

EDN: <https://elibrary.ru/ajtyab>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-579-587>

УДК 616.71-057+615.356:575

© Коллектив авторов, 2022

Ядыкина Т.К.¹, Михайлова Н.Н.¹, Кочергина Т.В.¹, Жукова А.Г.^{1,2}

Ассоциации полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена *VDR* с минеральной плотностью костной ткани у работников алюминиевой промышленности

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. Развитие производственно обусловленной патологии опорно-двигательного аппарата и минерального обмена у работников алюминиевой промышленности связано с длительным высокотоксичным влиянием фторидов на организм. Костно-суставная деструкция, протекающая на фоне хронической интоксикации, обусловлена, в том числе, наследственной компонентой. Молекулярно-генетическое исследование генерализованной формы фтористой остеопатии позволит установить ассоциации полиморфизма *BsmI* гена *VDR* с нарушениями архитектоники костной ткани и определить необходимость применения современных методов остеологического анализа в ранней диагностике хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора.

Цель исследования — изучить ассоциативную взаимосвязь степени изменения минеральной плотности костной ткани с генотипами полиморфизма *BsmI* гена *VDR* у работников алюминиевой промышленности.

Материалы и методы. С применением молекулярных и клинических методов исследования проведен анализ особенностей патогенеза остеопороза, остеопении и остеосклероза у работников основных профессий алюминиевого производства. Обследованы 170 рабочих с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора и 57 лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет. Остеоденситометрия выполнена методом двухэнергетической фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Детекция полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) *VDR* проведена методом *PCR Real Time*.

Результаты. Показано соответствие регистрации частоты генотипов полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена рецептора витамина D закону *Hardy-Weinberg* ($p>0,05$). Установлены значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей в группах в соответствии с данными денситометрии. Снижение минеральной плотности костной ткани в зоне дистального диафиза бедренной кости ассоциировано с генотипом AG *VDR*. Остеопороз на уровне L1–L4 связан с GG *VDR*, аллелем G. Носители генотипа AA *VDR* и аллеля A устойчивы к развитию остеопороза и остеосклероза. В группе с сочетанной формой остеопороза преобладает генотип AG *VDR*.

Ограничения исследования. Исследование ограничено количеством высокостажированных работников алюминиевой промышленности, находящихся на стационарном лечении в НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Выводы. В структуре профессиональной патологии рабочих алюминиевой промышленности выявлена ассоциация полиморфизма *BsmI* гена *VDR* с развитием токсической фтористой остеопатии в различных отделах скелета. Генотип GG ассоциирован с развитием остеопороза на уровне L1–L4 позвонков. Определена высокая степень ассоциативной связи генотипа AA с устойчивостью к остеосклерозу. Сочетающийся с суставным синдромом остеопороз ассоциирован с генотипом AG, аллелем G, предопределяющим нарушения архитектоники длинных трубчатых костей. Обладатели аллеля A резистентны к остеопорозу, отличаются более высоким костным компонентом дистального аксиального скелета.

Этика. Обследование рабочих алюминиевой промышленности проведено в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний в соответствии с этическими принципами проведения научно-медицинских исследований с участием человека («Правила клинической практики в Российской Федерации», Приказ Минздрава РФ № 266, 2003, Хельсинкская Декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», 2013). Исследование проведено с письменного согласия обследуемых.

Ключевые слова: хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора; алюминиевая промышленность; остеопороз; остеосклероз; ген *VDR*; полиморфизм *BsmI*

Для цитирования: Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Кочергина Т.В., Жукова А.Г. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена *VDR* с минеральной плотностью костной ткани у работников алюминиевой промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(9): 579–587. <https://elibrary.ru/ajtyab> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-579-587>

Для корреспонденции: Ядыкина Татьяна Константиновна, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», канд. биол. наук. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Участие авторов:

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

Михайлова Н.Н. — редактирование;

Кочергина Т.В. — сбор материал;

Жукова А.Г. — проведение генетических исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 26.04.2022 / Дата принятия к печати: 26.09.2022 / Дата публикации: 23.10.2022

Tatyana K. Yadykina¹, Nadezhda N. Mikhailova¹, Tatyana V. Kochergina¹, Anna G. Zhukova^{1,2}**Associations of the 283 A>G (*BsmI*) polymorphism of the *VDR* gene with mineral bone tissue density in aluminum industry 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. The long-term highly toxic effect of fluorides on the body causes the development of production-related pathology of the musculoskeletal system and mineral metabolism in aluminum industry workers. Bone and joint destruction occurring against the background of chronic intoxication has a hereditary component. A molecular genetic study of the generalized form of fluoride osteopathy will allow to establish associations of the *BsmI* polymorphism of the *VDR* gene with violations of the architectonics of bone tissue and to determine the need for the use of modern methods of osteological analysis in the early diagnosis of chronic occupational intoxication with fluoride compounds.

The study aims to learn the associative relationship of the degree of change in bone mineral density with the genotypes of the *BsmI* polymorphism of the *VDR* gene in aluminum industry workers.

Materials and methods. We have carried out the analysis of the features of the pathogenesis of osteoporosis, osteopenia and osteosclerosis in workers of the main professions of aluminum production with the use of molecular and clinical research methods. Specialists have examined 170 workers with chronic occupational intoxication with fluoride compounds and 57 individuals with individual signs of fluoride exposure to the skeleton. We have completed osteodensitometry by two-energy photon X-ray absorptiometry. Experts conducted a detection of polymorphism 283 A>G (*BsmI*) *VDR* by PCR Real Time.

Results. There is a correspondence between the registration of the frequency of genotypes of polymorphism 283 A>G (*BsmI*) of the vitamin D receptor gene corresponding to the Hardy-Weinberg law ($p>0.05$). Experts have established significant differences in the frequency distribution of genotypes and alleles in groups in accordance with densitometry data. A decrease in bone mineral density in the area of the distal diaphysis of the femur is associated with the AG *VDR* genotype. Osteoporosis at the L1–L4 level is associated with GG *VDR*, the G allele. Carriers of the AA *VDR* genotype and the A allele are resistant to the development of osteoporosis and osteosclerosis. In the group with a combined form of osteoporosis, the AG *VDR* genotype prevails.

Limitations. There was a limit on the number of highly skilled workers in the aluminum industry who have been on inpatient treatment in the Research Institute of Complex Hygiene Problems and Occupational Diseases.

Conclusion. We have revealed the association of *BsmI* polymorphism of the *VDR* gene with the development of toxic fluoride osteopathy in various parts of the skeleton in the structure of occupational pathology of aluminum industry workers. The GG genotype at the L1–L4 vertebral level is associated with the development of osteoporosis. Researchers have identified a high degree of association of the AA genotype with resistance to osteosclerosis. Osteoporosis combined with articular syndrome is associated with the AG genotype, the G allele, which determines violations of the architectonics of long tubular bones. The owners of the A allele are resistant to osteoporosis, are distinguished by a higher bone component of the distal, axial skeleton.

Ethics. Specialists have conducted the survey of aluminum industry workers at the Clinic of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases in accordance with the Ethical principles of conducting scientific and medical research with human participation ("Rules of Clinical Practice in the Russian Federation", Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266, 2003, Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles of Scientific medical Research with human participation", 2013). The study was conducted with the written consent of the subjects.

Keywords: chronic occupational intoxication with fluoride compounds; aluminum industry; osteoporosis; osteosclerosis; *VDR* gene; *BsmI* polymorphism

For citation: Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Kochergina T.V., Zhukova A.G. Associations of the 283 A>G (*BsmI*) polymorphism of the *VDR* gene with mineral bone tissue density in aluminum industry workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(9): 579–587. <https://elibrary.ru/ajtyab> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-579-587> (in Russian)

For correspondence: Tatiana K. Yadykina, the leading researcher at the Laboratory of Molecular Genetic and Experimental Research, Scientific Research Institute of 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>
Kochergina T.V. <https://orcid.org/0000-0002-5142-2751>
Zhukova A.G. <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Contribution:

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

Mikhailova N.N. — editing;

Kochergina T.V. — collection of material;

Zhukova A.G. — conducting genetic research.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 26.04.2022 / Accepted: 26.09.2022 / Published: 23.10.2022

Введение. В структуре соматической патологии рабочих алюминиевой промышленности хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора (ХПИСФ) составляет порядка 70% всех нозологий в данной отрасли. При этом лидирующую позицию по числу дней нетрудоспособности и причин инвалидности занимают болезни костно-мышечной и суставной систем [1–5].

Фтор обладает исключительно высокой реакционной способностью среди всех неметаллических элементов. В физиологической концентрации фторид-ион стимулирует репаративные процессы в костной ткани, предупреждает развитие сенильного остеопороза (ОП). Избыток фтора инициирует деструктивные изменения минерального гомеостаза и морфологической структуры костной ткани

с развитием генерализованных форм фтористых токсикозов [6, 7].

В производственных условиях при одновременном содержании в воздухе рабочих зон нескольких фтористых соединений, различающихся по агрегатному состоянию и растворимости в биологических средах, имеет место суммация токсического эффекта, многократно усиливающая клинические проявления и патогенетическое течение ХПИСФ [2, 8].

Общетоксический эффект фторидов обусловлен их резорбтивным и кумулятивным эффектом. Множественность токсикантов, воздействующих на костную систему работников алюминиевого производства, определяет необходимость внесения уточняющей формулировки патологических проявлений костного флюороза — «остеопатии от комплекса токсических веществ», степень выраженности которых определяется набором клинико-рентгенологических признаков, характерных для ХПИСФ, не встречающихся в таком сочетании при других интоксикациях [9–11].

Облигатным проявлением фтористой интоксикации признан генерализованный склероз костной ткани, однако длительный контакт с фторидами инициирует развитие ОП, сочетанного с остеосклерозом (ОС), экзостозами, грубыми нарушениями остеомалации, преобладающей убылью минеральной плотности костной ткани (МПКТ). ОП — кардинальная составляющая поражения скелета при ХПИСФ [12].

Проблема консолидации генетических и производственных факторов — одна из ключевых в современной медицине труда. Эколого-генетические взаимодействия следует рассматривать с точки зрения неаддитивного вклада генетической компоненты и факторов среды в экспрессию фенотипа. Установление наследственной предрасположенности важно в отношении анализа распространенности заболеваний с поздней манифестацией и нечетко выраженной клинической картиной на начальном этапе постановки диагноза [9, 13].

Идентификация специфических генов и экзогенных факторов, взаимодействующих между собой, формируют адаптивную устойчивость организма к условиям негативного влияния производственной среды. При этом распространенность ХПИСФ и сочетание её с коморбидной патологией у рабочих диктуют необходимость разработки эффективных диагностических методов индивидуальной оценки вероятности развития производственно обусловленных висцеропатий [13–17].

В основе ключевых механизмов, определяющих чувствительность организма к хронической фтористой интоксикации (ХФИ), лежит индивидуальная чувствительность протективных адаптационных реакций, поддерживающих минеральный гомеостаз [4, 10]. Патологическое течение ХФИ сопровождается нарастанием системных нарушений, усугубляющихся дефицитом Ca^{2+} , находящих свое отражение в ряде клинико-экспериментальных исследований [6, 8, 15].

Современные исследования показывают, что экспрессия рецептора витамина D (VDR) — значимый маркер риска развития мультифакторных нозологий [18–25]. В настоящее время недостаточно изучены молекулярно-генетические основы развития производственного ОП, остеопении, ОС. Отсутствуют сведения об ассоциации полиморфизма *BsmI* VDR с развитием нарушений МПКТ при ХПИСФ, что и определяет актуальность исследования.

Цель исследования — изучить ассоциативную взаимосвязь степени изменения минеральной плотности костной ткани с генотипами полиморфизма *BsmI* гена VDR у работников алюминиевой промышленности.

Материалы и методы. Обследованы 170 человек, занятых на производстве алюминия, основных профессий (электролизники, анодчики, машинисты крана, литейщики, слесари, электрики, футеровщики, монтажники), длительно контактирующих с фторидами ($24,7 \pm 1,9$ года). Группу с отдельными признаками воздействия фтора на скелет (контроль) составили 57 лиц тех же специальностей, работающих непрерывно ($24,2 \pm 4,8$ года) в условиях токсико-химической нагрузки на организм, не имеющих нарушений костной архитектоники. Средний возраст обследуемых — $55,4 \pm 4,5$ года. Критерием исключения из исследования была сопутствующая ХПИСФ патология, провоцирующая развитие вторичного ОП и производственные травмы опорно-двигательного аппарата (ОДА).

На денситометре «Discovery QDR Series X-Ray Bone Densitometer Explorer» (HOLOGIK Inc., USA) проведена рентгенодиагностика грудной клетки, поясницы и нижних конечностей с алюминиевым клином-эталоном, оценкой степени суставного синдрома, костной деструкции. Исследование минерализации скелета осуществлено двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией поясничного отдела позвоночника на уровне позвонков L1–L4, проксимального отдела бедренной и большеберцовой костей с определением МПКТ в стандартном отклонении от ее пиковой массы (SD). Диагностику остеопенических состояний проводили согласно рекомендациям ВОЗ с применением T-критерия.

Для определения генетического полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена VDR (*rs1544410*) использовали адаптированные наборы производства ООО «СибДНК», Новосибирск. Выделение ДНК производили из периферической крови, отобранной утром натощак из кубитальной вены в пробирки с этилендиаминтетраацетатом, замороженной при -21°C . Фенол-хлороформной экстракцией из лейкоцитов 700 мкл размороженной крови с осаждением ледяным $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (96°) выделяли геномную ДНК, с растворением в 100 мкл деионизированной H_2O . Учет результатов амплификации и флуоресцентной детекции полиморфизма *BsmI* VDR проводили в режиме реального времени на амплификаторе «ДТпрайм 4» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ проводили в STATISTICA 6.0. Рассчитывали средние значения показателей (M), стандартные ошибки среднего ($\pm m$). Для сравнения количественных показателей между независимыми группами использовали непараметрические критерии: Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса. Для расчета частоты изменений применяли точный критерий Фишера. Коэффициент согласия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность — для сравнения попарных частот генотипов между группами и оценки распределения по Hardy–Weinberg. Ассоциативную связь оценивали в значении показателя отношения шансов (OR), оценки риска (RR). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Иницирующим фактором, детерминирующим значимые морфоструктурные нарушения минерального гомеостаза у работников, занятых на производстве алюминия, выступает ХПИСФ [12].

Ранее нами было показано, что ХПИСФ обусловлена мутационным процессом и связана с масштабной

распространенностью полиорганных патологических нарушений, лидирующую позицию среди которых занимают дегенеративно-дистрофические изменения ОДА, протекающие по типу токсического ОП, остеопении, остеосклеротических изменений в различных отделах скелета, прослеживаемых в 81% случаев на фоне сохранения нормальной МПКТ лишь у 19% обследованных [6].

Для реализации цели исследования проведена денситометрия аксиального скелета: грудной клетки, поясничного отдела позвоночника на уровне L1–L4, а также дистального скелета — проксимальных, дистальных эпифизов, мета-, диафизов бедренных и костей голени. Установлены показатели убыли костной ткани у рабочих по T- и Z-критериям (табл. 1).

С целью выявления ассоциативных взаимосвязей полиморфизма *BsmI* VDR с параметрами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии все обследуемые были поделены на 3 группы: ОП, остеопения, нормальная костная ткань, исходя из установленного на различных участках скелета значения критерия T. Более низкие значения по T-критерию (SD) соответствовали остеопении (–1,0–2,5), ОП (от –2,5), нормальной МПКТ (до –1,0). Установлено, что носители аллеля A *BsmI* в любом сочетании генотипа отличаются значимо более высоким костным компонентом ($p=0,0171$) ($T=2,15$) от генотипа GG ($T=-0,95$).

Наши данные подтверждают вклад полиморфизма *BsmI* гена VDR в регуляцию метаболизма костной ткани. При рентгенодиагностике поясничного отдела осевого скелета были диагностированы грубые дегенеративно-дистрофические изменения. Удельный вес лиц-носителей гомозиготного полиморфизма AA *BsmI* в трех исследуемых группах практически не отличался, значимых отличий не определено (табл. 2).

Генотип GG регистрировался в группе больных с ОП значимо чаще ($\chi^2=10,29$, $p=0,017$) как в группе лиц с остеопенией ($OR=2,34$; 95% CI 1,47–3,79; $p=0,0001$), так и по сравнению со всеми обследуемыми ($OR=2,13$; 95% CI 1,28–2,74; $p=0,001$). Кроме того, среди рабочих с ОП, по сравнению с группой лиц с остеопенией, установлено снижение удельного веса носителей генотипа AG ($OR=0,58$; 95% CI 0,37–0,93; $p=0,018$). Сравнительный анализ аллельной специфичности в группах с ОП и остеопенией выявил, что наличие ОП сочеталось с низкой частотой аллеля A ($OR=0,73$; 95% CI 0,54–0,97; $p=0,017$) в группе с ОП, а частота аллеля G была выше в 2,5 раза ($OR=2,51$; 95% CI 1,11–3,07; $p=0,021$).

Анализ распределения генотипов полиморфизма *BsmI* VDR определил теоретически ожидаемое соответствие наблюдаемым установленным частотам у лиц с ХПИСФ, осложненной генерализованной формой остеопении, закону

Таблица 1 / Table 1

Клинико-рентгенологическая характеристика обследованных групп Clinical and radiological characteristics of the examined groups

Параметр	Группа обследованных лиц	
	Больные	Контроль
МПКТ L1–L4 (г/см ²)	0,723±0,017	1,244±0,123*
МПКТ SD, T-критерий	–3,1±0,4*	1,2±0,3
МПКТ SD, Z-критерий	–2,7±0,4*	1,2±0,2
МПКТ диафиза бедренной кости (г/см ²)	0,531±0,019*	0,899±0,025
МПКТ SD, T-критерий	–2,5±0,2*	1,1±0,2
МПКТ SD, Z-критерий	–1,7±0,3*	1,1±0,2

Примечание: * — значимое отличие от контроля ($p<0,05$).

Note: * — significant difference from the control ($p<0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Частота встречаемости полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена VDR у работников алюминиевого производства с различной минеральной плотностью костной ткани по результатам денситометрии на уровне поясничных позвонков L1–L4

Frequency of the occurrence of the 283 A>G (*BsmI*) polymorphism of the VDR gene in aluminum production workers with different mineral bone tissue density according to the results of densitometry at the level of the lumbar vertebrae L1–L4

Генотип	Группа обследованных лиц			χ^2 (p)
	Остеопороз, %	Остеопения, %	Нормальная костная ткань, %	
AA, %	10,8	15,5	13,5	10,29 (0,017)
AG, %	41,1	56,1	46,4	
GG, %	48,1	28,4	40,1	
Аллель	%	%	%	7,51 (0,021)
A, %	31,3	36,7	56,5	
G, %	68,7	63,3	43,5	

Примечание: χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в подгруппах рабочих: остеопороз, остеопения, нормальная костная ткань.

Note: χ^2 and OR — criteria for the differences in the distribution of genotypes in the subgroups of the workers: osteoporosis, osteopenia, normal bone tissue.

Харди–Вайнберга исходя из предположения о равновесной популяции (**табл. 3**).

Молекулярно-генетический анализ показал, что ОП, сочетающийся со склеротическим поражением на уровне поясничных позвонков L1–L4, ассоциирован с полиморфизмом *BsmI* VDR при ХПИСФ. Прослеживается относительно сильная связь генотипа GG с остеопоротическим поражением и сниженной МПКТ ($p=0,003$). Шанс выявить данный генотип в группе больных в 6 раз выше ($\chi^2=8,831$, $p=0,003$; OR=6,044, 95% CI — 1,91–19,13), чем в группе без ОП. Риск развития ОП у лиц-носителей GG (*BsmI*) VDR в 2,8 раза выше. Частота встречаемости аллеля G в группе больных ХПИСФ, осложненной генерализованной формой костно-суставной патологии по типу ОП/ОС, L1–L4 в 3,5 раза выше. Риск развития ОП поясничного отдела у носителей аллеля G превышен в 1,5 раза, обуславливая положительную ассоциацию с болезнью (**табл. 4**).

Таким образом, можно заключить, что шанс обнаружить ОП на уровне L1–L4 в группе с ХПИСФ обусловлен генетическим риском, а развитие ОП связано с полиморфизмом *BsmI* гена VDR.

В группе обследованных лиц с сочетанным ОП бедренной кости и костей голени преобладает мутантный генотип AG VDR (78,94%). Шанс обнаружить генотип риска

в группе с ОП в 7 раз выше. Риск развития ОП почти в 3 раза выше у обладателей генотипа AG VDR. Анализ аллельной специфичности показал, что частота мутантного аллеля G преобладает в группе больных ОП ($p=0,045$), составляя 55,26% (**табл. 5**). В свою очередь, аллель A является протективным к развитию ОП у лиц с ХПИСФ.

В нашем исследовании также определен вклад в развитие ОС полиморфизма сайта узнавания эндонуклеаз *BsmI* в интроне 8 гена VDR у рабочих с ХПИСФ и поражением ОДА по типу ОС. Показано, что генотип AA VDR устойчив к ОС ($\chi^2=12,345$, $p=0,0012$; OR=0,45, 95% CI — 0,14–0,57) и может выступать протективным маркером при диагностике ХПИСФ.

Обсуждение. Уникальным симптоматическим признаком ХПИСФ является нарушение ОДА по типу токсико-химической остеопатии, характеризующейся интегрированной утратой нормальной МПКТ в условиях длительной интоксикации. Фторид-ион обладает политропным механизмом действия, вызывая дисфункции обменных процессов [3–7].

Специфические сдвиги минерального гомеостаза при ХФИ обусловлены дезактивацией остеобластов и процессов оссификации. Остеопения, склероз аксиального скелета в сочетании с ОП дистального скелета и генерализованным ОС считается типичным её проявлением [12].

Таблица 3 / Table 3

Распределение генотипов полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена VDR в соответствии с законом Hardy–Weinberg у рабочих с фтористой интоксикацией
Distribution of the genotypes of the 283 A>G (*BsmI*) polymorphism of the VDR gene according to the Hardy–Weinberg law in the workers with fluoride intoxication

Генотип	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые Частоты		χ^2	Частота гена	χ^2
	n		n				
AA	3	0,06	2,205	0,0441	0,286633	0,21	0,45927
AG	15	0,30	16,590	0,3317	0,152387	—	
GG	32	0,64	31,205	0,6242	0,020254	0,79	
Распределение частот в группе без костной патологии							
AA	9	0,4091	7,6819	0,3493	0,226197	0,590909	—
AG	8	0,3636	10,6363	0,4834	0,653458	—	1,35159
GG	5	0,2273	3,6818	0,1673	0,471942	0,409091	—

Таблица 4 / Table 4

Ассоциативная взаимосвязь полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена VDR с развитием остеопороза на уровне поясничного отдела позвоночника у рабочих с фтористой интоксикацией
Associative relationship between the 283 A>G (*BsmI*) polymorphism of the VDR gene and the development of osteoporosis at the level of the lumbar spine in the workers with fluoride intoxication

Генотип	Группа обследованных лиц		χ^2 (p)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
	Больные с остеопорозом, n (%)	Больные без остеопороза, n (%)			
AA	3 (6,00)	9 (40,91)	8,831 (0,003)	6,044 (1,91–19,13)	2,816 (1,26–6,25)
AG	15 (30,00)	8 (36,36)			
GG	32 (64,0)	5 (22,73)			
Аллель	n (%)	n (%)	10,941 (0,000)	3,493 (1,70–7,16)	1,524 (1,15–2,01)
A	21 (21,0)	26 (48,15)			
G	79 (79,0)	28 (51,85)			

Примечание: χ^2 и OR, RR — критерии различий распределений генотипов в группе больных с остеопорозом и в группе без остеопороза.

Note: χ^2 and OR, RR — criteria for the differences in the distribution of genotypes in the group of the patients with osteoporosis and in the group without osteoporosis.

Распределение полиморфизма 283 A>G (*BsmI*) гена *VDR* у рабочих с сочетанной формой остеопороза на уровне бедренной и большеберцовой костей**Distribution of the 283 A>G (*BsmI*) polymorphism of the *VDR* gene in the workers with a combined form of osteoporosis at the level of the femur and tibia**

Генотип	Группа обследованных лиц		χ^2 (p)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
	Больные с остеопорозом, n (%)	Больные без остеопороза, n (%)			
AA	1 (5,26)	10 (50,0)	5,970 (0,015)	6,964 (1,65–29,26)	2,898 (1,17–7,15)
AG	15 (78,94)	7 (35,0)			
GG	3 (15,8)	3 (15,0)			
Аллель	n (%)	n (%)	4,106 (0,045)	2,566 (1,02–6,44)	1,599 (1,01–2,52)
A	17 (44,74)	27 (67,5)			
G	21 (55,26)	13 (32,5)			

Примечание: χ^2 и OR, RR — критерии различий распределений генотипов в группе больных с остеопорозом и в группе без остеопороза.Note: χ^2 and OR, RR — criteria for the differences in the distribution of genotypes in the group of the patients with osteoporosis and in the group without osteoporosis.

Анализ литературных и полученных ранее собственных клинично-генетических данных показывает, что ответная реакция организма на хроническое фтористое воздействие многогранна и обусловлена, в том числе, эндогенной компонентой [9, 16]. Мутации гена рецептора витамина D ассоциированы с развитием нарушений МПКТ и могут выступать предикторами развития патологий ОДА, усиливающих или компенсирующих под влиянием межгенных факторов, а также факторов производственной среды [24–26].

Кальцитриол играет важную роль в регуляции гомеостаза Ca^{2+} и процессов ремоделирования костной ткани, поддержания ее нормальной минерализации. Через молекулы *VDR* происходит опосредованная регуляция минерального обмена, недостаточность которой нарушает баланс остеосинтеза и резорбции [22–25].

Развитие остеопении — прогрессивное системное мультифакторное заболевание скелета, сопровождающееся динамическим нарушением микроархитектоники костных компонентов [11, 12, 24]. В нашем исследовании показано, что полиморфизм гена рецептора витамина D оказывает влияние на развитие ОП поясничных позвонков и обнаруживает связь с показателями МПКТ, обусловленную выявлением генотипа GG *VDR* ($p=0,003$), что согласуется с данными ряда авторов и позволяет полностью исключить трактовку нарушений костного метаболизма при ХПИСФ с точки зрения доминирующего склероза [7, 12].

Патогенез ХПИСФ сопровождается изменением фосфорно-кальциевого соотношения в костной ткани с развитием прогрессирующих дегенеративно-дистрофических заболеваний скелета. Декальцинирующий эффект фторидов, обладающих способностью осаждать Ca^{2+} из протоплазмы клеток в виде нерастворимой соли CaF_2 , трансформирует минеральный гомеостаз и инициирует развитие генерализованных форм фтористых остеопатий [6, 12]. Генетический анализ демонстрирует, что ХПИСФ вызывает облигатное поражение скелета, прослеживается значимое снижение МПКТ не только поясничных позвонков, но и длинных трубчатых костей. Выявлена сопряженность генотипа AG *VDR* с вероятностью возникновения сочетанной формы ОП костей голени и бедра, риск развития которого превышен в 3 раза у лиц — его носителей.

Изменение минеральной плотности костной массы генетически детерминировано и зависит от многих эндо- и экзогенных факторов, анализ роли которых в формировании ОП находит свое отражение в ряде работ [26, 29]. Проведенное исследование выявило ассоциации полиморфизма *BsmI* гена *VDR* у рабочих с развитием патологических состояний МПКТ. Показано, что значимая убыль МПКТ ассоциирована с аллелем G как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии. Анализ полученных на основе денситометрии данных на уровне L1–L4 и бедренной кости позволил выделить преобладание убыли костной ткани у обладателей генотипа GG и AG *VDR*.

Впервые проведен комплексный анализ данных, ассоциированных с полиморфизмом гена рецептора витамина D, у работников алюминиевой промышленности по подгруппам, выделенным исходя из показателей T-критерия: до $-1,0$ SD от пиковой массы костной ткани — норма, от -1 до $2,5$ SD — остеопения, $-2,5$ и менее — ОП, выше $2,5$ — ОС. Наши данные подтверждают вклад полиморфизма *BsmI* гена *VDR* в регуляцию метаболизма костной ткани. Денситометрия поясничного отдела позвоночника и длинных трубчатых костей (проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости и дистального эпифиза бедренной кости) у работников с ХПИСФ выявила необратимые дегенеративно-дистрофические изменения ОДА, связанные с генетическим риском.

Генотип AA (*BsmI*) полиморфизма, связанный с повышенной рецепторной экспрессией, носит выраженное протективное значение у лиц с ОП и ОС. Данные о вкладе аллеля A в развитие костной патологии весьма противоречивы, а при ХФИ изучены нами впервые. Генотип GG выявлялся в группе больных с ОП значимо чаще ($p=0,017$) как в группе лиц с остеопенией ($p=0,0001$), так и по сравнению со всеми обследуемыми ($p=0,001$). Впервые показано, что среди рабочих с ОП, по сравнению с группой лиц с остеопенией, реже определялось носительство генотипа AG ($p=0,018$) на уровне L1–L4. Частота мутантного аллеля G, связанного с пониженной экспрессией гена рецептора витамина D, в 2,5 раза ($p=0,021$) превышала его частоту в группе сравнения. По данным метаанализа, генотип GG ассоциирован с низкой МПКТ, повышенной хрупкостью костей и идиопатическими сколиозами. В исследованиях ряда авторов показана связь G-аллеля с низкой минерали-

зацией поясничных позвонков в молодом возрасте и бедренных костей в постменопаузе [21, 22, 25].

Возможным патогенетическим механизмом развития костной деструкции является доказанная недостаточность усвоения Ca^{2+} у носителей данного аллеля, обуславливающего недостаточность рецепторной активности к витамину D. Схожие различия были обнаружены при анализе частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *BsmI* в группе лиц с ОП, остеопенией бедренной и большеберцовой костей, что свидетельствует о едином патогенетическом пути нарушений МПКТ при ХФИ. Это не согласуется с данными авторов, в работах которых отмечена рассогласованность в развитии ОП поясничных позвонков при отсутствии нарушений в других отделах скелета [25, 27, 28]. Результаты нашего исследования показывают связь одновременного развития патологий ОДА в разных отделах. Это объясняется не только спецификой распределения трабекулярного, кортикального слоев в костных компонентах, но и другими факторами, вовлеченными в патогенез ОП, остеопении, ОС, нивелируемые ими, усиливающими или подавляющими их развитие при ХФИ.

Таким образом, экспрессия гена *VDR* предопределяет многогранное его участие в обеспечении костного гомеостаза. Мутационный процесс провоцирует дезактивацию метаболической индукции, неизбежно приводящей к снижению МПКТ и дегенеративным изменениям ОДА.

Регуляция минерального обмена в костной ткани — один из ярких примеров адаптивной пластичности организма [19]. Выявление ранних признаков развития гипертрофической формы ОП при ХПИСФ весьма проблематично и ограничивается, как правило, лишь рентгенологическим методом исследования в его диагностике. Многочисленные исследования, посвященные взаимосвязи рецептора витамина D с МПКТ, противоречивы [19, 28, 29]. Полученные нами данные демонстрируют выраженный вклад генотипа *GG VDR* в развитие ОП L1–L4, что согласуется с данными ряда авторов, установивших связь генотипа *GG (BsmI)* гена *VDR* с развитием метаболических нарушений при ОП у лиц с бронхолегочной патологией, дислипидемией и постменопаузальным ОП [19, 28, 29].

Таким образом, в настоящее время активно изучается роль полиморфизма гена *VDR* в формировании патологии скелета [18–29].

С высокой степенью достоверности стоит заключить, что генетический полиморфизм *BsmI* вносит неоспоримый вклад в развитие производственного ОП и ОС у работников алюминиевого производства. Абсолютно любая мутация с негативным эффектом в условиях сочетанного действия производственных факторов на организм может привести к снижению уровня здоровья и увеличению числа популяционных потерь. Как следствие, данные о вкладе *VDR* в развитие нарушений минерализации разнятся. В масштабах популяции это приводит к естественному отбору против отдельных генотипов с поступательной элиминацией неблагоприятных генетических вариантов.

Выявленные генотипы могут выступать интегративными специфическими маркерами при постановке диагноза и определении эффективного комплекса профилактических, лечебных, реабилитационных мероприятий.

Ограничения исследования. Исследование ограничено количеством высокостажированных работников алюминиевой промышленности, находящихся на стационарном лечении в НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Выводы:

1. Степень изменения минеральной плотности костной ткани детерминирована генетическими факторами: аллель *G* ассоциирован с нарушением костного метаболизма на фоне угнетения процессов остеосинтеза, активации костной резорбции; аллель *A* в любом сочетании ассоциативно взаимосвязан с более высоким костным компонентом и устойчивостью к развитию костной деструкции при ХПИСФ.

2. Впервые выявлены ассоциации полиморфизма *BsmI* гена *VDR* со степенью изменения минеральной плотности костной ткани у рабочих с ХПИСФ. Обнаружена ассоциативная связь генотипов с остеопорозом на уровне поясничных позвонков (*GG VDR*), бедренных и костей голени (*AG*). Показано, что генотип *AA VDR* устойчив к развитию ОС ($p=0,0012$) и может выступать протективным маркером при диагностике ХПИСФ.

3. Полученные данные направлены на выявление предрасположенности к развитию нарушений минерализации при формировании групп высокого риска развития костно-суставной деструкции у лиц, длительно контактирующих с фторидами, раннюю диагностику и повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы

- Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Головкова Н.П., Чеботарев А.Г., Лескина Л.М., Хелковский-Сергеев Н.А. и др. Обоснование платформы Стандартов на основе оценки риска нарушения здоровья работников предприятий ведущих отраслей экономики. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(3): 155–60. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-155-160>
- Шаяхметов С.Ф., Мещакоев 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 санитария.* 2018; 97(10): 899–904. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-899-904>
- Сюрин С.А. Состояние здоровья работников алюминиевой промышленности Европейского Севера России. *Гигиена и санитария.* 2015; 94(1): 68–72.
- 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>
- Данилов И.П., Дружилов С.А., Влах Н.И., Гугушвили М.А. Взаимосвязь некоторых маркеров психоэмоционального состояния и развития соматической патологии у больных с профессиональными заболеваниями. *Мед. в Кузбассе.* 2017; 16(4): 47–50.
- Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Король А.Н. Экспериментальные исследования метаболизма костной ткани и механизмов регуляции минерального гомеостаза в динамике развития токсической фтористости остеопатии. *Мед. в Кузбассе.* 2018; 17(1): 17–24.
- Дружинин В.Н. Рентгенометрия в комплексной диагностике фтористых остеопатий профессионального генеза. *Мед. труда и пром. экол.* 2007; (10): 13–7.
- 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>
9. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казницкая А.С., Алехина Д.А. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм. *Мед. в Кузбассе.* 2017; 16(3): 4–11.
 10. Жмакин И.А., Аль-Гальбан А.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.
 11. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Профессиональные остеопатии. *Санитар. врач.* 2011; (11): 025–032.
 12. Разумов В.В., Маклакова Т.П. Состояние костной ткани у работников алюминиевого производства по данным ККТ, ДХА-денситометрий Th12-L4 и ДТХ-200-денситометрии лучевой кости. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (9): 159–60.
 13. 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 санитария.* 2019; 98(3): 276–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-3-276-279>
 14. Обухова Т.Ю., Бударь Л.Н., Шмонева О.Г., Овчинникова Е.Е., Таланкина А.А., Кудрина К.С. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства. *Урал. мед. ж.* 2018; (10): 66–71.
 15. Бударь Л.Н., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Шмонева О.Г., Кудрина К.С., Карпова Е.А. и др. Развитие хронической болезни почек у работников алюминиевого производства. *Профилактик. мед.* 2019; 22(4–2): 30–4. <https://doi.org/10.17116/profmed20192204230>
 16. 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>
 17. Якупов Р.Р., Каримова Л.К. Остеопороз как проблема медицины труда (клинико-рентгенологические аспекты диагностики). *Мед. труда и пром. экол.* 2010; (7): 12–4.
 18. Sempos C.T., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., Bouillon R., Brannon P.M. et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(10): 2194–207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>
 19. Despotovic M., Jevtovic Stoimenov T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Serbian patients with bronchial asthma: a case-control study. *J Cell Biochem.* 2017; 118(11): 3986–92. <https://doi.org/10.1002/jcb.26054>
 20. Верхотурова С.В., Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR BsmI c.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G>T) у представительниц русской и бурятской национальностей. *Остеопороз и остеопатии.* 2017; 20(1): 3–6. <https://doi.org/10.14341/osteo201713-6>
 21. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J. et al. RETRACTED ARTICLE: Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 981. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7>
 22. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. *Вят. мед. вестн.* 2017; (2): 30–40.
 23. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Связь относительного содержания костной ткани с полиморфизмом гена рецептора витамина D. *Физиол. человека.* 2017; 43(3): 96–101. <https://doi.org/10.7868/S0131164617030109>
 24. Малавская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Полиморфизм BSMI (283 G>A) гена VDR и параметры фосфорно-кальциевого обмена. *Молекул. мед.* 2019; 17(3): 61–4. <https://doi.org/10.29296/24999490-2019-03-11>
 25. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2017; 62(6): 23–8.
 26. Васильева Л.В., Беззубцева Е.Н., Гостева Е.В., Евстратова Е.Ф. Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе. *Мед. вестн. Юга России.* 2021; 12(1): 6–13. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13>
 27. Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Попов А.А., Изможерова Н.В. Клинический случай генетического обследования пациентки в поздней постменопаузе: оценка полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): FokI и A283G (BsmI). *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2020; (2): 28–9. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-2-28-29>
 28. 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>
 29. Адуниц А.Г., Резниченко Н.А., Симрок В.В., Румянцева З.С., Костецкая Н.И., Аникин С.С. Ассоциации полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2020; 23(3): 6–13. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-4-635-642> (in Russian).

References

1. Bukhtiyarov I.V., Kuzmina L.P., Golovkova N.P., Chebotarev A.G., Leskina L.M., Khelkovsky-Sergeev N.A. et al. Justification of the platform of Standards based on the risk's assessment to health employees disorders of the leading sector's enterprises of the economy. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2021; 61(3): 155–60. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-155-160> (in Russian).
2. 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).
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. 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 Avitsemny.* 2020; 22(4): 635–42. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-4-635-642> (in Russian).
5. Danilov I.P., Druzhilov S.A., Vlach N.I., Gugushvili M.A. Relationship of some markers of psycho-emotional state and development of somatic pathology in the patients with occupational diseases. *Meditsina v Kuzbasse.* 2017; 16(4): 47–50 (in Russian).
6. 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).
7. Druzhinin V.N. Roentgenometry in complex diagnosis of fluor osteopathy caused by occupational factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2007; 10: 13–7 (in Russian).
8. 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. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2019; 59(9): 694–

5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-694-695> (in Russian).
9. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A. Contemporary concepts of molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine compounds on an organism. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(3): 4–11 (in Russian).
10. 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).
11. Kosarev V.V., Babanov S.A., Verbovoy A.F. Occupational osteopathies. *Sanitarnyy vrach*. 2011; (11): 025–032 (in Russian).
12. 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. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; (9): 159–60 (in Russian).
13. 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).
14. 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).
15. 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).
16. 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. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(3): 144–50. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-144-150> (in Russian).
17. Yakupov R.R., Karimova L.K. Osteoporosis as a problem of industrial hygiene (clinical and X-ray aspects of diagnosis). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; (7): 12–4 (in Russian).
18. Sempos C.T., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., Bouillon R., Brannon P.M. et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(10): 2194–207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>
19. Despotovic M., Jevtovic Stoimenov T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Serbian patients with bronchial asthma: a case-control study. *J Cell Biochem*. 2017; 118(11): 3986–92. <https://doi.org/10.1002/jcb.26054>
20. Verkhuturova S.V., Tsarenok S.U., Gorbunov V.V., Aksenova T.A. Polymorphism of some genes of bone tissue metabolism (VDR *BsmI* c.IVS7G>A, *LCT* 13910 T>C, *COL1A* 12046 G>T) among the representatives of Russian and Buryat nationalities. *Osteoporoz i osteopatii*. 2017; 20(1): 3–6. <https://doi.org/10.14341/osteo201713-610.14341/osteo201713-6> (in Russian).
21. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J. et al. RETRACTED ARTICLE: Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 981. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7>
22. 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).
23. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Negasheva M.A. Association between relative bone mass and vitamin D receptor gene polymorphism. *Fiziologiya cheloveka*. 2017; 43(3): 320–5. <https://doi.org/10.7868/S0131164617030109> (in Russian).
24. Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V. BSMI polymorphism (283 G>A) VDR gene and phosphorus-calcium exchange parameters. *Molekulyarnaya meditsina*. 2019; 17(3): 61–4. <https://doi.org/10.29296/24999490-2019-03-11> (in Russian).
25. Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62(6): 23–8 (in Russian).
26. Vasilyeva L.V., Bezzubtseva E.N., Gosteva E.V., Evstratova E.F. The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2021; 12(1): 6–13. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13> (in Russian).
27. Vikhareva A.A., Safyanik E.A., Popov A.A., Izmozherova N.V. A clinical case of a genetic examination of a late postmenopausal patient: evaluation of the vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms: *FokI* and *A283G* (*BsmI*). *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2020; 2: 28–9. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-2-28-29> (in Russian).
28. Maylyan E.A. The influence of vitamin D receptor gen 283 A>G (*BsmI*) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2016; (4): 32–8. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-4-32-38> (in Russian).
29. Adunts A.G., Reznichenko N.A., Simrok V.V., Rumyantseva Z.S., Kostetskaya N.I., Anikin S.S. Associations of the VDR gene polymorphisms *rs1544410* and *rs10735810* with several indicators of blood serum in the dynamics of postmenopausal osteoporosis treatment. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2020; 23(3): 6–13 (in Russian).