

EDN: <https://elibrary.ru/ldfdzo>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-234-240>

УДК 616.12-008.331.1:[613.63+575.822]

© Коллектив авторов, 2022

Зайцева Н.В.^{1,2}, Долгих О.В.^{1,2}, Нурисламова Т.В.^{1,2}, Казакова О.А.¹, Мальцева О.А.², Чинько Т.В.¹

Изучение полиморфизма гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961* у работников в условиях экспозиции химических факторов производственной среды (на примере предельных углеводородов)

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, ул. Монастырская 82, Пермь, 614045;

²ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Комсомольский пр., 29, Пермь, 614990

Введение. В современных условиях особое значение приобретают вопросы выявления основных закономерностей формирования здоровья работников с целью ранней диагностики и снижения уровня общей и профессиональной заболеваемости.

Цель исследования — изучение полиморфизма гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961* работающих в условиях экспозиции химических факторов производственной среды (на примере предельных углеводородов).

Материалы и методы. Предметом исследования являлись воздух рабочей зоны и биологические среды (моча, буккальный эпителий) группы наблюдения ($n=162$) и работников, не занятых в технологическом процессе (группа сравнения, $n=83$) калийной флотационной фабрики.

Для оценки экспозиции воздуха производственной среды предельными углеводородами (гексан, гептан) выполнены лабораторно-инструментальные исследования воздуха на рабочих местах (11) и в помещении административного аппарата управления с использованием газоанализатора ГАНК-4. Исследование биосред (моча) на содержание предельных углеводородов (гексан, гептан) выполняли методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» в соответствии методическими указаниями МУК 4.1.764-99.

Исследован полиморфизм гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961*. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени путём дискриминации аллелей с помощью *TaqMan*-зондов на амплификаторе *CFX96 (Bio-Rad)* с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных компанией «Синтол» (Москва).

Для оценки достоверности различий полученных результатов использовали *t*-критерий Стьюдента и *Z*-тест Фишера. Для проверки нормальности количественных данных использовали критерий согласия (χ^2) Пирсона. Оценивалось соответствие частот генотипов кандидатных генов закону равновесия Харди–Вайнберга.

Результаты. Диапазон обнаруженных концентраций гексана в воздухе производственной среды в период наблюдения составил 14–68 мг/м³ (0,1ПДК_{р.с.}), гептана 20–84 мг/м³ (0,1ПДК_{р.с.}). Оценка уровня контаминации гексаном и гептаном мочи рабочих, имевших различный стаж профессионального контакта с предельными углеводородами от 1 года и более 10 лет показала, что при стаже работы более 10 лет содержание гексана увеличивается в 1,5 раза и гептана в 1,22 раза в сравнении с работниками, чей стаж составляет менее 10 лет.

Результаты сравнительного анализа особенностей генетического полиморфизма у работников группы наблюдения по отношению к группе сравнения позволил установить значимые различия между частотами генотипов и аллелей гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961*, характеризующиеся увеличением частоты дикого GG генотипа гена. Проведённая оценка отношения шансов (*OR*) наличия в группе наблюдения вариации генотипа GG гена *ADD1 Gly460Trp rs4961* согласно мультипликативной (для G аллеля, наследуемого по доминантному типу $OR=2,94$; $CI: 1,46-5,94$; $p<0,005$) и общей (для GG генотипа, $OR=3,14$; $CI: 1,44-6,86$; $p<0,005$) моделям наследования, а также оценкой относительного риска (для G аллеля $RR=1,38$; $CI: 1,23-1,53$), позволила верифицировать достоверную вероятность формирования генетически детерминированных нарушений, ассоциированных с развитием артериальной гипертонии.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является изучение полиморфизма гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961* только при воздействии двух предельных углеводородов гексана и гептана.

Выводы. В процессе исследований установлено, что с увеличением стажа работы на предприятии более 10 лет у работающих основных профессий достоверно ($p<0,01$) увеличивается содержание в моче гексана в 1,5 раза и гептана в 1,22 раза ($p<0,048$) в сравнении с работниками, чей стаж составляет менее 10 лет.

Установлено, что обнаружение в моче работников производственно-профессиональных групп, контактирующих с парами предельных углеводородов, гексана на уровне $0,006\pm 0,002$ мг/дм³ соответствовало 81% вариации гена *ADD1 Gly460Trp rs4961* в виде дикого GG генотипа ($p<0,05$), что в условиях контаминации предельными углеводородами может формировать риск возникновения патологии сердечно-сосудистой систем.

Этика. При проведении исследования авторы руководствовались этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра и получили информированное добровольное согласие от каждого работника на участие в обследовании.

Ключевые слова: газохроматографический анализ; биологические среды; кровь; полиморфизм гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961*; скрининговые исследования

Для цитирования: Зайцева Н.В., Долгих О.В., Нурисламова Т.В., Казакова О.А., Мальцева О.А., Чинько Т.В. Изучение полиморфизма гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961* у работников в условиях экспозиции химических факторов производственной среды (на примере предельных углеводородов). *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(4): 234–240. <https://elibrary.ru/ldfdzo> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-234-240>

Для корреспонденции: Нурисламова Татьяна Валентиновна, зам. зав. отделом химико-аналитических методов исследований ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р биол. наук. E-mail: nurtat@fcrisk.ru

Участие авторов:

Зайцева Н.В. — концепция исследования, редактирование;

Долгих О.В. — концепция исследования, редактирование;

Нурисламова Т.В. — актуальность, заключение;

Казакова О.А. — сбор и обработка материала;

Чинько Т.В. — материалы и методы, результаты;

Мальцева О.А. — сбор, обработка материала, статистическая обработка материала.

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

Дата поступления: 06.03.2022 / Дата принятия к печати: 17.03.2023 / Дата публикации: 10.04.2023

Nina V. Zaitseva^{1,2}, Oleg V. Dolgikh^{1,2}, Tatyana V. Nurislamova^{1,2}, Olga A. Kazakova¹, Olga A. Maltseva², Tatyana V. Chinko¹**Polymorphism in *ADD1 Gly460Trp rs4961* gene in workers exposed to occupational chemical factors (exemplified by saturated hydrocarbons)**¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management, 82, Monastyrskaya St., Perm, 614045;²Perm National Research Polytechnic University, 29, Komsomolsky Ave., Perm, 614990**Introduction.** Nowadays it has become especially vital to reveal basic regularities in workers' health formation in order to provide early diagnostics and to reduce overall and occupational morbidity.**The aim of the study** was to examine polymorphism in *ADD1 Gly460Trp rs4961* gene in workers exposed to chemical occupational factors at their workplaces (exemplified by saturated hydrocarbons).**Materials and methods.** We examined workplace air and biological media (urine and buccal epithelium) of exposed workers from the test group (n=162) and workers who didn't deal with any technological processes at their workplaces (the reference group, n=83); both groups were employed at a potash flotation factory.

To assess exposure to saturated hydrocarbons (hexane and heptane) in workplace air, we performed laboratory-instrumental tests of air inside workshops (11) and in administrative rooms with GANK-4 gas analyzer. Biological media (urine) were examined to determine contents of saturated hydrocarbons (hexane and heptane) in them by analyzing vapor phase in equilibrium on "Kristall-5000" gas chromatographer according to methodical Guidelines MUK 4.1.764-99.

We analyzed polymorphism in *ADD1 Gly460Trp rs4961* gene. Genetic typing was accomplished by polymerase chain reaction (PCR) in real time mode through allele discrimination with using TaqMan-probes on CFX96 (Bio-Rad) system as well as oligonucleotide primers and probes synthesized by "Sintol" company (Moscow).We applied Student's t-test and Fischer's Z-test to estimate authenticity of differences in obtained results. Pearson's chi-square test (χ^2) was used to check normalcy of quantitative data. We also assessed whether frequencies of candidate gene genotypes conformed to Hardy-Weinburg equilibrium.**Results.** Hexane was detected in workplace air in concentrations within 14–68 mg/m³ range (0.1MPC_{workplace}) during the observation period; heptane, 20–84 mg/m³ (0.1MPC_{workplace}). We assessed contamination of workers' urine with hexane and heptane depending on their working experience that involved occupational contacts with saturated hydrocarbons, from 1 year and up to longer than 10 years. The assessment revealed that hexane contents were by 1.5 times higher and heptane contents by 1.22 times higher in workers with their working experience being longer than 10 years against workers with shorter working experience (less than 10 years).The results of a comparative analysis of the features of genetic polymorphism in the workers of the observation group in relation to the comparison group allowed us to establish significant differences between the frequencies of genotypes and alleles of the adducin gene *ADD1 Gly460Trp rs4961*, characterized by an increase in the frequency of the wild GG genotype of the gene. The assessment of the odds ratio (OR) of the presence in the observation group of the variation of the genotype GG of the gene *ADD1 Gly460Trp rs4961* according to the multiplicative (for G allele inherited by dominant type OR=2.94; CI: 1.46–5.94; p<0.005) and general (for GG genotype, OR=3.14; CI: 1.44–6.86; p<0.005) inheritance models, as well as an assessment of the relative risk (for the G allele RR=1.38; CI: 1.23–1.53), allowed us to verify the reliable probability of the formation of genetically determined disorders associated with the development of arterial hypertension.**Limitations.** A limitation of the study is the study of the polymorphism of the *ADD1 Gly460Trp rs4961* adducin gene only when exposed to two saturated hydrocarbons, hexane and heptane.**Conclusion.** Our research revealed that workers with basic production occupations and with working experience at the factory that was longer than 10 years had authentically higher hexane and heptane contents in their urine, by 1.5 (p<0.01) and 1.22 (p<0.048) times accordingly, than workers with their working experience at the factory being shorter than 10 years.We established that detection of hexane in concentrations equal to 0.006±0.002 mg/dm³ in urine of workers with basic production occupations who contacted saturated hydrocarbons vapors corresponded to 81% of the variation of the *ADD1 Gly460Trp rs4961* gene in the form of a wild GG genotype (p<0.05) corresponded, which in conditions of contamination with marginal hydrocarbons can form the risk of cardiovascular pathology.**Ethics.** The research was performed in full conformity with ethical principles for medical research involving human subjects stipulated by the Declaration of Helsinki issued by the World Medical Association (the latest edition); all the participants gave their informed voluntary consent to take part in the research.**Keywords:** gas chromatography analysis; biological media; blood; Polymorphism of the Adducin gene *Add1 Gly460TRH RS4961*; screening research**For citation:** Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Nurislamova T.V., Kazakova O.A., Maltseva O.A., Chinko T.V. Polymorphism in *ADD1 Gly460Trp rs4961* gene in workers exposed to occupational chemical factors (exemplified by saturated hydrocarbons). *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(4): 234–240. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-234-240> <https://elibrary.ru/ldfdzo> (in Russian)**For correspondence:** Nurislamova Tatiana Valentinovna, Deputy head. Department of Chemical and Analytical Research Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies of Public Health Risk Management, Doctor of Biological Sciences. E-mail: nurtat@fcrisk.ru

Information about the authors: Zaitseva N.V. <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>
 Dolgikh O.V. <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>
 Nurislamova T.V. <https://orcid.org/0000-0002-2344-3037>
 Kazakova O.A. <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>
 Maltseva O.A. <https://orcid.org/0000-0001-7664-3270>
 Chinko T.V. <https://orcid.org/0000-0001-5669-1689>

Contribution:

Zaitseva N.V. — research concept, editing;
 Dolgikh O.V. — research concept, editing;
 Nurislamova T.V. — relevance, conclusion;
 Kazakova O.A. — collection and processing of material;
 Chinko T.V. — materials and methods, results;
 Maltseva O.A. — collection, processing of material, statistical processing of material.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 06.03.2022 / Accepted: 17.03.2023 / Published: 10.04.2023

Введение. Основой государственной социальной политики РФ является обеспечение приоритета сохранения и улучшения здоровья трудящихся как важнейшей производительной силы общества, определяющей национальную безопасность страны и её экономическое развитие [1, 2].

Горнодобывающая промышленность является одной из ведущих отраслей глобальной экономики и представляет собой комплекс отраслей, занимающихся добычей и обогащением полезных ископаемых. Флотационное обогащение водорастворимых калийных руд в настоящее время является основным методом производства калийных удобрений на отечественных и зарубежных предприятиях [3].

При проведении основных стадий технологического процесса флотационного обогащения водорастворимых калийных руд (операции обогащения, обработка концентратов, где превалируют химические процессы), возможно поступление в воздух рабочей зоны алифатических углеводородов 1–4 класса опасности [4]. Так, на стадии флотации в качестве собирателя применяются высокомолекулярные алифатические амины с добавлением жидких парафинов (алканы: предельные углеводороды гексан, гептан). Предельные углеводороды обладают наркотическим действием, гексан нейротоксическим действием. Хроническая интоксикация н-гексаном может вызвать проблемы в функционировании центральной нервной системы, а также полиневропатию [5]. Гептан по сравнению с гексаном обладает более сильным наркотическим действием. При концентрации 0,1 % незначительное головокружение появляется уже через 6 мин.

При изучении содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны установлено, что к числу факторов, воздействующих на работников предприятия, относятся химические вещества наркотического действия. Это обусловлено использованием в технологическом процессе реактивов и реагентов 1–4-го классов опасности (алифатические амины и жидкие парафины), выделяющихся в воздух рабочей зоны [6, 7].

Формирующиеся под воздействием средовых факторов заболевания как правило, относятся к мультифакториальным, где экзо- и эндогенные факторы выступают как спусковой механизм для реализации генетической предрасположенности. К таким факторам можно отнести предельные углеводороды, в частности гексан, выступающие как вредные факторы производства [8].

Группой риска, постоянно подверженной воздействию комплекса химических производственных факторов, являются рабочие основных профессий флота-

ционного обогащения водорастворимых калийных руд флотофабрики [9].

Для оценки степени воздействия среды обитания на здоровье, ранней диагностики прогнозирования нарушений здоровья, а также для выбора эффективной профилактики и лечения, актуальной является вегетососудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу и в качестве дополнительных маркерных критериев санитарно-эпидемиологической обстановки.

В условиях научно-технического прогресса особое значение приобретают задачи гигиенической оценки химических факторов производственной среды, выявление основных закономерностей формирования здоровья рабочих современного производства, а также выделение диагностических показателей конкретных заболеваний или их предвестников у работников под воздействием химических факторов (гексан, гептан), которые могут быть использованы в качестве индикаторов нарушений здоровья работников с целью ранней диагностики и снижения уровня общей и профессиональной заболеваемости [10, 11].

Цель исследования — изучение полиморфизма гена аддуктина *ADD1 Gly460Trp rs4961* работающих в условиях экспозиции химических факторов производственной среды (на примере предельных углеводородов).

Материалы и методы. Предметом исследования являлись производственная среда (воздух рабочей зоны) и биологические среды (моча, буккальный эпителий) группы наблюдения ($n=162$) и работников, не занятых в основном технологическом процессе (группа сравнения, $n=83$) калийной флотационной фабрики.

Для оценки экспозиции воздуха производственной среды парами предельных углеводородов (гексан, гептан) выполнены лабораторно-инструментальные исследования воздуха на рабочих местах: операции по подготовке к обогащению; процессы обогащения и операции получения концентратов (11 рабочих мест) и в помещении административного аппарата управления. Отбор проб воздуха и анализ на содержание предельных углеводородов (гексан, гептан) осуществляли газоанализатором ГАНК-4. Измерения массовых концентраций гексана и гептана выполняли полупроводниковым методом, который основан на измерении изменения проводимости полупроводникового газочувствительного слоя при химической адсорбции газа на его поверхности пропорционального содержанию определяемого вещества¹.

¹ Методика измерений массовой концентрации предельных углеводородов и углеводородов нефти в воздухе рабочей зоны газоанализатором ГАНК-4.

Сравнительная оценка содержания гексана и гептана в пробах воздуха производственной среды выполнена в соответствии с СанПиН 1.2.3685-2021².

Исследования биосред (моча) на содержание предельных углеводов (гексан, гептан) выполняли методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» на капиллярной колонке HP-FFAP длиной 50 м диаметром 0,32 мм×0,50 μм с детектором ионизации в пламени в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.764-99³.

Производилось генотипирование выделенной ДНК из образцов буккального эпителия для дальнейшей идентификации полиморфизмов. Исследован полиморфизм гена аддуктина *ADD1 Gly460Trp rs4961*. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени путём дискриминации аллелей с помощью *TaqMan*-зондов на амплификаторе *CFX96 (Bio-Rad)* с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных компанией «Синтол» (Москва) [12].

Для оценки достоверности различий полученных результатов использовали *t*-критерий Стьюдента и *Z*-тест Фишера [13, 14]. Для проверки нормальности количественных данных использовали критерий согласия (χ^2) Пирсона, который позволил подтвердить гипотезу о нормальном законе распределения для всех количественных показателей [15]. Установление причинно-следственных зависимостей проведено с использованием программно-математических приёмов обработки данных о содержании предельных углеводов в моче. Адекватность полученных математических моделей, описывающих анализируемые зависимости, оценивали по критерию Фишера ($F > 3,86$) и коэффициенту детерминации [16].

Статистическая обработка генетических исследований осуществлялась в *Microsoft Excel*, с оценкой соответствия частот генотипов кандидатных генов закону равновесия Харди–Вайнберга, и выявлением аллелей или генотипов как факторов, увеличивающих вероятность развития патологии согласно доминантной, рецессивной, мультипликативной и общей моделям наследования [17].

Критерии включения в группы исследования: работники производственно-профессиональных групп, контактирующие в процессе выполнения работ с парами предельных углеводов и работников, не занятых в технологическом процессе по профессиям, возрасту, стажу работы,

возраст от 22 до 63 лет, согласие на все этапы проводимого исследования. Основным первичным источником информации о заболеваемости обследуемых рабочих являлась медицинская карта амбулаторного больного.

Результаты и обсуждение. Исследования проб воздуха рабочей зоны на предприятиях по переработке калиевой руды и аппарата управления — администрация на содержание предельных углеводов (гексан, гептан) показали, что в течение всего периода наблюдений в отобранных пробах воздуха зарегистрированы концентрации, не превышающие гигиенических нормативов. Диапазон обнаруженных концентраций гексана в воздухе производственной среды составил 14–68 мг/м³ (0,08ПДК_{р.с.}), гептана 20–84 мг/м³ (0,09ПДК_{р.с.}).

Сравнительная оценка (*табл. 1*) содержания предельных углеводов в моче показала превышение концентраций контаминантов у рабочих группы наблюдения относительно работников, не занятых в технологическом процессе.

По результатам исследований (*табл. 1*) установлено, что средние концентрации предельных углеводов в моче рабочих производственно-профессиональных групп достоверно выше, чем в моче работников не занятых в основном технологическом процессе (гексан в 1,9 раза, $p < 0,0001$; гептан в 3,3 раза, $p < 0,044$).

Процент проб диагностических сред группы наблюдения, содержащих изучаемые соединения (гексан, гептан) в концентрациях, превышающих контрольные значения составил 100%.

Выполнена оценка уровня контаминации гексаном и гептаном мочи рабочих, имевших различные сроки профессионального контакта с предельными углеводородами от 1 года и более 10 лет.

Результаты химического анализа проб мочи на содержание предельных углеводов (гексан, гептан) работающих основных групп профессий и работников, не занятых в технологическом процессе в зависимости от стажа работы представлены в *таблице 2*.

Анализ полученных результатов (*табл. 2*) показал, что с увеличением стажа работы на предприятии по переработке калиевой руды у работающих основных профессий увеличивается содержание предельных углеводов в моче относительно содержания контаминантов в моче работников, не занятых в технологическом процессе. В то же время при стаже работы более 10 лет содержание гексана увеличивается в 1,5 раза и гептана в 1,22 раза в сравнении с работниками, чей стаж составляет менее 10 лет ($p \leq 0,05$).

Выявление и оценка параметров линейной зависимости «изменения концентрации гексана в моче работающих — в зависимости от стажа работы на предприятии» позволили получить адекватные модели зависимости ($F \geq 195$, $p \leq 0,05$) концентрации гексана ($r = 0,63$) в моче работающих группы основных профессий от стажа работы (*табл. 3* и *рис. 1*).

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная оценка содержания контаминантов в моче рабочих групп наблюдения и сравнения Comparative assessment of the content of contaminants in the urine of the working groups of observation and comparison

Показатели	$M \pm m$, мг/дм ³ группа наблюдения ($n=162$)	$M \pm m$, мг/дм ³ группа сравнения ($n=83$)	Межгрупповое различие по средним (p)
Моча			
Гексан	0,0049±0,0011	0,0026±0,0006	0,00
Гептан	0,0103±0,0015	0,0091±0,0028	0,044

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная оценка содержания предельных углеводородов в моче работников группы наблюдения и группы сравнения в зависимости от стажа работы
Comparative assessment of the content of saturated hydrocarbons in the urine of the observation group and the comparison group, depending on the length of service

Показатели	$M \pm m$, мг/дм ³ , группа наблюдения	$M \pm m$, мг/дм ³ , группа сравнения	Межгрупповое различие по средним (p)
Стаж менее 10 лет: группа наблюдения ($n=92$); группа сравнения ($n=59$)			
Гексан	0,004±0,001	0,0023±0,0007	0,01
Гептан	0,009±0,002	0,008±0,003	0,048
Стаж более 10 лет: группа наблюдения ($n=69$); группа сравнения ($n=23$)			
Гексан	0,006±0,002	0,003±0,001	0,01
Гептан	0,011±0,002	0,008±0,004	0,022

Таблица 3 / Table 3

Параметры моделей зависимости «концентрация гексана в моче – стаж работы»
Parameters of models of dependence "concentration of hexane in urine – work experience"

Модель	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Достоверность модели (p)	Коэффициент детерминации (R^2)
	b_0	b_1			
Группа наблюдения	0,002993	0,000384	195,86256	1,98787E-26	0,63

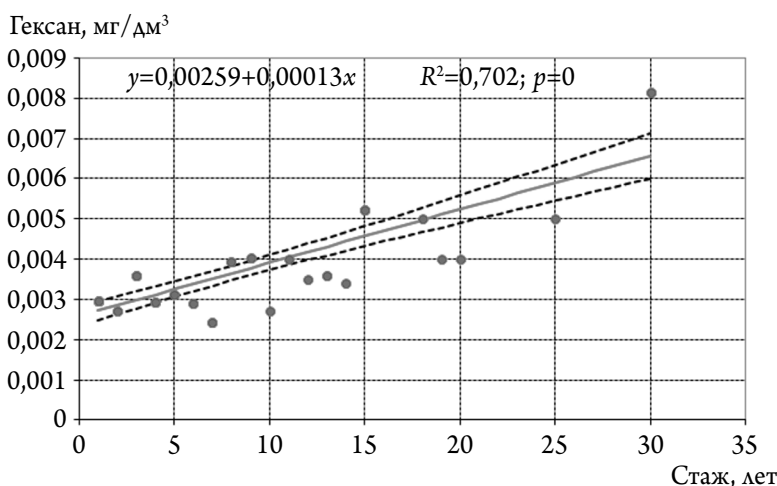


Рисунок. Модель линейной зависимости
Figure. Linear dependency model

При увеличении стажа работы основных профессиональных групп рабочих на предприятии отмечено достоверное ($p=0,0$) повышение концентрации гексана в моче, что подтверждено полученной моделью зависимости «концентрация гексана в моче – стаж работы», описываемая уравнением вида $y=0,00299+0,00038x$ (табл. 3, рисунок).

Доля объясненной дисперсии отклонений концентрации гексана в моче от среднего значения связана с факторным показателем стаж работы и составляет 63%.

По результатам анализа полиморфизма генов кандидатов между исследуемыми группами наблюдения и сравнения, где в роли действующего фактора выступают пре-

Таблица 4 / Table 4

Частоты генотипов и аллелей гена ADD1 Gly460Trp rs4961. Доминантная модель наследования
Frequencies of genotypes and alleles of the ADD1 Gly460Trp rs4961 gene. Dominant inheritance model

Генотип/Аллель, %	Наблюдение	Сравнение	Доминантная модель	
Генотипы				
GG, %	81	58	χ^2	8,61
GT, %	19	38		
TT, %	0	5		
Аллели				
G, %	91	77	OR_G	3,14
T, %	9	23	CI 95	1,44–6,86

дельные углеводороды (гексан, гептан), были установлены значимые различия между частотами генотипов и аллелей: снижение частоты гетерозиготного генотипа GT и увеличением GG генотипа гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961* в 2,0 раза и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$), что в условиях экспозиции предельными углеводородами может формировать риск возникновения патологии сердечно-сосудистой систем, в основе которой лежит нарушение артериального давления (*табл. 4*) [18–23].

Оценка равновесия распределения частот генотипов в исследуемых группах по всем кандидатным генам показала соответствие закону распределения Харди–Вайнберга, что позволило использовать модели наследования для оценки вклада генотипов и/или аллелей в развитие нарушений, ассоциированных с симпатической нервной системой.

Установлено, что предрасполагающими факторами возникновения нарушений сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем выступают аллели и генотипы гена аддуцина *ADD1 Gly460Trp rs4961*, согласно мультипликативной (для G аллеля, наследуемого по доминантному типу $OR=2,94$; $CI: 1,46–5,94$; $p < 0,005$) и общей (для GG генотипа, $OR=3,14$; $CI: 1,44–6,86$; $p < 0,005$) моделям наследования, а также оценкой относительного риска (для G аллеля $RR=1,38$; $CI: 1,23–1,53$).

Выводы:

1. Гигиеническая оценка воздуха производственной среды показала содержание предельных углеводородов в 100% проанализированных проб в диапазоне концентраций для

гексана 14–68 мг/м³ (0,08ПДК_{р.з.}), гептана 20–84 мг/м³ (0,09ПДК_{р.з.}).

2. В процессе исследований установлено, что с увеличением стажа работы на предприятии по переработке калиевой руды более 10 лет у работающих основных профессий достоверно ($p < 0,01$) увеличивается содержание в моче гексана в 1,5 раза и гептана в 1,22 раза ($p < 0,048$) в сравнении с работниками, чей стаж составляет менее 10 лет.

3. Установлено, что при обнаружении гексана в моче работающих, контактирующих в процессе выполнения работ с парами предельных углеводородов, на уровне $0,006 \pm 0,002$ мг/дм³, снижение частоты гетерозиготного генотипа GT и увеличение дикого генотипа GG гена *ADD1 Gly460Trp rs4961* в 2,0 раза и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$), что в условиях избыточной контаминации предельными углеводородами может формировать риск возникновения патологии вегетативной нервной системы, в основе которой лежит нарушение симпатической регуляции.

4. Проведённая оценка отношения шансов (OR) согласно мультипликативной ($OR=2,94$; $CI: 1,46–5,94$; $p < 0,005$) и общей ($OR=3,14$; $CI: 1,44–6,86$; $p < 0,005$) моделям наследования, а также оценка относительного риска ($RR=1,38$; $CI: 1,23–1,53$), позволили верифицировать наличие генетически детерминированных нарушений развития гипертонической болезни с особенностями полиморфизма гена *ADD1 Gly460Trp rs4961* и его диким генотипом GG, наследуемым по доминантному типу в группе работников, избыточно контаминированных предельными углеводородами.

Список литературы

- Власова Е.М., Пономарева Т.А., Селезнев С.С., Сафонов С.В. Оценка эффективности профилактических мероприятий по минимизации риска воздействия производственной среды на организм работников при выполнении подземных горных работ. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 6: 39–43.
- Карначев И.П., Левашов С.П., Шкрабак Р.В., Челтыбашев А.А. О концепции управления профессиональными рисками в сфере охраны здоровья и безопасности труда работников промышленных предприятий России. *Горный журнал.* 2018; 4: 87–92.
- Вишняк Б.А., Поздеев А.А. *Технология обогащения и автоматизация процессов калийных флотационных фабрик: коллективная монография.* Пермь: Изд-во ПНИПУ; 2011.
- Измеров Н.Ф. *Российская энциклопедия по медицине труда.* М.; ОАО «Издательство «Медицина»; 2009.
- Филов В.А. *Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов.* Л.: Химия; 1990.
- Лискова М.Ю. Негативное воздействие, оказываемое на окружающую среду предприятиями по добыче и обогащению калийно-магниевых солей. *Вестник ПНИПУ. Геология. Нефтегазовое и горное дело.* 2017; 16(1): 82–8.
- Онищенко Г.Г. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость работников в Российской Федерации. *Нефть и здоровье.* 2009; 13–8.
- Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э. Особенности токсического действия углеводородов нефти на организм человека. *Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета.* 2017; 16(4): 8–15.
- Измеров Н.Ф., Прокопенко Л.В., Бухтияров И.В. Сохранение здоровья и трудового долголетия работников — основа инновационной социально ориентированной экономики России. В кн.: «Матер. 11-го Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей». М.–Ярославль; 2012. Т.2.: 430–3.
- Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Каримова Л.К. Профессиональный риск для здоровья работников химической промышленности. *Вестник РГМУ.* 2013; 5–6: 124–8.
- Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Оценка уровня контаминации выдыхаемого воздуха и крови работников резинотехнического производства в условиях профессиональной экспозиции акрилонитрилом. *Мед. труда и пром. экол.* 2016; 8: 37–42.
- Карпищенко А.И. *Медицинские лабораторные технологии.* М: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Ильин В.П. Методические особенности применения Т-критерия Стьюдента в медико-биологических исследованиях. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2011; 5(81): 160–1.
- Гафарова Л.М., Завьялова И.Г., Муштафин Н.Н. Об особенностях применения критерия согласия Пирсона χ^2 . *Экономические и социально-гуманитарные исследования.* 2015; 4(8): 63–7.
- Мухин А.А. Применение методов статистического моделирования в оценке факторных зависимостей численности населения Российской Федерации. *Вестник Удмуртского университета.* 2016; 26(3): 29–39.
- Георгиевский А.Б. К истории закона Харди-Вейнберга. *Историко-биологические исследования.* 2011; 3(1): 63–75.
- U.S. Environmental Protection Agency. *Integrated Risk Information System (IRIS) on n-Hexane.* National Center for Environmental Assessment. Office of Research and Development, Washington, DC; 1999
- Pereira A.C., Floriano M.S., Mota G.F., Cunha R.S., Herkenhoff F.L., Mill J.G. et al. $\beta 2$ adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension.* 2003; 42(4): 685–92.
- Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. *Conditions of aerogenic exposition to benzol and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with vegetative regulation impairments/ 20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference — SGEM 2020. Conference Proceedings; 2020: 73–80.*

20. Челакова Ю.А., Долгих О.В. Особенности иммунного статуса рабочих нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы. *ЗНУСО*. 2020; 5(326): 47–51.
 21. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Долгих О.В., Нурисламова Т.В. Ассоциативный анализ результатов исследования уровня контаминации биосред ароматическими углеводородами и иммунотропных эффектов у работников нефтегазодобывающих предприятий в различных стажевых группах. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 3 (71): 25–8.
 22. Челакова Ю.А., Долгих О.В. Особенности клеточной регуляции и специфической гиперчувствительности работников нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы. *Медицина труда и экология человека*. 2020; 2(22): 25–30.
 23. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nosov A.E., Krivtsov A.V., Dianova D.G., Kazakova O.A., Otavina E.A., Alikina I.N. Analysis of the role of carriership of polymorphic genotypes of *esr1*, *enos*, and *apoe4* genes in the development of arterial hypertension in men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 164(6): 753–6.
- References**
1. Vlasova E.M., Ponomaryova T.A., Seleznyov S.S., Safronov S.V. Evaluating efficiency of preventive measures to minimize risk of occupational environment influence on workers engaged into subsurface mining. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 6: 39–43 (in Russian).
 2. Karnachyov I.P., Levashov S.P., Shkrabak R.V., Cheltybashev A.A. On the concept of occupational risk management in health protection and labor safety for workers employed at industrial enterprises in Russia. *Gornyy zhurnal*. 2018; 4: 87–92. <https://doi.org/10.17580/gzh.2018.04.16> (in Russian).
 3. Vishnyak B.A., Pozdeev A.A. *Processing technology and automation at potash flotation factories: a monograph by a team of authors*. Perm: PSRPU publishing house; 2011 (in Russian).
 4. Izmerov N.F. *The Russian encyclopedia on occupational medicine*. M.; "Meditsina" publishing house; 2009 (in Russian).
 5. Filov V.A. *Adverse chemicals. Hydrocarbons. Halogen derivatives of hydrocarbons. Reference book*. L.: Chemistry; 1990 (in Russian).
 6. Liskova M.Yu. Negative impact on the environment caused by companies that mine and process potassium and magnesium salts. *Vestnik PNIPU. Geologiya. Neftgazovoe i gornoe delo*. 2017; 16(1): 82–8 (in Russian).
 7. Onishchenko G.G. Working conditions and occupational morbidity in workers of the Russian Federation. *Neft' i zdorov'e*. 2009; 13–8 (in Russian).
 8. Orujov R.A., Jafarova R.E. The peculiarities of the toxic effect of petroleum hydrocarbons on the human. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2017; 16(4): 8–15. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.4.8> (in Russian).
 9. Izmerov N.F., Prokopenko L.V., Bukhtiyarov I.V. Preservation of workers' health and long working life as a base of innovative and socially oriented economy in Russia. In: *"Materials of the 11th All-Russian conference of hygienists and sanitary inspectors"*. M.–Yaroslavl; 2012: 2: 430–3 (in Russian).
 10. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Karimova L.K. Occupational risks for chemical workers' health. *Vestnik RGMU*. 2013; 5–6: 124–8 (in Russian).
 11. Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Maltseva O.A. Evaluation of contamination levels of serum and expired air of mechanical rubber production workers exposed to acrylonitrile at work. *Vestnik RGMU*. 2016; (8): 37–42 (in Russian).
 12. Karpishchenko A.I. *Medical laboratory technologies*. M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
 13. Ilyin V.P. Methodical peculiarities of applying Student's t-test in medical and biological research. *Byulleten' VSNTS SO RAMN*. 2011; 5(81): 160–1 (in Russian).
 14. Gafarova L.M., Zavyalova I.G., Mustafin N.N. On peculiarities of applying Pearson's chi-square test χ^2 . *Ehkonomicheskie i sotsial'no-gumanitarnye issledovaniya*. 2015; 4(8): 63–7 (in Russian).
 15. Mukhin A.A. The application of statistical modeling methods to the estimation of factor dependencies of the Russian Federation population. *Udmurtia University Bulletin*. 2016; 26(3): 29–39 (in Russian).
 16. Georgievskiy A.B. On history of Hardy — Weinburg equilibrium. *Istoriko-biologicheskie issledovaniya*. 2011; 3(1): 63–75 (in Russian).
 17. U.S. Environmental Protection Agency. *Integrated Risk Information System (IRIS) on n-Hexane*. National Center for Environmental Assessment. Office of Research and Development, Washington, DC; 1999
 18. Pereira A.C., Floriano M.S., Mota G.F., Cunha R.S., Herkenhoff F.L., Mill J.G. et al. $\beta 2$ adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension*. 2003; 42(4): 685–92.
 19. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. *Conditions of aerogenic exposition to benzol and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with vegetative regulation impairments*. 20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference — SGEM 2020. Conference Proceedings; 2020: 73–80.
 20. Chelakova Yu.A., Dolgikh O.V. Peculiarities of the immune status of petrochemical workers with cardiovascular diseases. *ZNiSO*. 2020; 5(326): 47–51. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-326-5-47-51> (in Russian).
 21. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Dolgikh O.V., Nurislamova T.V. Association analysis-based study results in evaluating the aromatic hydrocarbons contamination level of bio media and immunotropic effects of oil and gas enterprises employees from various work experience groups. *Yakutskij meditsinskij zhurnal*. 2020; 3(71): 25–8. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.7> (in Russian).
 22. Chelakova Yu.A., Dolgikh O.V. Features of cell regulation and specific hypersensitivity of workers employed in the petrochemical plant with the pathology of the cardiovascular system. *Meditsina truda i ehkologiya cheloveka*. 2020; 2(22): 25–30. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10204> (in Russian).
 23. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nosov A.E., Krivtsov A.V., Dianova D.G., Kazakova O.A., Otavina E.A., Alikina I.N. Analysis of the role of carriership of polymorphic genotypes of *esr1*, *enos*, and *apoe4* genes in the development of arterial hypertension in men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 164(6): 753–6.