой общесоматической патологии, объясняющей развитие ОП, выявлено не было. Определение МПКТ у рабочих алюминиевого завода обнаруживает облигатность развития ОП, а исключение первичной эндокринопатии позволяет говорить об ОП, как симптоматическом признаке токсического поражения фторидами — паритетной с ОС составляющей ХПИСФ и необходимости внедрения современных методов комплексного остеологического анализа костной ткани при её диагностике.

Таблица 1 / Table 1

Распределение генотипов полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена *VDR* в соответствии с законом *Hardy-Weinberg* у рабочих с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора
Distribution of genotypes of the 283 A>G (*BsmI*) *VDR* gene polymorphism in accordance with the Hardy-Weinberg law in workers with chronic occupational intoxication with fluorine compounds

Генотип	Установленные частоты		Ожидаемые Частоты		χ^2	Частота гена
	<i>n</i>	%	<i>n</i> (%)			
AA	34	15,6	31,36 (14,44)	0,156682	0,576	0,380154
AG	97	44,7	102,27 (47,15)	0,447005		
GG	86	39,7	83,37 (38,41)	0,396313		0,619816

Таблица 2 / Table 2

Ассоциативная взаимосвязь полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена *VDR* с вероятностью развития хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора
Associative relationship of the 283 A>G (*BsmI*) *VDR* gene polymorphism with the likelihood of developing chronic occupational intoxication with fluorine compounds

Генотип	Группа обследованных лиц		χ^2 (<i>p</i>)	OR (95% CI)
	Больные, %	Контроль, %		
AA	15,6	59,60	5,15 (0,0232)	2,083 (1,095; 3,915)
AG	44,7	28,07		
GG	39,7	12,33		

Примечание: χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в группе больных и в контроле.

Note: χ^2 and OR — criteria for differences in the distribution of genotypes in the examined patients and in the control group.

Наши исследования согласуются с данными и других авторов, выявивших значительную частоту снижения МПКТ поясничных позвонков и костей предплечий у стажированных рабочих алюминиевого завода методами ККТ- и DTX-200 денситометрий [12, 13]. В связи с этим, уменьшение МПКТ также правомочно считать проявлением ХПИСФ и объективным фактором риска развития костного профессионального флюороза [18]. Исследование выявило широкую распространённость патологических изменений ОДА в группе с ХПИСФ, первое место в ряду которых занимает генерализованная форма костной деструкции по типу ОС/ОП, составляющая 43,3% случаев ($\chi^2=7,97$, $p=0,0047$; OR=2,58, 95% CI — 1,37–5,07); остеопения — 37,7% против 14,03% в группе лиц без ХПИСФ ($\chi^2=11,54$, $p=0,0006$; OR=3,72, 95% CI — 1,67–8,24). Нормальная костная ткань выявлена в 19% случаев, против 63,15% в контроле. Шанс обнаружить ОП в группе с ХПИСФ в 2,5 раза выше, чем в группе без установленного диагноза, что обусловлено генетическим риском.

Расхождения в распределении МПКТ у рабочих с ХПИСФ согласуются с данными литературы [11, 16, 17]. Так, ОП костей таза сочетается с признаками ОС в длинных трубчатых костях, указывая на одновременное развитие диаметрально противоположных состояний костной ткани в различных участках скелета. Определяемые периостозы и повышение коэффициента гиперостоза связаны с увеличением количества костной массы, а не её плотности, что выступает свидетельством единого механизма, сочетающего остеопоротический процесс и гиперпластические изменения по типу ОС в костной ткани при ХПИСФ [18].

Развитие ОП у рабочих, занятых на производстве алюминия, связано с полиморфизмом *BsmI*, распределение которого преобладает в гетеро- и гомозиготном состоянии по аллелю G, частота встречаемости которого в 3,6 раза выше, чем в контроле. Удельный вес мутантного аллеля G в контроле составляет 27,54% при значимом преобладании

аллеля A (72,46%). Среди лиц с ОП на уровне дистального отдела предплечья преобладает мутантный генотип GG гена *VDR* (40,43%) (табл. 3).

Исследование выявило значимую сопряжённость генотипа AA с устойчивостью к развитию ОП ($\chi^2=20,23$, $p=0,0001$; OR=0,19, 95% CI — 0,09–0,41). Экспрессия гена *VDR* предопределяет общее состояние костной ткани в организме. Ген рецептора витамина D входит в суперсемейство стероидных ядерных рецепторов, принимающих многогранное участие в поддержании костного гомеостаза, регуляции фосфорно-кальциевого обмена, ангиогенеза, клеточного роста, дифференцировки, апоптоза. Мутантный полиморфизм *bB VDR* поддерживает неадекватный характер протекания метаболических реакций, неразрывно связан с развитием остеодистрофии и деминерализации костной ткани [27, 28].

ОП и ОС — паритетные составляющие ХПИСФ [12]. Индуцированное фтористой интоксикацией нарушение МПКТ обусловлено, в том числе, нарушением тканевого метаболизма вследствие повреждения фторид-ионом клеточных мембран и трансмембранного транспорта ионов Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , P — основных компонентов костной ткани. Эти процессы протекают на фоне активации остеокластов и прогрессирования костной резорбции, дисбаланса ангиогенных факторов, приводящих к патоморфологическим изменениям ОДА, провоцирующим развитие дисфункции почек на фоне нарушения фильтрационно-реабсорбционных процессов [14, 22, 24]. Исследования действия фторидов на функциональную активность почек в клинических исследованиях малочисленны. Актуальность проблемы ХБП при ХПИСФ обусловлена высокой частотой её выявления. Электролитный дисбаланс приводит к стойким нарушениям функциональной активности почек, инициирует развитие нефрогенной АГ и ХПН [30, 31]. Полученные ранее экспериментальные данные о прогрессирующих необратимых нарушениях почечных функций

Таблица 3 / Table 3

Распределение полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* у рабочих с остеопорозом на уровне дистального отдела предплечья**Distribution of the *rs1544410* *VDR* gene polymorphism in workers with osteoporosis at the level of the distal forearm**

Генотип	Группа обследованных лиц		χ^2 (<i>p</i>)	OR (95% CI)
	Больные, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)		
AA	24 (25,53)	33 (61,22)	8,57 (0,0034)	3,47 (1,46–8,23)
AG	32 (34,04)	11 (22,48)		
GG	38 (40,43)	8 (16,30)		
Аллель	%	%	χ^2 (<i>p</i>)	OR (95% CI)
A	42,55	72,46	11,75 (0,0006)	3,63 (1,70–7,74)
G	57,45	27,54		

Примечание: χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в группе больных и в контроле.

Note: χ^2 and OR — criteria for differences in the distribution of genotypes in the group of the examined patients and in the control group.

в условиях ХФИ согласуются с клиническими данными российских учёных [19, 24]. Доказано прямое цитотоксическое воздействие соединений фтора на функцию почек. Показано, что шанс развития ХБП у лиц с ХПИСФ в 8,5 раз выше, чем у рабочих без флюороза на фоне выраженных метаболических нарушений [2, 19].

В исследуемой группе больных ХПИСФ преобладала ХБП, составляющая 67,63% ($\chi^2=32,19$, $p=0,0001$; OR=4,04, 95% CI — 2,48–6,58).

На следующем этапе мы оценили вероятность развития сочетанной формы ОП/ХБП у рабочих алюминиевого производства. Сочетание ОП с ХБП выявлялось значительно чаще в группе лиц с ХПИСФ, чем у рабочих без установленного диагноза ($p=0,0070$). Шанс обнаружить ХБП в сочетании с ОП в группе с ХПИСФ почти в 5 раз выше, чем в группе без ХПИСФ: OR=4,61, 95% CI — 1,67–13,17. Ранее нами было установлено, что у 84,3% пациентов с ХПИСФ выявляется наличие более двух сопутствующих установленному диагнозу ХПИСФ нозологий, что согласуется с другими исследованиями [7, 20]. Сочетание ОП с патологией почек усугубляет течение ХПИСФ, что делает неблагоприятным прогноз её развития.

Результаты распределения частот гена *VDR*, связанных с высокой вероятностью развития ХБП, выявили существенную их взаимосвязь. Анализ частот аллелей полиморфизма 283 A>G *VDR* показал, что в группе больных

реже встречался аллель A (OR=0,21, 95% CI — 0,05–0,89) на фоне высокой частоты аллеля G (OR=4,56, 95% CI — 1,11–18,67). Изучение полиморфизма гена *VDR* у металлургов с ОП, показало положительную ассоциативную связь с развитием ХБП генотипа GG ($p=0,0296$). Шанс обнаружить его у лиц с ОП, сочетающимся с ХБП почти в 8 раз выше, чем в контроле (OR=7,76, 95% CI — 0,93–64,22) (табл. 4).

Таким образом, наличие генотипа GG *VDR* имеет прямую связь с вероятностью формирования ОП, сочетанного с ХБП, у рабочих с ХПИСФ.

Выявленные в ходе исследования генотипы не могут служить исключительным основанием для постановки диагноза, но выступают критериальными признаками в качестве информативного звена при диагностике ХПИСФ. Исследование показало высокую взаимосвязь интегральных, сопровождающих флюороз признаков, усиливающих его патологическое течение у рабочих алюминиевой промышленности.

Неблагоприятная производственная среда алюминиевого завода, включающая превышение ПДК газообразного фтора, пыли глинозема, определяет высокий уровень профессиональной заболеваемости, лидирующее положение в ряду которой занимает костная патология [6, 16, 32]. Это диктует необходимость разработки своевременных целенаправленных превентивных мер для лиц

Таблица 4 / Table 4

Распределение полиморфизма *BsmI* гена *VDR* у рабочих с остеопорозом, сочетанным с хронической болезнью почек**Distribution of *BsmI* polymorphism of the *VDR* gene in workers with osteoporosis associated with chronic kidney disease**

Генотип	Группа обследованных лиц		χ^2 (<i>p</i>)	OR (95% CI)
	Больные, %	Контроль, %		
AA	20,68	58,3	4,72 (0,0296)	7,76 (0,93; 64,22)
AG	37,93	33,3		
GG	41,39	8,4		
Аллель	%	%	χ^2 (<i>p</i>)	
A	39,64	74,95	5,00 (0,0252)	
G	60,36	25,05		

Примечание: χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов у рабочих с хронической интоксикацией фтором и в контроле.

Note: χ^2 and OR — criteria for differences in the distribution of genotypes in workers with fluorosis and in the control group.

с ХПИСФ. Развитие ОП при ХПИСФ не связано с инволюцией и эндокринной патологией, что аргументирует правомерность его включения в качестве симптоматического признака токсического повреждения костной ткани у работников алюминиевой промышленности.

Использование молекулярно-генетических методов диагностики даёт возможность прецизионно на ранних стадиях выявить вероятность прогрессирования изучаемой патологии. У работающих в однотипных условиях труда патологические изменения осевого, периферического скелета, органные нарушения возникают лишь у части лиц.

Наследственная предрасположенность определяется комбинацией аллелей, сочетающейся с экзогенными факторами и приводящей к стойким нарушениям гомеостаза. Специфическая патология ОДА у рабочих с ХПИСФ детерминирована полиморфизмом 283 A>G (BsmI) гена VDR.

Выводы:

1. Впервые получены данные о вкладе полиморфизма

283 A>G (BsmI) гена VDR в развитие остеопороза у работников алюминиевого производства. Выявлено, что лица-носители гомозиготного генотипа AA резистентны к развитию ХПИСФ. Выявлена сопряжённость генотипа AG BsmI с вероятностью развития флюороза.

2. Молекулярно-генетический анализ обнаружил положительную ассоциативную связь генотипа GG VDR с остеопорозом, сочетанным с хронической болезнью почек у рабочих, что выступает значимым маркером при оценке степени развития патологических нарушений в организме работающих в условиях воздействия неорганических соединений фтора.

3. Для совершенствования медико-генетической диагностики важно дальнейшее накопление информации о распределении частот полиморфизма 283 A>G (BsmI) VDR, играющего важную роль в патогенезе широкого круга нозологических форм у металлургов с сопутствующей ХПИСФ висцеральной патологией.

Список литературы

- Жмакин И.А., Аль-Гальбан Л.Н., Маркина А.Д., Панасенко А.С. Оценка влияния соединений фтора в питьевой воде на отдельные показатели здоровья человека. *Тверской мед. ж.* 2020; (5): 39–49.
- Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Шмони́на 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.
- Сюрин С.А. Состояние здоровья работников алюминиевой промышленности европейского севера России. *Гигиена и сан.* 2015; 94(1): 68–72.
- Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н., Семёнова Е.А., Панев Р.Н. Распространённость сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности. *Гигиена и сан.* 2019; 98(3): 276–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-3-276-279>
- 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.
- Меринов А.В., Шаяхметов С.Ф., Лисецкая Л.Г. Гигиеническая оценка содержания фтористых соединений в воздухе рабочей зоны и моче работников алюминиевого производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59(9): 694–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-694-695>
- Будкарь Л.Н., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Федорук А.А., Шмони́на О.Г., Карпова Е.А. Математическое моделирование развития хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевого производства. *Гигиена и сан.* 2020; 99(1): 115–19.
- Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Профессиональные остеопатии. *Санитар. врач.* 2011; (11): 025–032.
- Эгамназаров Х.Н., Алиев С.П., Бабаев И.И. Роль фтора в возникновении патологических процессов и наличие его в объектах внешней среды. *Вестник Авиценны.* 2020; 22(4): 635–42. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-4-635-642>
- Профессиональная интоксикация соединениями фтора. Клинические рекомендации МЗ РФ. Москва; 2017: 1–25.
- Маклакова Т.П., Матвеева О.В., Семенова Е.А., Цай Л.В. К вопросу об остеопорозе у работников алюминиевого производства. *Остеопороз и остеопатии.* 2010; (1): 41.
- Маклакова Т.П., Разумов В.В., Толкаева Ж.А., Ахметзянов Р.Г., Кочкина В.А. К доказательству остеопороза как паритетной с остеосклерозом составляющей профессионального флюороза и выбору методов выявления фтористой остеопатии. *Мед. труда и пром. экол.* 2011; (12): 39–42.
- Разумов В.В., Маклакова Т.П. Состояние костной ткани у работников алюминиевого производства по данным ККТ-, ДХА-денситометрий Th_{12} -L₄ и ДТХ-200-денситометрии лучевой кости. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (9): 159–60.
- Захаренков В.В., Трихина В.В., Спиричев В.Б. Экспериментальное обоснование к применению напитка «Золотой шар» в послесменной реабилитации работников алюминиевого производства. *Техн. и технол. пищ. пр-в.* 2015; 37(2): 74–81.
- Богданов Н.А., Гембицкий Е.В. *Производственный флюороз.* Л.: Медицина; 1975.
- Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотнок Э.Г., Жовтяк Е.П. и др. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; (11): 17–22.
- Дружинин В.Н. Рентгенометрия в комплексной диагностике фтористых остеопатий профессионального генеза. *Мед. труда и пром. экол.* 2007; (10): 13–7.
- Разумов В.В. *Затерянный остеопороз — случайность ли? Новозузнецк: Полиграфист; 2017.*
- Будкарь Л.Н., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Шмони́на 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. <https://doi.org/10.17116/profmed20192204230>
- 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): 144–50. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-144-150>
- 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. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04295>
- Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Король Л.Н. Экспериментальные исследования метаболизма костной ткани и механизмов регуляции минерального

- гомеостаза в динамике развития токсической фтористой остеопатии. *Мед. в Кузбассе*. 2018; 17(1): 17–24.
23. Барабаш Ю.А., Барабаш А.А., Кармазов В.Н. Особенности строения большеберцовой кости кролика после создания экспериментальной модели флюороза. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2009; 5(1): 17–20.
 24. 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.
 25. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004; 338(2): 143–56. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014>
 26. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Co.* 2014; 452(2): 287–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.141>
 27. Mo X.-B., Lu X., Zhang Y.-H., Zhang Z.-L., Deng F.-Y., Lei S.-F. Gene-based association analysis identified novel genes associated with bone mineral density. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0121811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121811>
 28. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. *Вятский медицинский вестник*. 2017; (2): 30–40.
 29. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. *Мед. вестн. Юга России*. 2016; (4): 32–8. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-4-32-38>
 30. Наточин Ю.В. Физиологии почки и водно-солевого гомеостаза человека: новые проблемы. *Физиол. человека*. 2021; 47(4): 103–14.
 31. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Электролитный дисбаланс и аритмии сердца при хронической болезни почек. *The Scientific Heritage*. 2021; (60–2): 55–70. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-55-70>
 32. Шаяхметов С.Ф., Мещакова Н.М., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В., Журба О.М., Алексеев А.Н. и др. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве алюминия. *Гигиена и сан.* 2018; 97(10): 899–904. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904>

References

1. Zhmakin I.A., Al-Galban L.N., Markina A.D., Panasenkov A.S. Assessment of the effect of fluorine compounds in drinking water on selected human health indicators. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (5): 39–49 (in Russian).
2. 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).
3. Syurin S.A. Health state of aluminum industry workers in the European north of Russia. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(1): 68–72 (in Russian).
4. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. Prevalence of cardiovascular pathology in workers of the aluminum industry. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(3): 276–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-3-276-279> (in Russian).
5. 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).
6. Merinov A.V., Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G. Hygienic assessment of content of fluoride compounds in air of working area and urine of workers in aluminum production. *Med. truda i prom. ecol.* 2019; 59(9): 694–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-694-695> (in Russian).
7. Budkar L.N., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Fedoruk A.A., Shmonina O.G., Karpova E.A. Mathematical modeling of the development of chronic fluoride intoxication in aluminum production workers. *Gigiena i sanitariya*. 2020; 99(1): 115–19 (in Russian).
8. Kosarev V.V., Babanov S.A., Verbovoy A.F. Occupational osteopathies. *Sanitarnyy vrach*. 2011; (11): 025–032 (in Russian).
9. Egamnazarov Kh.N., Aliev S.P., Babaev I.I. Role of fluorine in the occurrence of pathological processes and its presence in environmental objects. *Vestnik Avitsenny*. 2020; 22(4): 635–42. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-4-635-642> (in Russian).
10. Occupational intoxication with fluorine compounds. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2017: 1–25 (in Russian).
11. Maklakova T.P., Matveeva O.V., Semenova E.A., Tsai L.V. On the issue of osteoporosis in aluminum production workers. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010; (1): 41 (in Russian).
12. Maklakova T.P., Razumov V.V., Tolkaeva Zh.A., Akhmetzyanov R.G., Kochkina V.L. To the proof of osteoporosis as a parity component of professional fluorosis with osteosclerosis and the choice of methods for detecting fluoride osteopathy. *Med. truda i prom. ecol.* 2011; (12): 39–42 (in Russian).
13. Razumov V.V., Maklakova T.P. Bone tissue state in workers aluminum production, according to QCT-, DXA-densitometry of Th12-L4 vertebrae and DTX-200-densitometry of radial bone. *Med. truda i prom. ecol.* 2017; (9): 159–60 (in Russian).
14. Zakharenkov V.V., Trikhina V.V., Spirichev V.B. Experimental rationale for the use of the «Golden Ball» drink in the post-shift rehabilitation of aluminum production workers. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*. 2015; 37(2): 74–81 (in Russian).
15. Bogdanov N.A., Gembitsky E.V. *Industrial fluorosis*. L.: Meditsina; 1975 (in Russian).
16. Roslaya N.A., Likhacheva E.I., Oransky I.E., Odinkaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P. et al. Clinical and pathogenetic aspects of the chronic occupational intoxication with fluorine compounds in modern reality. *Med. truda i prom. ecol.* 2012; (11): 17–22 (in Russian).
17. Druzhinin V.N. Roentgenometry in complex diagnosis of fluor osteopathy caused by occupational factors. *Med. truda i prom. ecol.* 2007; (10): 13–7 (in Russian).
18. Razumov V.V. *Is Lost Osteoporosis an Accident?* Novokuznetsk: Poligrafist; 2017 (in Russian).
19. Budkar L.N., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Shmonina O.G., Kudrina K.S., Karpova E.A. et al. Chronic kidney disease development in aluminum industry workers. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22(4–2): 30–4. <https://doi.org/10.17116/profmed20192204230> (in Russian).
20. 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. ecol.* 2020; 60(3): 144–50. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-144-150> (in Russian).
21. 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. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04295>
22. Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Bugayeva M.S., Gorokhova L.G., Korol L.N. Experimental study of bone tissue metabolism and the mechanisms of mineral homeostasis

- regulation in the dynamics of toxic fluoride osteopathy. *Meditsina v Kuzbasse*. 2018; 17(1): 17–24 (in Russian).
23. Barabash Yu.A., Barabash A.A., Karmazov V.N. Features of the structure of the tibia of the rabbit after the creation of an experimental model of fluorosis. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2009; 5(1): 17–20 (in Russian).
 24. Yadykina T.K., Gorohova L.G., Korsakova T.G. Partial kidney functions and water-salt balance under conditions of experimental fluorosis. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(1): 57–63 (in Russian).
 25. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. 2004; *Gene*. 338(2): 143–56. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014>
 26. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Bioph Res Co*. 2014; 452(2): 287–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.141>
 27. Mo X.-B., Lu X., Zhang Y.-H., Zhang Z.-L., Deng F.-Y., Lei S.-F. Gene-based association analysis identified novel genes associated with bone mineral density. 2015; *PLoS ONE*. 10(3): e0121811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121811>
 28. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Association between polymorphisms of vitamin D system genes and different diseases. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2017; (2): 30–40 (in Russian).
 29. Maylyan E.A. The influence of vitamin D receptor gen 283 A>G (*BsmI*) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*. 2016; (4): 32–8. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-4-32-38> (in Russian).
 30. Natochin Yu.V. Physiology of the kidney and human water-salt homeostasis: new problems. *Human Physiology*. 2021; 47(4): 448–58. <https://doi.org/10.1134/S0362119721040113>
 31. Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. Electrolytic imbalance and heart arrhythmies in chronic kidney disease. *The Scientific Heritage*. 2021; (60–2): 55–70. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-55-70> (in Russian).
 32. Shayakhmetov S.F., Meshchakova N.M., Lisetskaya L.G., Merinov A.V., Zhurba O.M., Alekseyenko A.N. et al. Hygienic aspects of working conditions in the modern production of aluminum. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 97(10): 899–904. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904> (in Russian).