

EDN: <https://elibrary.ru/itltws>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-304-310>

УДК 616.12:616.24:57.04:572.2

© Коллектив авторов, 2022

Жукова А.Г.^{1,2}, Казицкая А.С.¹, Ядыкина Т.К.¹, Коротенко О.Ю.¹, Гуляева О.Н.¹**Ассоциация полиморфизма гена *hANP* (*rs5065*) с пылевой патологией лёгких и сопутствующими структурно-функциональными изменениями миокарда у шахтёров**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. Важную роль в механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы играет атриальный натрийуретический пептид — *ANP*, синтезируемый предсердиями сердца в ответ на физиологические или патогенетические стимулы. Полиморфизм гена *hANP* (*rs5065*) изучен у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако его вклад в механизмы развития профессиональной и производственно обусловленной патологии нуждается в исследовании, поскольку комплексное воздействие неблагоприятных факторов производственной среды приводит к риску развития у шахтёров-угольщиков сочетанной патологии бронхолёгочной и сердечно-сосудистой систем.

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфизма гена *hANP* (*rs5065*) с пылевой патологией лёгких и сопутствующими структурно-функциональными изменениями миокарда у шахтёров Кузбасса.

Материалы и методы. Для генетических исследований проведён забор венозной крови у 179 шахтёров Кузбасса. Основная группа — 114 горнорабочих основных профессий с ранее установленным диагнозом «пылевая патология лёгких», группа сравнения — 65 человек без установленного диагноза, работающие в аналогичных санитарно-гигиенических условиях. Выделение геномной ДНК из клеток крови проводили способом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Полиморфный вариант гена *hANP* (*rs5065*) анализировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Всем рабочим была проведена трансторакальная эхокардиография с определением структурно-функциональных показателей левого желудочка сердца.

Результаты. Шанс обнаружить гомозиготный генотип *A/A* гена *hANP* у шахтёров с пылевой патологией в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 7,190$; $p < 0,008$; $OR = 2,453$, $CI\ 95\% 1,262-4,768$). Генотип *G/G* гена *hANP* является протективным в отношении развития бронхолёгочной патологии у шахтёров-угольщиков. У стажированных шахтёров обнаружена взаимосвязь между наличием пылевой патологии лёгких и развитием диастолической дисфункции левого желудочка 1 и 2 типа ($\chi^2 = 9,922$; $p = 0,002$; $OR = 5,117$, $CI\ 95\% 1,842-14,218$). Гетерозиготный мутантный генотип *A/G* гена *hANP* (*rs5065*) является фактором риска формирования диастолической дисфункции 1 и 2 типа у подземных рабочих основных профессий ($\chi^2 = 4,442$; $p = 0,0036$; $OR = 2,433$, $CI\ 95\% 1,057-5,879$).

Ограничения исследования. Исследование ограничено количеством шахтёров, проходивших периодический медосмотр и находившихся на стационарном лечении в НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Заключение. Полиморфизм гена *hANP* (*rs5065*) ассоциирован с развитием профессиональной патологии лёгких и сопутствующих ей структурно-функциональных изменений миокарда у шахтёров юга Кузбасса.

Этика. Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты перед проводимым обследованием подписывали информированное согласие на участие.

Ключевые слова: шахтёры; пылевая патология лёгких; ген *hANP*; генетический полиморфизм; структурно-функциональные изменения миокарда

Для цитирования: Жукова А.Г., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Коротенко О.Ю., Гуляева О.Н. Ассоциация полиморфизма гена *hANP* (*rs5065*) с пылевой патологией лёгких и сопутствующими структурно-функциональными изменениями миокарда у шахтёров. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(5): 304–310. <https://elibrary.ru/itltws> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-304-310>

Для корреспонденции: Жукова Анна Геннадьевна, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», доктор биол. наук, доцент. E-mail: nyura_g@mail.ru

Участие авторов:

Жукова А.Г. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Казицкая А.С. — сбор и обработка материала, проведение генетических исследований, статистическая обработка, редактирование;

Ядыкина Т.К. — проведение генетических исследований;

Коротенко О.Ю. — сбор и обработка материала, редактирование;

Гуляева О.Н. — проведение генетических исследований, статистическая обработка.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 25.04.2022 / Дата принятия к печати: 25.05.2022 / Дата публикации: 25.06.2022

Anna G. Zhukova^{1,2}, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Tatyana K. Yadykina¹, Olga Yu. Korotenko¹, Olga N. Gulyaeva¹**Association of *hANP* (*rs5065*) gene polymorphism with dust lung pathology and accompanying structural and functional changes in the myocardium among miners**

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova St., Novokuznetsk, 654041;

²Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute of FSBEI HE "Kemerovo State University", 23, Tsiolkovskogo St., Novokuznetsk, 654041

Introduction. An important role in the mechanisms of regulation of the cardiovascular system is played by atrial natriuretic peptide, ANP, which is synthesized by the atria of the heart in response to physiological or pathogenetic stimuli. The polymorphism of the *hANP* (*rs5065*) gene has been studied in people with cardiovascular diseases, however, its contribution to the mechanisms of development of occupational and industrially caused pathology needs to be studied, since the complex impact of unfavorable factors of the production environment leads to the risk of developing combined pathology of the bronchopulmonary and cardiovascular systems in coal miners.

The purpose was to study the association of *hANP* (*rs5065*) gene polymorphism with dust lung pathology and accompanying structural and functional changes in the myocardium among Kuzbass miners.

Materials and methods. For genetic research, venous blood was taken from 179 Kuzbass miners. The main group consisted of 114 miners of the main professions with a previously proven diagnosis of "dust lung pathology", the comparison group included 65 individuals without a proven diagnosis working in similar sanitary and hygienic conditions. Isolation of genomic DNA from blood cells was carried out by phenol-chloroform extraction method followed by precipitation with ethanol. The polymorphic variant of the *hANP* (*rs5065*) gene was analyzed using real-time polymerase chain reaction. All workers underwent transthoracic echocardiography with the determination of structural and functional parameters of the left ventricle of the heart.

Results. The chance of detecting the homozygous A/A genotype of the *hANP* gene in miners with dust pathology is 2.5 times higher than in the comparison group ($\chi^2 = 7.190$; $p < 0.008$; OR — 2.453, CI 95% 1.262–4.768). The G/G genotype of the *hANP* gene is protective against the development of bronchopulmonary pathology in coal miners. In the miners with long-term work experience, a relationship between the presence of dust lung pathology and the development of diastolic dysfunction of the left ventricle of types 1 and 2 ($\chi^2 = 9.922$; $p = 0.002$; OR — 5.117, CI 95% 1.842–14.218) was found. The heterozygous mutant A/G genotype of the *hANP* (*rs5065*) gene is a risk factor for the development of diastolic dysfunction of types 1 and 2 in underground workers of main professions ($\chi^2 = 4.442$; $p = 0.0036$; OR — 2.433, CI 95% 1.057–5.879).

Limitations. The study was limited to the number of miners who underwent periodic medical examinations and were hospitalized at the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases.

Conclusion. The polymorphism of the *hANP* (*rs5065*) gene is associated with the development of occupational lung pathology and accompanying structural and functional changes in the myocardium among miners of the South of Kuzbass.

Ethics. The examination of the patients corresponded to the ethical standards of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation" (2000), as amended in 2013 and the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 19.06.2003. All patients signed an informed consent before the examination.

Keywords: miners; dust lung pathology; *hANP* gene; genetic polymorphism; structural and functional changes of the myocardium

For citation: Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Gulyaeva O.N. Association of *hANP* (*rs5065*) gene polymorphism with dust lung pathology and accompanying structural and functional changes in the myocardium among miners. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(5): 304–310. <https://elibrary.ru/itlwtw> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-304-310> (in Russian)

For correspondence: Anna G. Zhukova, head of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor. E-mail: nyura_g@mail.ru

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

Kazitskaya A.S. <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

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

Korotenko O.Yu. <https://orcid.org/0000-0001-7158-4988>

Gulyaeva O.N. <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923>

Contribution:

Zhukova A.G. — concept and design of the study, writing text, editing;

Kazitskaya A.S. — collection and processing of material, conducting genetic research, statistical processing, editing;

Yadykina T.K. — conducting genetic research;

Korotenko O.Yu. — collection and processing of material, editing;

Gulyaeva O.N. — conducting genetic research, statistical processing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 25.05.2022 / Accepted: 25.05.2022 / Published: 25.06.2022

Введение. Условия труда работающих в угольной промышленности зачастую характеризуются превышением гигиенических нормативов вредных производственных факторов и сопровождаются высоким риском развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний [1–3]. Показано, что комплексное воздействие неблагоприятных факторов производственной среды приводит к развитию у шахтёров-угольщиков сочетанной патологии бронхолёгочной и сердечно-сосудистой систем (ССС) [4–7]. Кроме того, развитие профессиональных заболеваний и характер их течения зависят от индивидуальной восприимчивости и резистентности

к воздействию вредных производственных факторов [4], которые в большей мере обусловлены генетическими особенностями организма.

Важную роль в механизмах регуляции ССС играет атриальный натрийуретический пептид — ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*), который состоит из 28 аминокислотных остатков, синтезируется и секретируется предсердиями сердца в ответ на физиологические или патогенетические стимулы [8]. Показано, что ANP проявляет защитные свойства в ССС — действует как антигипертензивный фактор, ингибирует гипертрофию кардиомиоцитов, участвует в регуляции пролиферации фибробластов сердца,

ремоделирования миокарда и синтеза коллагена [9–11]. Наряду с защитным действием ANP в высоких циркулирующих концентрациях оказывает повреждающее действие на сердце, вызывая развитие сердечной недостаточности, функциональной дисфункции правого и левого желудочков, гипертонии и ишемической болезни сердца (ИБС) [12, 13].

В последнее время появились данные о модулирующем действии ANP и экспрессии его рецепторов в клетках иммунной и бронхолегочной систем [14, 15]. Кроме того, показана роль взаимодействия ANP со своими рецепторами в альвеолах и эпителиальных клетках лёгких в развитии заболеваний дыхательной системы при повреждающих воздействиях [16, 17].

Ген, кодирующий ANP (*hANP*), расположен в дистальном плече хромосомы 1 (*1p36.2*), в тандеме с геном натрийуретического пептида мозга. Он включает в себя три экзона и два интрона: на экзоне 1 расположены регуляторные сигналы, экзон 2 кодирует непосредственно первичную структуру ANP, а экзон 3 — концевой тирозин и 3'-нетранслируемую область [11]. Однонуклеотидный полиморфизм *rs5065 hANP* попадает в область стоп-кодона экзона 3, в результате чего происходит удлинение ANP на две аминокислоты аргинина (пептид содержит 30, а не 28 аминокислот). Этот вариант полиморфизма был ранее изучен у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ИБС и инсульт [8, 11, 18].

Однако вклад генетического полиморфизма *rs5065 hANP* в механизмы развития профессиональной и производственно обусловленной патологии у шахтёров практически не изучен.

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфизма гена *hANP (rs5065)* с пылевой патологией лёгких и сопутствующими структурно-функциональными изменениями миокарда у шахтёров Кузбасса.

Материалы и методы. На базе клиники НИИ КППГЗ были обследованы 179 рабочих основных профессий шахты юга Кузбасса (проходчики, горнорабочие очистного забоя, машинисты горных выемочных машин). Все обследуемые были разделены на 2 группы: 1-я группа — 114 пациентов с ранее установленным диагнозом пылевая патология лёгких (ППЛ), из них 88 человек с хроническим пылевым бронхитом и 26 — с пневмокониозом (объединение двух нозологических форм в общую группу профессиональных заболеваний бронхолегочной системы обосновано общим этиологическим фактором — длительным воздействием на рабочих высоких концентраций угольно-породной пыли; превышение ПДК в 30 раз); 2-я группа — группа сравнения (65 рабочих) — работающие в тех же санитарно-гигиенических условиях, но с отсутствием профессиональных заболеваний. Обследованные группы рабочих сопоставимы по возрасту и стажу работы, разница между группами статистически незначима ($p > 0,05$). Средний стаж работы у работников с ППЛ составил $24,39 \pm 0,54$ года, в группе сравнения — $23,09 \pm 1,22$ года. Средний возраст у шахтёров с ППЛ — $48,34 \pm 0,55$ года, в группе сравнения — $46,36 \pm 0,67$ года.

Молекулярно-генетические исследования. Для генетических исследований проводили забор венозной крови натощак в вакутейнеры с *K3EDTA* в качестве антикоагулянта. Выделение геномной ДНК из клеток крови проводили способом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом [19]. Полиморфный вариант гена *hANP (rs5065)* анализировали с помощью

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (*Real-Time*) с использованием конкурирующих *TaqMan* зондов комплементарных полиморфной последовательности ДНК на ДТпрайм-4 ООО «НПО ДНК-Технология», г. Москва. Тест-система для молекулярно-генетического анализа была разработана Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и синтезирована ООО «СибДНК», г. Новосибирск.

Функциональная диагностика. Всем рабочим была проведена трансторакальная эхокардиография на ультразвуковой системе экспертного класса *Vivid E9 (GE Healthcare, США)* с использованием датчика *M5S-D*. Оценка размеров и объёмов левого желудочка (ЛЖ), толщины его стенок: межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ); индекса относительной толщины миокарда ЛЖ (ОТМЛЖ); индексированной массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и индекса сферичности ЛЖ (ИС) проводилась согласно современным рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Глобальную систолическую функцию ЛЖ рассчитывали по методу Тейхольца. Для определения диастолической функции ЛЖ рассчитывали показатели трансмитрального потока по данным импульсно-волновой доплерографии (скорость раннего диастолического наполнения (*E*), скорость позднего диастолического наполнения (*A*), их соотношение (*E/A*) время замедления потока *E* (*DT*, мс), время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (*IVRT*, мс) и показатели движения латерального и септального отделов фиброзного кольца митрального клапана по данным тканевой доплерографии (*Ea* МЖП, *Aa* МЖП, *Ea* лат., *Aa* лат. и отношение *E/Ea*).

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КППГЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты перед проводимым обследованием подписывали информированное согласие на участие.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения *IBM SPSS Statistics 22* (лицензионный договор № 20/604/3–1 от 22.04.2016 г.). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью показателей эксцесса и асимметрии. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (*Me* (25%; 75%)). При отклонении распределения от нормального использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни для попарного сравнения группы шахтёров с ППЛ с группой сравнения. Критический уровень значимости (p) для отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Ассоциацию ППЛ с ремоделированием миокарда у шахтёров оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Оценку значимости различий показателей проводили за счёт вычисления величины относительных шансов (*OR*) и границ доверительного интервала (95% *CI*).

Соответствие фактического распределения полиморфного варианта гена *hANP* теоретически ожидаемому определяли согласно закону Харди–Вайнберга. Различия в распределении генотипов между больными с ППЛ и лицами

группы сравнения оценивали с использованием χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Оценку значимости различий показателей проводили за счёт вычисления величины относительных шансов (OR) и относительного риска (RR) с определением границ доверительного интервала (95% CI).

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены данные по частотам аллелей и генотипов rs5065 hANP у шахтёров с ППЛ и в группе сравнения. Отклонений от теоретически ожидаемых частот по этим группам не наблюдается, что свидетельствует о выполнении условий равновесия Харди–Вайнберга и позволяет интерпретировать полученные данные с проведением дальнейшего анализа с использованием χ^2 Пирсона для оценки распределения генотипов между шахтёрами с ППЛ и лицами группы сравнения.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена hANP выявило статистически значимые различия между шахтёрами с ППЛ и группой сравнения (табл. 2). Видно, что шанс обнаружить гомозиготный генотип A/A гена hANP у шахтёров с ППЛ в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 7,190$; $p < 0,008$; OR — 2,453, CI 95% 1,262–4,768). Риск развития ППЛ у обладателей генотипа A/A в 1,4 раза выше, чем у других (RR — 1,353, CI 95% 1,093–1,674), что может быть связано с негативным действием нативного ANP (AA2238/aANP) на клетки иммунной и дыхательной системы при пылевом воздействии. Кроме того, был выявлен протективный гомозиготный ге-

нотип G/G гена hANP в отношении развития бронхолёгочной патологии (OR — 0,389, CI 95% 0,165–0,918).

Ранее исследованиями показано, что длительное пылевое воздействие на организм характеризуется нарушениями в системе иммунорегуляции, T-клеточным дисбалансом, повышением продукции провоспалительных цитокинов и хронизацией воспалительного процесса в ткани лёгких [20]. Усугубление этих процессов может быть вызвано увеличением уровня нативного ANP в клетках бронхолёгочной системы, что подтверждается модельными экспериментами с острым и хроническим повреждением лёгких [16, 21]. Важную роль в проявлении иммунных эффектов ANP играет его взаимодействие со своими рецепторами на плазматических мембранах и активация сигнальных путей, которые опосредуют транскрипцию генов про- и противовоспалительного ответа на повреждающие воздействия. Существует три типа рецепторов к ANP — рецептор натрийуретического пептида типа A (NPR-A), рецептор типа C (NPR-C) и рецептор типа B (NPR-B). NPR-A и NPR-B проявляют свои эффекты через активацию гуанилатциклазы, тогда как NPR-C — через ингибирование аденилатциклазы [22]. Показано, что нативный ANP взаимодействует с NPR-A, что может вызывать развитие патологической реакции в дыхательной системе [16, 21]. Мутантный пептид GG2238/aANP взаимодействует с NPR-C [22], в результате чего может оказывать защитное действие в клетках бронхолёгочной системы за счёт ограничения воспалительной реакции.

Таблица 1 / Table 1

Распределение аллелей и генотипов гена hANP (rs5065)
Distribution of alleles and genotypes of the hANP (rs5065) gene

Группа	Ген	Генотип	Абсолютное число	Частота генотипа	Частота аллеля	Теоретически ожидаемая частота генотипа	Теоретически ожидаемое число лиц с данным генотипом	Гетерозиготность	Хи-квадрат Харди-Вайнберга
Шахтёры с пылевой патологией лёгких	hANP	AA	53	0,4649	0,6842	0,4681	53,37	0,4321	0,0025
		AG	50	0,4386	—	0,4321	49,26		0,0110
		GG	11	0,0965	0,3158	0,0998	11,37		0,0119
		Всего	114	1	1	1	114		0,0255
Группа сравнения	hANP	AA	17	0,2615	0,5231	0,2736	17,78	0,4989	0,0346
		AG	34	0,5231	—	0,4989	32,44		0,0759
		GG	14	0,2154	0,4769	0,2275	14,78		0,0417
		Всего	65	1	1	1	65		0,1522

Таблица 2 / Table 2

Распределение генотипов гена hANP (rs5065) в группе сравнения и у пациентов с пылевой патологией лёгких
Distribution of the hANP (rs5065) gene genotypes in the comparison group and in the patients with dust lung pathology

Ген	Генотип	Группа сравнения, n (%)	Шахтёры с пылевой патологией лёгких, n (%)	χ^2, p	OR, CI 95%	RR, CI 95%
hANP (rs5065)	AA	17 (26,2)	53 (46,5)	$\chi^2=7,190$ $p=0,008$	2,453 [1,262; 4,768]	1,353 [1,093; 1,674]
	AG	34 (52,3)	50 (43,9)		0,712 [0,387; 1,313]	0,884 [0,705; 1,107]
	GG	14 (21,5)	11 (9,6)		0,389 [0,165; 0,918]	0,658 [0,417; 1,038]
	Итого	65 (100%)	114 (100%)			

Структурно-функциональные показатели левого желудочка миокарда в группе сравнения и у пациентов с пылевой патологией лёгких
Structural and functional indices of the left ventricle of the myocardium in the comparison group and in the patients with dust lung pathology

Показатель	Шахтёры с пылевой патологией лёгких	Группа сравнения	U-критерий Манна-Уитни; p
Индекс конечного диастолического объёма левого желудочка, мл/м ²	55,05–62,80–71,13	49,55–56,00–66,65	U=–2,216; p=0,027
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	15,0–18,0–23,0	11,2–13,8–18,5	U=–3,858; p=0,001
Скорость раннего наполнения левого желудочка (E), м/с	0,50–0,59–0,68	0,55–0,67–0,76	U=–1,988; p=0,047
Соотношение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка (E/A)	0,71–0,80–1,11	0,81–1,06–1,23	U=–2,326; p=0,020

Угольно-породная пыль оказывает повреждающее воздействие не только на бронхолёгочную систему, но и на сердечно-сосудистую [23]. Так, сравнительный анализ эхокардиографических данных показал, что длительное пылевое воздействие способствует изменению структурно-функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) миокарда — выявлены геометрические изменения ЛЖ, которые проявляются в виде увеличения индекса конечного диастолического объёма ЛЖ; повышение значений среднего давления в лёгочной артерии и снижение соотношения скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ в 1,3 раза соответственно (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о развитии диастолической дисфункции ЛЖ у шахтёров с ППЛ. Причиной этого является воздействие вредных производственных факторов на организм шахтёров, которые вызывают развитие дыхательной недостаточности и, как следствие, гипоксию на тканевом уровне [20, 24].

Действительно, в работе была обнаружена взаимосвязь между наличием ППЛ у шахтёров и развитием у них диастолической дисфункции 1 и 2 типа. В группе пациентов с ППЛ диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена в 48% случаев, а в группе сравнения — в 15%. Различия показателей, оцениваемые с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, были статистически значимы ($\chi^2=9,922$; $p=0,002$). Шанс выявить диастолическую дисфункцию в группе больных с ППЛ в 5 раз выше, чем в группе сравнения: OR — 5,117, CI 95% 1,842–14,218.

Кроме того, в проведённом нами исследовании выявлено, что гетерозиготный мутантный генотип A/G гена hANP (rs5065) является фактором риска формирования диастолической дисфункции 1 и 2 типа у подземных рабочих основных профессий. Шанс обнаружить генотип A/G гена hANP у шахтёров с ППЛ и сопутствующей диастолической дисфункцией ЛЖ в 2,4 раза выше по сравнению с шахтёрами с ППЛ без сопутствующей патологии ($\chi^2=4,442$; $p=0,0036$; OR — 2,433, CI 95% 1,057–5,879). Риск развития диастолической дисфункции ЛЖ 1 и 2 типа у шахтёров с ППЛ — носителей генотипа A/G в 1,6 раза выше, чем у носителей генотипов A/A и G/G гена hANP

(RR — 1,553, CI 95% 1,000–2,413). Полученные результаты согласуются с данными других авторов о роли мутантного генотипа A/G гена hANP в развитии повреждённых сосудов и миокарда [8, 11, 18].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о вкладе полиморфизма rs5065 гена hANP в развитие профессиональной патологии лёгких и сопутствующих ей структурно-функциональных изменений миокарда у шахтёров юга Кузбасса. В целом определение специфических генотипов позволяет не только выявлять индивидуальную чувствительность к воздействию вредных производственных факторов, но и разрабатывать адекватные меры профилактики заболеваний, в частности профессиональной патологии лёгких и сопутствующих ей болезней системы кровообращения у шахтёров.

Выводы:

1. В патогенез пылевой патологии лёгких у шахтёров-угольщиков вносит вклад генетический статус организма, в частности полиморфизм rs5065 гена hANP. Показано, что генотип A/A является фактором риска развития ППЛ ($\chi^2=7,190$; $p<0,008$; OR — 2,453, CI 95% 1,262–4,768), тогда как генотип G/G — фактором резистентности в отношении развития бронхолёгочной патологии (OR — 0,389, CI 95% 0,165–0,918).

2. Обнаружена прямая связь между наличием ППЛ и вероятностью формирования сопутствующей диастолической дисфункции левого желудочка 1 и 2 типа у шахтёров-угольщиков. Шанс обнаружить диастолическую дисфункцию 1 и 2 типа в группе с пылевой патологией в 5 раз выше, чем в группе без ППЛ ($\chi^2=9,922$; $p=0,002$; OR — 5,117, CI 95% 1,842–14,218).

3. Гетерозиготный мутантный генотип A/G гена hANP (rs5065) является фактором риска формирования диастолической дисфункции ЛЖ 1 и 2 типа у подземных рабочих основных профессий. Шанс обнаружить генотип A/G гена hANP у шахтёров с ППЛ и сопутствующей диастолической дисфункцией ЛЖ в 2,4 раза выше по сравнению с шахтёрами с ППЛ без сопутствующей патологии ($\chi^2=4,442$; $p=0,0036$; OR — 2,433, CI 95% 1,057–5,879).

Список литературы

1. Чеботарёв А.Г. Современные условия труда на горнодобывающих предприятиях и пути их нормализации. *Горн. пром-сть*. 2012; (2): 84–8.
2. Чеботарёв А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий. *Горн. пром-сть*. 2018; (1): 92–5. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95>

3. Пиктушанская Т.Е., Яковлева Н.В., Брылева М.С., Чуранова А.Н. Закономерности формирования профессиональной заболеваемости в когорте шахтеров Ростовского угольного бассейна. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (8): 38–42. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-38-42>
4. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания. *Пульмонология.* 2017; 27(2): 198–205. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205>
5. Устинова О.Ю., Власова Е.М., Носов А.Е., Костарев В.Г., Лебедева Т.М. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у шахтеров, занятых подземной добычей хромовой руды. *Анализ риска здоровью.* 2018; (3): 94–103. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.10>
6. Казичья А.С., Бондарев О.И., Бугаева М.С., Жукова А.Г., Ядыкина Т.К. Морфометрические и генетические исследования механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы у шахтеров Кузбасса с пылевой патологией легких. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(9): 611–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-611-619>
7. Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С., Панев Н.И. Факторы риска структурно-функциональных изменений сердца у работников угольной промышленности. *Гигиена и сан.* 2021; 100(7): 688–92. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-688-692>
8. Cannone V., Huntley B.K., Olson T.M., Heublein D.M., Scott C.G., Bailey K.R. et al. Atrial natriuretic peptide genetic variant rs5065 and risk for cardiovascular disease in the general community: a 9-year follow-up study. *Hypertension.* 2013; 62(5): 860–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01344>
9. Rubattu S., Sciarretta S., Valenti V., Stanzione R., Volpe M. Natriuretic peptides: An update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *Am J Hypertens.* 2008; 21(7): 733–41. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.174>
10. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br J Pharmacol.* 2012; 166(2): 522–31. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x>
11. Rubattu S., Sciarretta S., Marchitti S., Bianchi F., Forte M., Volpe M. The T2238C human atrial natriuretic peptide molecular variant and the risk of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 540. <https://doi.org/10.3390/ijms19020540>
12. Volpe M., Carnovali M., Mastroianni V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(2): 57–77. <https://doi.org/10.1042/CS20150469>
13. Li T.Y., Tse M.Y., Pang S.C., McLellan C.S., King W.D., Johri A.M. Sex differences of the natriuretic peptide polymorphism associated with angiographic coronary atherosclerosis. *Cardiol Res.* 2017; 8(1): 1–6. <https://doi.org/10.14740/cr523w>
14. Ma L., Xiang X. Atrial natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor A (ANP/NPRA) signaling pathway: a potential therapeutic target for allergic asthma. *Med Hypotheses.* 2011; 77(5): 832–3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.048>
15. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? *Peptides.* 2014; 58: 108–16. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.06.011>
16. Ma L., Zeng J., Mo B., Wang C., Sun Y., Zhang M. et al. ANP/NPRA signaling preferentially mediates Th2 responses in favor of pathological processes during the course of acute allergic asthma. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(4): 5121–8.
17. Khoury E.E., Kinaneh S., Aronson D., Amir O., Ghanim D., Volinsky N. et al. Natriuretic peptides system in the pulmonary tissue of rats with heart failure: potential involvement in lung edema and inflammation. *Oncotarget.* 2018; 9(31): 21715–30. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24922>
18. Barbato E., Bartunek J., Mangiacapra F., Sciarretta S., Stanzione R., Delrue L. et al. Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(20): 1763–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.017>
19. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006; (1): pdb.prot4455. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4455>
20. Казичья А.С., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Иммуные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (6): 33–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38>
21. Xing J., Yakubov B., Poroyko V., Birukova A.A. Opposite effects of ANP receptors in attenuation of LPS-induced endothelial permeability and lung injury. *Microvasc Res.* 2012; 83(2): 194–9. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2011.09.012>
22. Anand-Srivastava M.B. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides.* 2005; 26(6): 1044–59. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.09.023>
23. Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Михайлова Н.Н. Влияние угольно-породной пыли на риск развития морфологических нарушений сердечно-сосудистой системы. *Мед. труда и пром. экология.* 2020; 60(6): 415–20. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-415-420>
24. Жукова А.Г., Казичья А.С., Ядыкина Т.К., Панев Н.И. Полиморфизм генов NIF-1A (rs11549465) и VEGFA (rs2010963) и иммунный статус шахтеров с пылевой патологией лёгких. *Гигиена и сан.* 2021; 100(7): 683–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687>

References

1. Chebotarev A.G. Current working environment at mines and ways of its improvement. *Gornaya promyshlennost'.* 2012; (2): 84–8 (in Russian).
2. Chebotarev A.G. Working environment and occupational morbidity of mine personnel. *Gornaya promyshlennost'.* 2018; (1): 92–5. <https://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95> (in Russian).
3. Piktushanskaya T.E., Yakovleva N.V., Bryleva M.S., Churanova A.N. Concepts of occupational morbidity formation in miners of Rostov coal basin. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (8): 38–42. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-38-42> (in Russian).
4. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kravchenko N.Yu. A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases. *Pulmonologiya.* 2017; 27(2): 198–205. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205> (in Russian).
5. Ustinova O.Yu., Vlasova E.M., Nosov A.E., Kostarev V.G., Lebedeva T.M. Assessment of cardiovascular pathology risk in miners employed at deep chrome mines. *Анализ риска здоровью.* 2018; (3): 94–103. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.10.eng>
6. Kazitskaya A.S., Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Zhukova A.G., Yadykina T.K. Morphometric and genetic studies of the mechanisms of damage to the cardiovascular system in Kuzbass miners with dust lung pathology. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(9): 611–9. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-611-619> (in Russian).
7. Korotenko O.Yu., Filimonov E.S., Panev N.I. Risk factors for structural and functional changes of the heart in coal industry workers. *Gigiena i sanitariya.* 2021; 100(7): 688–92. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-688-692> (in Russian).
8. Cannone V., Huntley B.K., Olson T.M., Heublein D.M., Scott C.G., Bailey K.R. et al. Atrial natriuretic peptide genetic variant rs5065 and risk for cardiovascular disease in the general community: a 9-year follow-up study.

- Hypertension*. 2013; 62(5): 860–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01344>
9. Rubattu S., Sciarretta S., Valenti V., Stanzione R., Volpe M. Natriuretic peptides: An update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *Am J Hypertens*. 2008; 21(7): 733–41. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.174>
 10. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br J Pharmacol*. 2012; 166(2): 522–31. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x>
 11. Rubattu S., Sciarretta S., Marchitti S., Bianchi F., Forte M., Volpe M. The T2238C human atrial natriuretic peptide molecular variant and the risk of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): 540. <https://doi.org/10.3390/ijms19020540>
 12. Volpe M., Carnovali M., Mastroianni V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(2): 57–77. <https://doi.org/10.1042/CS20150469>
 13. Li T.Y., Tse M.Y., Pang S.C., McLellan C.S., King W.D., Johri A.M. Sex differences of the natriuretic peptide polymorphism associated with angiographic coronary atherosclerosis. *Cardiol Res*. 2017; 8(1): 1–6. <https://doi.org/10.14740/cr523w>
 14. Ma L., Xiang X. Atrial natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor A (ANP/NPRA) signaling pathway: a potential therapeutic target for allergic asthma. *Med Hypotheses*. 2011; 77(5): 832–3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.048>
 15. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? *Peptides*. 2014; 58: 108–16. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.06.011>
 16. Ma L., Zeng J., Mo B., Wang C., Sun Y., Zhang M. et al. ANP/NPRA signaling preferentially mediates Th2 responses in favor of pathological processes during the course of acute allergic asthma. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 5121–8.
 17. Khoury E.E., Kinaneh S., Aronson D., Amir O., Ghanim D., Volinsky N. et al. Natriuretic peptides system in the pulmonary tissue of rats with heart failure: potential involvement in lung edema and inflammation. *Oncotarget*. 2018; 9(31): 21715–30. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24922>
 18. Barbato E., Bartunek J., Mangiacapra F., Sciarretta S., Stanzione R., Delrue L. et al. Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(20): 1763–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.017>
 19. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc*. 2006; (1): pdb.prot4455. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4455>
 20. Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G. Immune mechanisms underlying occupational bronchopulmonary diseases due to dust. *Med. truda i prom. ekol*. 2018; (6): 33–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-33-38> (in Russian).
 21. Xing J., Yakubov B., Poroyko V., Birukova A.A. Opposite effects of ANP receptors in attenuation of LPS-induced endothelial permeability and lung injury. *Microvasc Res*. 2012; 83(2): 194–9. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2011.09.012>
 22. Anand-Srivastava M.B. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides*. 2005; 26(6): 1044–59. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.09.023>
 23. Bugaeva M.S., Gorokhova L.G., Bondarev O.I., Mikhailova N.N. Influence of coal-rock dust on the risk of developing morphological disorders of the cardiovascular system. *Med. truda i prom. ekol*. 2020; 60(6): 415–20. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-415-420> (in Russian).
 24. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Panev N.I. Polymorphism of HIF-1A (rs11549465) and VEGFA (rs2010963) genes and the immune status in the dust lung pathology miners working at the coal enterprises in the South of Kuzbass. *Gigiena i sanitariya*. 2021; 100(7): 683–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687> (in Russian).