

EDN: <https://elibrary.ru/vfnyqa>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527>

УДК 616.31:616-003.663.4

© Коллектив авторов, 2023

Ядыкина Т.К.¹, Коротенко О.Ю.¹, Семенова Е.А.¹, Бугаева М.С.¹, Жукова А.Г.^{1,2}**Исследование генов глутатион-S-трансфераз (GST) T1 и M1 у работников алюминиевой промышленности с коморбидной сердечно-сосудистой патологией**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. У работников основных профессий алюминиевого производства регистрируется высокий уровень профессиональной и производственно обусловленной патологии, прежде всего, болезней системы кровообращения, связанных с длительным влиянием вазотоксических факторов на организм. Патогенетическое течение ангиопатий протекает не изолированно, предопределяется хронической фтористой интоксикацией и наследственной компонентой. Установление ассоциаций, определяемых на основе изучения полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз с риском развития коморбидной сердечно-сосудистой патологии, дает возможность применения генетического анализа в ранней её диагностике. **Цель исследования** — изучить полиморфизм генов GST у работников алюминиевой промышленности с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Исследования проведены с применением клинических и молекулярно-генетических методов диагностики у работников основных профессий, занятых на производстве алюминия, с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора и лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет (группа сравнения). Детекцией протяжённых делеций в локусах генов GSTT1, GSTM1 оценена ассоциация исследуемых генотипов с риском развития хронической фтористой интоксикации и атеросклероза.

Результаты. В когорте больных (36,58%) и в группе сравнения (16,98%) выявлена сочетанная форма болезней сердца, осложнённых коронарным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца. Установлены значимые различия в распределении частот генотипов генов GST. Гомозиготный полиморфизм GSTT1 0/0 — фактор риска развития профессиональной патологии на фоне преобладания нормального генотипа GSTM1*. Определены предикторы (GSTT1 0/0, GSTM1 0/0) риска развития атеросклероза, сочетанного с артериальной гипертензией, у лиц с хронической фтористой интоксикацией.

Выводы. В структуре профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников алюминиевой промышленности определена ассоциация генов GST с развитием коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Этика. Обследование работников алюминиевого завода проведено на добровольной основе с письменного согласия обследуемых лиц на базе специализированной клиники НИИ 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).

Ключевые слова: хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора; алюминиевая промышленность; коморбидная патология; атеросклероз; артериальная гипертензия; GSTM1; GSTT1

Для цитирования: Ядыкина Т.К., Коротенко О.Ю., Семенова Е.А., Бугаева М.С., Жукова А.Г. Исследование генов глутатион-S-трансфераз (GST) T1 и M1 у работников алюминиевой промышленности с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(8): 519–527. <https://elibrary.ru/vfnyqa> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527>

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, анализ литературы, проведение генетических исследований, статистическая обработка, написание текста, редактирование;

Коротенко О.Ю. — проведение клинических исследований;

Семенова Е.А. — проведение клинических исследований;

Бугаева М.С. — анализ литературы;

Жукова А.Г. — концепция и дизайн исследования, проведение генетических исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 18.04.2023 / Дата принятия к печати: 03.08.2023 / Дата публикации: 05.09.2023

Tatyana K. Yadykina¹, Olga Yu. Korotenko¹, Elena A. Semenova¹, Maria S. Bugaeva¹, Anna G. Zhukova^{1,2}**Study of glutathione-S-transferase (GST) T1 and M1 genes in aluminum industry workers with comorbid cardiovascular pathology**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova St., Novokuznetsk, 654041;²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the FSBEI HE "Kemerovo State University", 23, Tsiolkovskogo St., Novokuznetsk, 654041

Introduction. Employees of the main professions of aluminum production have a high level of professional and production-related pathology, primarily diseases of the circulatory system associated with the long-term influence of vasotoxic factors on the body. The pathogenetic course of angiopathies does not proceed in isolation, it is predetermined by chronic

fluoride intoxication and hereditary component. The establishment of associations determined on the basis of studying the polymorphism of glutathione-S-transferase genes with the risk of developing comorbid cardiovascular pathology makes it possible to use genetic analysis in its early diagnosis.

The study aims to explore the polymorphism of *GST* genes in aluminum industry workers with comorbid cardiovascular pathology.

Materials and methods. The authors have carried out the study using clinical and molecular genetic diagnostic methods in workers of the main professions engaged in the production of aluminum, with chronic occupational intoxication with fluorine compounds and persons with individual signs of fluoride exposure to the skeleton (comparison group). By detecting extended deletions in the loci of the *GSTT1* and *GSTM1* genes, the researchers have assessed the association of the studied genotypes with the risk of chronic intoxication and atherosclerosis.

Results. In the cohort of patients (36.58%) and in the comparison group (16.98%), the authors have revealed a combined form of cardiomyopathy complicated by coronary atherosclerosis, coronary heart disease. Also, scientists have established significant differences in the frequency distribution of genotypes of *GST* genes. Homozygous polymorphism *GSTT1* 0/0 is a risk factor for the development of occupational pathology against the background of the predominance of the normal genotype *GSTM1*⁺. Predictors (*GSTT1* 0/0, *GSTM1* 0/0) of the risk of atherosclerosis associated with hypertension in persons with chronic fluoride intoxication were determined.

Conclusion. *The association of GST genes with the development of comorbid cardiovascular pathology was determined in the structure of professional and production-related pathology in aluminum industry workers.*

Ethics. We have conducted the study of employees at the aluminum plant on a voluntary basis with the written consent of the examined persons on the basis of a specialized 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 conducting scientific medical research with human participation", 2013).

Keywords: *chronic occupational intoxication with fluoride compounds; aluminum industry; comorbid pathology; atherosclerosis; arterial hypertension; GSTM1; GSTT1*

For citation: Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Semenova E.A., Bugaeva M.S., Zhukova A.G. Study of glutathione-S-transferase (*GST*) *T1* and *M1* genes in aluminum industry workers with comorbid cardiovascular pathology. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(8): 519–527. <https://elibrary.ru/vfnyqa> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527> (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, Dr. of Sci. (Biol.). E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

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

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

Semenova E.A. <https://orcid.org/0000-0002-3886-4934>

Bugaeva M.S. <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616>

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

Contribution:

Yadykina T.K. — research concept and design, literature analysis, genetic research, statistical processing, text writing, editing;

Korotenko O.Yu. — conducting clinical trials;

Semenova E.A. — conducting clinical trials;

Bugaeva M.S. — literature analysis;

Zhukova A.G. — concept and design of research, conducting genetic research.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 18.04.2023 / Accepted: 03.08.2023 / Published: 05.09.2023

Введение. В структуре профессиональной и производственно обусловленной патологии работников алюминиевой промышленности лидирует хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора (ХПИСФ), составляющая около 70% всех нозологий, характерных для данной отрасли. Обязательным проявлением фтористой интоксикации признано нарушение процессов минерализации костей и остеопороза [1–4].

Цитотоксические эффекты фтора многогранны и обусловлены его чрезвычайно высокой реакционной способностью. В физиологической концентрации фторид-ион необходим для нормального роста, дифференцировки тканей. Избыток фтора инициирует деструктивные изменения минерального гомеостаза, потенцирует нарушения морфофункциональной активности висцеральных систем с развитием генерализованных фтористых токсикозов [5–7].

Болезни системы кровообращения (БСК) при этом занимают ведущую позицию по числу дней нетрудоспособности и выбытия с производства. Развитие на фоне ХПИСФ коморбидной сердечно-сосудистой патологии у работников основных профессий, занятых на электроли-

тическом производстве алюминия, связано с длительным влиянием вазотоксических факторов на организм [8–11].

На экспериментальной модели хронической фтористой интоксикации (ХФИ) у крыс, экспонированных фтором, доказано развитие сердечно-сосудистых катастроф на фоне морфологических изменений миокарда и эндотелиальной дисфункции [12–14].

В современных производственных условиях алюминиевого завода, несмотря на удлинение и изменение характера протекания преморбидного периода развития ХПИСФ, имеет место суммация токсического эффекта, усиливающая клинические проявления фтористой интоксикации, что связано с кумулятивным эффектом действия фторидов на организм, усугубляющим нарастание сопутствующих системных нарушений [8, 15, 16].

Актуальным является поиск консолидирующих факторов, обуславливающих специфическое течение ХПИСФ у конкретных лиц, связанных с индивидуальной экспрессией фенотипа [17].

Установление наследственной предрасположенности особо ценно на начальных этапах постановки диагноза. Идентификация специфических генов и факторов среды,

взаимодействующих между собой, формируют явление адаптивной устойчивости организма [18]. Широкая распространенность у работников с ХПИСФ коморбидной патологии диктует необходимость поиска эффективных критериальных способов индивидуальной оценки профессиональных висцеропатий [8, 11, 19].

Патогенез атеросклероза (АТ) представляет собой сложный каскад гемодинамических, нейрогуморальных и молекулярно-генетических реакций, каждая из которых, играя отдельную роль и взаимодействуя с остальными, способствует прогрессированию патологического процесса в сердечно-сосудистой системе [20–22]. Разработка новых способов диагностики и прогнозирования течения атеросклероза с привлечением комплекса информативных показателей позволит усовершенствовать лечебную тактику и улучшить качество жизни пациентов.

Система генов глутатион-S-трансфераз (GST) играет важную роль в процессах обеспечения и поддержания нормальной активности функциональных систем, особенно в условиях высокой токсической нагрузки. Это обусловлено тем, что гены данной группы кодируют ферменты, катализирующие различные типы превращений в клетке. В условиях разнообразных химических воздействий на живой организм генетическая система GST играет первоочередную роль в разнонаправленном влиянии на сопряжённые с биотрансформацией процессы и в защите клеток от окислительного стресса [18, 23, 24].

В настоящее время недостаточно изучены молекулярно-генетические основы развития ХПИСФ, осложнённой БСК, в частности артериальной гипертензией (АГ) и АТ, что и определяет актуальность исследования.

Цель исследования — изучить полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у работников алюминиевой промышленности с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Для оценки влияния ХФИ на развитие АТ проведено комплексное обследование 108 работников алюминиевого производства основных профессий: электролизников, анодчиков, машинистов крана, литейщиков, слесарей, электриков, футеровщиков, монтажников — непрерывно и длительно контактирующих с фторидами (23,7±1,9 года), с установленным диагнозом профессиональной патологии (группа больных). Группу сравнения с отдельными признаками воздействия фтора на скелет составили лица тех же специальностей, длительно (24,2±4,8 года), непрерывно работающие в условиях высокой токсико-химической нагрузки на организм, не имеющие нарушений костной архитектоники, хронической висцеральной патологии. Средний возраст обследуемых металлургов составил 52,4±4,5 года. Критериями включения в исследуемую группу являлось наличие: ХПИСФ, АГ, АТ, длительный непрерывный стаж работы во вредных условиях производственной среды алюминиевого завода; подписанное информированное согласие. Критерием исключения из анализа в группе больных ХПИСФ была врождённая сердечно-сосудистая патология, производственные травмы, вторичная АГ, возраст <45 лет; отсутствие в анамнезе повышения артериального давления (АД), АТ. Критериями включения в группу сравнения являлись отсутствие установленного диагноза ХПИСФ, подписанное согласие на обследование. Критерии исключения — отягощённые анамnestические данные; АГ вторичного генеза, возраст <45 лет.

Для постановки диагноза ХПИСФ с помощью цифровой рентгенографии и денситометра «Discovery QDR Series X-Ray Bone Densitometer Explorer» (HOLOGIK Inc., USA) проведены рентгенодиагностика грудной клетки, пояса верхних/нижних конечностей с алюминиевым клином-эталоном и оценкой степени суставного синдрома. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) осуществлено двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией поясничного отдела позвоночника (уровень L1–L4), проксимального отдела бедренной, большеберцовой костей с определением МПКТ в стандартном отклонении от её пиковой массы (SD). Диагностику остеопорозных состояний проводили согласно рекомендациям ВОЗ по T-критерию.

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов выполнено на системе «Vivid E9» производителя General Electric с использованием линейного датчика. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) измеряли по стандарту: в общей сонной артерии на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации, по задней её стенке в области максимального утолщения. Наличие АТ оценивали исследованием магистральных артерий нижних и верхних конечностей. Признаками АТ считали утолщение ТИМ более 1,0 мм и/или наличие атеросклеротических бляшек (АТБ).

Нарушение ритма сердца отслеживали на системе суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера «Поли-Спектр-СМ» (Нейрософт, Россия). АГ установлена по результатам двукратного измерения артериального давления (АД), анамnestическим данным, суточного мониторирования. Диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) проведена по методикам ВОЗ. Кардиоваскулярная патология установлена после консультации терапевта.

Забор крови для генетических исследований проводили из локтевой вены в пластиковые пробирки с 0,5М антикоагулянтом (EDTA, 6%). Фенол-хлороформной экстракцией из лейкоцитов размороженной крови (700 мкл) с осаждением ледяным C_2H_5OH (96°) выделяли геномную ДНК, которую растворяли в стерильной дистиллированной воде ($DEPC-H_2O$, 100 мкл). ДНК-типирование полиморфных локусов генов $GST1$ (θ), $GSTM1$ (μ_1) проведено реактивами ООО «СибДНК» (Новосибирск). Детекция и оценка результатов амплификации проведены в режиме Real-Time на «ДТпрайм 4», ООО «НПО ДНК-Технология» (Москва).

Статистический анализ проведен в STATISTICA 6.0. 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). Ассоциативную связь оценивали в значении показателя отношения шансов (OR). Прогноз оценивали путем расчета и оценки риска (RR). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Ключевым звеном, детерминирующим морфоструктурные изменения в цепи сердечно-сосудистых нарушений у работников алюминиевого производства, выступает ХПИСФ, обусловленная кумуляцией фторидов на фоне комплексного воздействия прочих средовых факторов на организм.

Клинический анализ показал, что шанс обнаружить АТ в сочетании с АГ в группе лиц с ХПИСФ выше, чем в группе сравнения: $\chi^2=49,528$, $p=0,0000$; OR=24,64, 95% CI — 8,46–71,71. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой. Исходя из значения 0,510

коэффициента сопряжённости Пирсона (C), прослеживается относительная сильная связь между фактором риска и исходом. При этом риск развития АТ на фоне АГ в 5 раз выше в группе с ХПИСФ: $RR=5,37$, $95\% CI — 2,38–12,12$ (табл. 1).

При этом в группе больных ХПИСФ преобладает мультифокальное атеросклеротическое поражение сосудов. Атеросклероз верхних/нижних конечностей, распределённый в группе больных и у лиц с отдельными признаками воздействия фтора на скелет равнозначно, доминирует в группе с ХПИСФ: $\chi^2=3,945$; $p=0,047$; $OR=5,52$, $95\% CI — 1,33–35,48$.

Ферменты глутатион-S-трансфераз высоко полиморфны и играют ключевую роль в антиоксидантных (АО) механизмах защиты клеток. При этом ферменты АО системы в структуре своих генов имеют функционально гомозиготного полиморфизма $GSTT1 0/0$ с риском развития ХПИСФ. Согласно нормированному значению коэффициента Пирсона (C) прослеживается относительно сильная связь (0,440) фактора риска — генотипа $GSTT 0/0$ с развитием ХПИСФ в группе больных. Шанс обнаружить генотип риска в группе больных в 4 раза выше, чем в группе сравнения: $OR=4,29$, $95\% CI — 1,33–13,84$. Исследование показало, что у носителей нулевого неравноценные полиморфные аллели [16, 25]. Нами показана ассоциативная связь аллеля в 2,4 раза возрастает риск развития ХПИСФ: $RR=2,38$, $95\% CI — 1,11–5,12$), таблица 2.

ДНК-полиморфизм определяет индивидуальную чувствительность к повреждающему действию прооксидантов окружающей среды и оказывает влияние на развитие патологических процессов в сосудистой стенке [16, 26]. Результаты распределения частот делеции генов GST , а-

социированных с высокой вероятностью развития атерогенеза при ХПИСФ, показали высокую степень их сопряжённости.

T -критерий Фишера составил 0,0229 ($p<0,005$). Сила связи между фактором риска ($GSTT1 0/0$) и исходом (АТ) средняя, коэффициент сопряжённости 0,326. При нормированном значении коэффициента Пирсона (C) 0,461 выявленная сила связи между фактором риска и исходом относительно сильная. Шанс обнаружить генотип риска $GSTT1 0/0$ в группе больных ХПИСФ, осложнённой мультифокальным атеросклерозом, в 6,5 раза выше, чем у лиц-носителей $GSTT1^+$ ($\chi^2=5,198$, $p=0,0231$; $OR=6,46$, $95\% CI — 1,45–28,78$), таблица 3.

Активные формы кислорода (АФК) представлены в клетке в виде гидроксильных радикалов, пероксида водорода, окиси азота. В связи с высокой реакционной способностью данные соединения имеют крайне неустойчивую структуру, что приводит к переокислению липидов, окислению ДНК и белков. Установлено, что окислительный стресс участвует в системе клеточных сигналов и регуляции систем генов [19, 27].

Исследование показало, что нормальный генотип $GSTM1^+$ выступает маркером высокого риска развития ХПИСФ (табл. 4).

Так, шанс обнаружить нормальный генотип $GSTM1^+$ в группе больных в 3,5 раза выше, чем в контроле. Риск развития ХПИСФ у лиц-носителей $GSTM1^+$ в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения ($RR=1,43$; $95\% CI — 1,11–1,84$), что, вероятно, обусловлено ранним выбытием с производства рабочих с делеционным полиморфизмом гена $GSTM1 0/0$. Точный критерий Фишера равен 0,0018 ($p<0,05$). Коэффициент сопряжённости Пирсона (C) со-

Таблица 1 / Table 1

Распространённость атеросклероза, сочетающегося с артериальной гипертензией, у работников с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора и в группе сравнения
Prevalence of atherosclerosis combined with arterial hypertension in workers with chronic occupational intoxication with fluoride compounds and in the comparison group

Группы	С атеросклерозом, n (%)	Без атеросклероза, n (%)
Группа больных	88 (81,49)	20 (18,51)
Группа сравнения	5 (15,15)	28 (84,85)
χ^2 (p)	49,528 (0,0000)	
OR	24,64	
RR	5,37	

Примечания: n — число обследованных; χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в группе больных и в группе сравнения.

Notes: n is the number of examined individuals; χ^2 and OR are the criteria for differences in genotype distributions in the group of patients and in the comparison group.

Таблица 2 / Table 2

Частота гомозигот по нулевым и нормальным аллелям гена $GSTT1$ у работников алюминиевой промышленности с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора и в группе сравнения
Frequency of homozygotes for zero and normal alleles of the $GSTT1$ gene in aluminum industry workers with chronic occupational intoxication with fluorine compounds and in the comparison group

Генотип	Группа обследованных лиц		χ^2 (p)	OR (95% CI)
	Больные, %	Группа сравнения, %		
$GSTT1^+$	33,90	72,23	6,781 (0,010)	4,29 (1,33–13,84)
$GSTT1 0/0$	66,10	27,77		

Примечания: n — количество обследованных; χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в группе больных и в группе сравнения.

Notes: n is the number of examined individuals; χ^2 and OR are the criteria for differences in genotype distributions in the group of patients and in the comparison group.

Таблица 3 / Table 3

Частота делеции гена *GSTT1* в группе работников с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора в зависимости от наличия/отсутствия атеросклероза
Frequency of deletion of the *GSTT1* gene in the group of workers with chronic occupational intoxication with fluoride compounds, depending on the presence/absence of atherosclerosis

Генотип	Группа обследованных лиц		$\chi^2 (p)$	OR (95% CI)
	С атеросклерозом, %	Без атеросклероза, %		
<i>GSTT1</i> ⁺	26,53	70	5,198 (0,0231)	6,46 (1,45–28,78)
<i>GSTT1</i> 0/0	73,47	30		

Примечания: *n* — количество обследованных; χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в группе больных атеросклерозом и в группе без атеросклероза.

Notes: *n* is the number of examined individuals; χ^2 and OR are the criteria for differences in genotype distributions in the group with atherosclerosis and in the group without atherosclerosis.

Таблица 4 / Table 4

Распределение частоты делеции гена *GSTM1* у работников алюминиевой промышленности с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора и в группе сравнения
Distribution of the frequency of deletion of the *GSTM1* gene in aluminum industry workers with chronic occupational intoxication with fluorine compounds and in the comparison group

Генотип	Группа обследованных лиц		$\chi^2 (p)$	OR (95% CI)
	Больные, %	Группа сравнения, %		
<i>GSTM1</i> ⁺	69,0	39,47	8,877 (0,002)	3,41 (1,57–7,41)
<i>GSTM1</i> 0/0	31,0	60,53		

Примечания: *n* — количество обследованных; χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в группе больных и в группе сравнения.

Notes: *n* is the number of examined individuals; χ^2 and OR are the criteria for differences in genotype distributions in the group of patients and in the comparison group.

ставляет 0,261, что свидетельствует о средней силе связи между фактором риска *GSTM1*⁺ и исходом (ХПИСФ).

При этом показано наличие сильной связи между фактором риска — делеционным генотипом *GSTM1* 0/0 и исходом — шансом обнаружить АТ в группе больных ХПИСФ, исходя из значения коэффициента сопряженности Пирсона (*C*), значения точного двустороннего критерия Фишера (0,0051, *p*<0,05). Шанс обнаружить генотип риска в группе больных в 6 раз выше, чем в контроле: χ^2 с поправкой Йейтса на правдоподобие составил 7,097, *p*=0,0081; OR=6,13, 95% CI — 1,71–21,93). Риск развития АТ в группе больных в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения: RR=1,76, 95% CI — 1,18–2,61), **таблица 5**.

Нашими исследованиями показано, что патологические изменения на системном уровне определяют полисиндромный характер поражения организма в условиях ХФИ. Атерогенез изменяет архитектуру сосудов и процессы гемодинамики [9, 11]. В наблюдаемой когорте больных (36,58%) и в группе сравнения (16,98%), выявлена сочетанная форма болезней сердца, осложнённых коро-

нарным АТ и ИБС по типу стенокардии, обусловленной кардиовазотоксическим механизмом действия фторид-иона на организм ($\chi^2=13,381$, *p*=0,0012; OR= 2,82, 95% CI — 1,59–4,98).

Обсуждение. Клинико-генетическое исследование показало высокую сопряжённость усугубляющих патогенез ХПИСФ признаков в виде коморбидных болезней сердца у работников алюминиевого производства в условиях хронической токсической нагрузки на организм, обусловленную генетическим риском, что согласуется с данными ряда авторов [8–10, 19].

В основе адаптивных реакций, предопределяющих чувствительность организма к длительной фтористой нагрузке, лежит индивидуальная толерантность эндогенных протективных механизмов, обеспечивающих гомеостаз [7, 16]. Патогенетическое течение ХПИСФ сопровождается нарастанием системных нарушений, усугубляющих дисбаланс микроэлементного состава плазмы крови и цитотоксичностью фтора, что находит свое отражение в клинико-экспериментальных исследованиях [10–14].

Таблица 5 / Table 5

Частота делеции гена *GSTM1* в группе работников с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора в зависимости от наличия/отсутствия атеросклероза
Frequency of deletion of the *GSTM1* gene in the group of workers with chronic occupational intoxication with fluoride compounds, depending on the presence/absence of atherosclerosis

Генотип	Группа обследованных лиц		$\chi^2 (p)$	OR (95% CI)
	С атеросклерозом, %	Без атеросклероза, %		
<i>GSTM1</i> ⁺	15 (39,48)	16 (80,0)	7,097 (0,0081)	6,13 (1,71; 21,93)
<i>GSTM1</i> 0/0	23 (60,52)	4 (20,0)		

Примечания: *n* — количество обследованных; χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в группе больных атеросклерозом и в группе без атеросклероза.

Notes: *n* is the number of examined individuals; χ^2 and OR are the criteria for differences in genotype distributions in the group with atherosclerosis and in the group without atherosclerosis.

В эксперименте показано, что длительное воздействие NaF на организм приводит к значимым деструктивным изменениям миокарда крыс, масштабному фиброзу и эндотелиозу [14]. Патогенетические нарушения протекают на фоне увеличения содержания холестерина крови, гиперкоагуляции, угнетения фибринолиза, активации перекисного окисления липидов и склеротических изменений в аорте [9–11]. Клинически доказано, что избыток фтора в организме может способствовать развитию АТ коронарных артерий в результате возникающих нарушений липидного обмена и гемостаза, а также прогрессирующего мультифокального атеросклеротического процесса [11, 27]. Патогенетическая картина вазотоксичных изменений, индуцированных фтором, характеризуется явлением устойчивой гипоксии, прогрессированием эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки [14, 16, 19, 28].

Для реализации цели исследования был проведен анализ ассоциативной связи генов глутатион-S-трансфераз с развитием ХПИСФ и сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевого производства.

При наличии функционально ослабленных вариантов генов *GST* риск возникновения БСК увеличивается [26, 29]. Выявление низко- и высокофункциональных аллелей не является основанием для подтверждения соответствующего диагноза, а может выступать лишь в качестве дополнительного информативного маркера, определение которого увеличивает вероятность раннего выявления сопутствующих патологических состояний при фтористой интоксикации, что улучшит прогноз их течения.

Генетический анализ способствует точному определению степени выраженности патофизиологических процессов в организме, наличия или отсутствия болезни, а также предопределяет перспективы прогноза и развития заболевания и, как следствие, открывает перспективу к эффективной персонализированной терапии [22].

Исследование генетической гетерогенности маркеров повышенного риска развития сердечно-сосудистых нарушений показало высокую степень их информативности, позволяющую проводить раннюю донозологическую диагностику возможных причин развития АТ в условиях ХПИСФ. Расширение спектра тестируемых клинических и молекулярно-генетических вариантов, определение их функциональной значимости дополнит имеющиеся представления о патогенезе ХПИСФ.

АТ — хроническое заболевание сосудистой стенки, воспалительные процессы развития которого имеют решающее значение при формировании АТБ [21, 30]. Взаимодействие между клеточными, молекулярными, иммунными компонентами происходит на разных стадиях АТ. Связь между иммунными и воспалительными генами — факторами риска развития АТ сложная и требует детального рассмотрения при дальнейшем исследовании патогенеза АТ [25].

Показано, что полиморфные варианты в гене *GST* изменяют восприимчивость к АТ [27]. Проведенное исследование показало, что риск развития АТ в сочетании с АГ у носителей *GSTT1* 0/0 в 2,5 раза выше, чем у лиц с нормальным генотипом *GSTT1*⁺: $RR=2,44$, $95\% CI — 0,93–6,41$. Одной из наиболее важных причин развития АТ является дислипидемия [20]. Ранее была установлена диссоциация параметров липидного обмена на фоне развития АГ в группе с ХПИСФ [11]. АТ аорты характеризуется параллельным течением атеросклеротических процессов в нескольких сосудистых бассейнах, однако снижение

уровня холестерина липопротеинов высокой плотности не является предиктором множественного сосудистого поражения [20].

Фторид-ион обладает политропным механизмом действия, вызывая дисфункции обменных процессов, протекающих на фоне специфичных сдвигов минерального гомеостаза, инициирующих развитие коморбидных патологий, связанных не только с нарушением процессов оксификации.

Анализ литературных и полученных ранее собственных клинико-генетических и экспериментальных данных показывает, что ответная реакция организма на хроническое фтористое воздействие многогранна и обусловлена, в том числе, эндогенной компонентой [5–7, 13, 14]. Патогенез ХПИСФ связан с мутационным процессом, предопределяющим локальную распространенность патологических нарушений со стороны большинства органов и систем [16, 19].

При этом первое ранговое место в структуре коморбидной патологии у рабочих с ХПИСФ занимают заболевания сердца и сосудов [8–10].

Ранее полученные закономерности свидетельствуют о том, что наличие ХПИСФ значительно ускоряет развитие АТ у работников алюминиевого производства. Фтористая интоксикация оказывает кардиовазотоксическое действие на фоне миокардиодистрофии, связанной с цито- и мембранотоксическим механизмом действия фторид-иона и высоким его сродством к ионам Ca^{2+} . Окислительный стресс, индуцированный фтором, выступает одним из патогенетических механизмов развития кардиоваскулярной патологии при ХФИ [14, 16].

Молекулярные методы диагностики предрасположенности, определения факторов риска развития БСК дополняют выявление локусов восприимчивости, а также связанных с ними генов-кандидатов к АТ и АГ у рабочих с ХПИСФ. Ассоциация восприимчивости генов *GST* к АТ отражает целостность и всеобъемлющую комплексность этого заболевания. Множественные факторы, включая эндотелиальную дисфункцию, деградацию метаболизма липидов, воспаление, иммунную трансформацию, окислительный стресс, клеточную пролиферацию, нарушение дифференцировки, ремоделирования клеток и тканей, дефекты гемостаза, всецело участвуют в патогенезе АТ [21].

Развитие генетики АТ основывается на комбинированных подходах. Наличие фундаментальных молекулярно-генетических методов исследования способствует поиску и идентификации генов и генетических полиморфизмов, ассоциированных с АТ, усиливает понимание патогенеза атеросклеротических сосудистых катастроф.

Таким образом, в данном исследовании оценен вклад генов-кандидатов и генетических полиморфизмов, связанных с атеросклеротическими повреждениями сосудов у работников алюминиевого производства. Мутации генов *GST* ассоциированы с вероятностью развития АТ у лиц с ХПИСФ и могут выступать предикторами развития БСК, усиливающимися и/или компенсирующимися под влиянием межгенных факторов, включающих и факторы производственной среды [24].

В данном исследовании показано, что распространенность БСК у работников алюминиевого производства с ХПИСФ проявляется ранней манифестацией стенокардии первого функционального класса вследствие прогрессирующего снижения коронарного кровотока, эластичности сосудов, АТ различной локализации. Атерогенез наруша-

ет архитектуру сосудов и процессы гемодинамики [22]. У металлургов с ХПИСФ АТ установлен в 81,49% случаев против 15,15% у лиц из группы сравнения на фоне выявленного ранее доминирования диффузных изменений миокарда, сочетающихся с нарушениями кардиоритма, метаболическим сердечно-сосудистым синдромом, выраженным АТ аорты [9, 11].

Фтор — мощный окислитель. Нарушения АО защиты могут лежать в основе мультифакторных нозологий. Генетические особенности приводят к риску развития БСК через активацию белковых структур, задействованных в патофизиологических механизмах прогрессирования ангиопатий. Система генов *GST* представляет собой обширную и разнообразную группу генов. В ходе аэробного метаболизма в клетках непрерывно происходят реакции с образованием АФК, изменяющих структуру клеток [5, 25, 27].

Ген *GSTM1* (μ -глутатион-S-трансфераза) кодирует аминокислотную последовательность фермента глутатион-S-трансферазы, играющей значимую роль в инактивации электрофильных органических веществ. Показано, что делеционный полиморфизм, ассоциированный с полным отсутствием ферментативной активности глутатион-S-трансфераз, связан с ослаблением защиты клеток от повреждающего воздействия метаболитов и свободных радикалов. Увеличение числа цитогенетических повреждений обусловлено генотипом *GSTT1* 0/0. Генотип *GSTM1*⁺ связан с риском развития ХПИСФ. Это согласуется с полученными ранее данными, касающимися наличия положительной ассоциативной связи сочетания генотипов *GSTT1* 0/0 / *GSTM1*⁺ с вероятностью развития ХФИ у работников алюминиевого завода [17]. Последнее обстоятельство трактуется как большая чувствительность носителей нуль-генотипа *GSTT1*, чем *GSTM1* к вредному воздействию факторов среды, а также и значимость вероятных эффектов взаимодействия различных полиморфных вариантов генов *GST* с другими генами биотрансформации (*NAT2* *CYP1A1*). При этом данный факт также обоснован с точки зрения концепции экологической генетики, согласно которой выявление аллелей ряда локусов генов, обнаруживающих нормальный полиморфизм в естественной среде обитания человеческой популяции, могут стать «патологическими» в иных, в част-

ности производственных, резко меняющихся условиях среды [24].

В условиях комплексного воздействия негативных факторов производственной среды алюминиевого завода выявленные генотипы имеют фундаментальное и прикладное значение и выступают специфическими маркерами, предопределяющими эффективность применения комплекса мероприятий, направленных на своевременную профилактику, раннюю целенаправленную диагностику ХПИСФ, лечение и реабилитацию работников цветной металлургии с профессиональными и производственно обусловленными висцеропатиями.

Ограничения исследования. Исследование ограничено числом работников, имеющих длительный непрерывный производственный стаж работы в алюминиевой промышленности, находящихся на лечении в стационаре клиники НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Выводы:

1. В когорте больных (36,58%) и в группе сравнения (16,98%) определена сочетанная форма болезней сердца, осложнённых коронарным АТ и ИБС. Характер коморбидной кардиоваскулярной патологии детерминирован генетическим риском. Выявлены ассоциации полиморфизма генов *GST* с риском развития ХПИСФ: генотипы *GSTT1* 0/0 и *GSTM1*⁺.

2. Обнаружена сопряжённость генетических маркеров с патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы в условиях длительной нагрузки фтористыми соединениями. Гомозиготные протяжённые делеции в генах *GST* (*GSTT1* 0/0 и *GSTM1* 0/0) являются генотипами риска развития АТ различной локализации, сочетанного с АГ у лиц с ХПИСФ.

3. Высокий уровень БСК у работников с ХПИСФ определяет необходимость поиска адекватных превентивных способов по управлению профессиональными рисками. Полученные данные направлены на выявление предрасположенности к развитию коморбидной патологии у лиц, длительно контактирующих с фторидами. Анализ полиморфизма генов может иметь принципиальное значение при стратификации групп риска развития коморбидной патологии и выборе мер профилактики.

Список литературы

1. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Головкова Н.П., Чеботарёв 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>
2. Клинические рекомендации. Профессиональная интоксикация соединениями фтора (проект). *Мед. труда и пром. экол.* 2018; 1: 48–63.
3. Шаяхметов С.Ф., Рукавишников В.С., Лисецкая А.Г., Меринов А.В. Характеристика образующихся аэрозольных взвесей — комплексов при традиционной и модернизированной технологиях электролиза алюминия. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(7): 452–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-452-458>
4. Шаяхметов С.Ф., Меринов А.В., Лисецкая А.Г., Мещакова Н.М. Биомониторинг содержания фтора у работников современного производства алюминия. *Гигиена и санитария.* 2019; 98(10): 1062–7.
5. Wang J., Yang J., Cheng X., Xiao R., Zhao Y., Xu H. et al. Calcium Alleviates Fluoride-Induced Bone Damage by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Dysfunction. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(39): 10832–43. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04295>
6. Минтель М.В., Землянова М.А., Жданова-Заплевичко И.Г. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы). *Экология человека.* 2018; 9: 12–7. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-12-17>
7. Zuo H., Chen L., Kong M., Qiu L., Lü P., Wu P. et al. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci.* 2018; 198: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.001>
8. Будкарь Л.Н., Гурвич В.Б., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Ильина М.И., Шмонина О.Г. и др. Прогнозирование профессионального флюороза с учетом коморбидных нарушений у работников алюминиевого производства. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНисО.* 2023; 31(1): 39–44. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-1-39-44>

9. Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С., Панев Н.И. Изменения левого желудочка сердца у стажированных работников угольной и алюминиевой промышленности. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(7): 759–64. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-759-764>
10. Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Шмонина 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. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 10: 66–71. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.10.23>
11. 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>
12. Cicek E., Aydin G., Akdogan M., Okutan H. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum Exp Toxicol*. 2005; 24(2): 79–87. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht5050a>
13. Basha M.P., Sujitha N.S. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol Int*. 2011; 18(2): 99–104. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.84260>
14. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Жданова Н.Н. Экспериментальное изучение специфичности развития морфологических изменений внутренних органов при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли и фторида натрия. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(5): 285–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294>
15. Козлов С.И., Немчинова Н.В., Федотова Д.А. Виды основных техногенных отходов производства алюминия на электролизерах с обожженными анодами. *Молодежный вестник ИрГТУ*. 2022; 12(3): 668–73.
16. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казицкая А.С., Алехина Д.А. Современные представления о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(3): 4–11.
17. Гуляева О.Н., Казицкая А.С., Гафаров Н.И., Ядыкина Т.К., Панев Н.И., Семенова Е.А. Полиморфизмы генов системы биотрансформации ксенобиотиков и их сочетания у больных с профессиональной фтористой интоксикацией. В кн.: *Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам гигиены, медицины труда, экологии человека: Материалы 51-й научно-практич. конф. с междунар. участием*. Новокузнецк; 2016: 35–9.
18. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology*. 2000; 61(3): 154–66. <https://doi.org/10.1159/000028396>
19. Xie J., Yan X., Xu G., Tian X., Dong N., Feng J. et al. ITRAQ-based proteomics reveals the potential mechanism of fluoride-induced myocardial contraction function damage. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020; 197: 110605. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110605>
20. Жетишева Р.А., Ковалева М.А., Каменихина И.А., Ковалев А.И., Наумов В.Г. Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 2: 12–9. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0002>
21. Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А., Лукаш Е.Н. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(6): 407–17. <https://doi.org/10.20514/2226-67042018-8-6-407-417>
22. Останко В.Л., Калачева Т.П., Каложина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(4): 264–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280>
23. Nakanishi G., Pita-Oliveira M., Bertagnolli L.S., Torres-Loureiro S., Scudeler M.M., Cirino H.S. et al. Worldwide Systematic Review of *GSTM1* and *GSTT1* Null Genotypes by Continent, Ethnicity, and Therapeutic Area. *OMICS*. 2022; 26(10): 528–41. <https://doi.org/10.1089/omi.2022.0090>
24. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычковская Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков. *Информационный вестник ВОГиС*. 2006; 10(1): 97–105.
25. Martin N.J., Collier A.C., Bowen L.D., Pritsos K.L., Goodrich G.G., Arger K. et al. Polymorphisms in the *NQO1*, *GSTT* and *GSTM* genes are associated with coronary heart disease and biomarkers of oxidative stress. *Mutat Res*. 2009; 674(1–2): 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.009>
26. Song J., An Z., Zhu J., Li J., Qu R., Tian G. et al. Subclinical cardiovascular outcomes of acute exposure to fine particulate matter and its constituents: A glutathione S-transferase polymorphism-based longitudinal study. *Sci Total Environ*. 2022; 846: 157469. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157469>
27. Stephens J.W., Bain S.C., Humphries S.E. Gene-environment interaction and oxidative stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2008; 200(2): 229–38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.003>
28. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022; 21(2): 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15>
29. Невзорова В.А., Панченко Е.А., Исаева М.П. Делеционный полиморфизм генов глутатионтрансфераз *T1* и *M1* у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(3): 47–52. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-47-52>
30. Marinho C., Alho I., Arduíno D., Falcão L.M., Brás-Nogueira J., Bicho M. *GST M1/T1* and *MTHFR* polymorphisms as risk factors for hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 353(2): 344–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.019>

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. Clinical recommendations. Occupational intoxication with fluorine compounds (project). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 1: 48–63 (in Russian).
3. Shayakhmetov S.F., Rukavishnikov V.S., Lisetskaya L.G., Merinov A.V. Characteristics of generated aerosol suspensions-complexes at traditional and modernized aluminum electrolysis technologies. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62(7): 452–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-452-458> (in Russian).
4. Shayakhmetov S.F., Merinov A.V., Lisetskaya L.G., Meshchakova N.M. Biomonitoring of the content of fluorine in workers in the modern aluminum manufacture. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(10): 1062–7 (in Russian).

5. Wang J., Yang J., Cheng X., Xiao R., Zhao Y., Xu H. et al. Calcium Alleviates Fluoride-Induced Bone Damage by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Dysfunction. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(39): 10832–43. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04295>
6. Mintel M.V., Zemlyanova M.A., Zhdanova-Zaplesvichko I.G. Some aspects of synergistic action of aluminum and fluorine on human body (literature review). *Ekologiya cheloveka.* 2018; 9: 12–7. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-12-17> (in Russian).
7. Zuo H., Chen L., Kong M., Qiu L., Lü P., Wu P. et al. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci.* 2018; 198: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.001>
8. Budkar L.N., Gurvich V.B., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Ilyina M.I., Shmonina O.G. et al. Prediction of Occupational Fluorosis in Aluminum Production Workers in View of Comorbidities. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO.* 2023; 31(1): 39–44. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-1-39-44> (in Russian).
9. Korotenko O.Yu., Filimonov E.S., Panev N.I. Changes in the left ventricle in workers with long work experience of the coal and aluminum industry. *Gigiena i sanitariya.* 2022; 101(7): 759–64. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-759-764> (in Russian).
10. 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. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.10.23> (in Russian).
11. 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).
12. Cicek E., Aydin G., Akdogan M., Okutan H. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum Exp Toxicol.* 2005; 24(2): 79–87. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht505oa>
13. Basha M.P., Sujitha N.S. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol Int.* 2011; 18(2): 99–104. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.84260>
14. Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Zhdanova N.N. Experimental study of the specificity of morphological changes development in internal organs with prolonged exposure to coal-rock dust and sodium fluoride to the body. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2022; 62(5): 285–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294> (in Russian).
15. Kozlov S.I., Nemchinova N.V., Fedotova D.A. Types of the main technogenic wastes of aluminum production on electrolyzers with baked anodes. *Molodezhnyy vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta.* 2022; 12(3): 668–73 (in Russian).
16. 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).
17. Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Gafarov N.I., Yadykina T.K., Panev N.I., Semenova E.A. Gene polymorphisms of the system of xenobiotic biotransformation and their combinations in patients with occupational fluoride intoxication. In: *Fundamental and applied research on the problems of hygiene, occupational medicine, human ecology: Materials of the 51st scientific and practical conference with international participation.* Novokuznetsk; 2016: 35–9.
18. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61(3): 154–66. <https://doi.org/10.1159/000028396>
19. Xie J., Yan X., Xu G., Tian X., Dong N., Feng J. et al. ITRAQ-based proteomics reveals the potential mechanism of fluoride-induced myocardial contraction function damage. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020; 197: 110605. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110605>
20. Zhetisheva R.A., Kovaleva M.A., Kamenikhina I.A., Kovalev L.I., Naumov V.G. The protein biomarkers search in atherosclerosis using proteomic technologies — as a promising area of science. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2020; 2: 12–9. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0002> (in Russian).
21. Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Abramov A.A., Lukash E.N. et al. The genetic susceptibility to atherosclerosis. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2018; 8(6): 407–17. <https://doi.org/10.20514/2226-67042018-8-6-407-417> (in Russian).
22. Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E. et al. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2018; 17(4): 264–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280> (in Russian).
23. Nakanishi G., Pita-Oliveira M., Bertagnolli L.S., Torres-Loureiro S., Scudeler M.M., Cirino H.S. et al. Worldwide Systematic Review of GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes by Continent, Ethnicity, and Therapeutic Area. *OMICS.* 2022; 26(10): 528–41. <https://doi.org/10.1089/omi.2022.0090>
24. Spitsyn V.A., Makarov S.V., Pai G.V., Bychkovskaya L.S. Polymorphism in human genes associated with biotransformation of xenobiotics. *Informatsionnyy vestnik VOGiS.* 2006; 10(1): 97–105 (in Russian).
25. Martin N.J., Collier A.C., Bowen L.D., Pritsos K.L., Goodrich G.G., Arger K. et al. Polymorphisms in the NQO1, GSTT and GSTM genes are associated with coronary heart disease and biomarkers of oxidative stress. *Mutat Res.* 2009; 674(1-2): 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.009>
26. Song J., An Z., Zhu J., Li J., Qu R., Tian G. et al. Subclinical cardiovascular outcomes of acute exposure to fine particulate matter and its constituents: A glutathione S-transferase polymorphism-based longitudinal study. *Sci Total Environ.* 2022; 846: 157469. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157469>
27. Stephens J.W., Bain S.C., Humphries S.E. Gene-environment interaction and oxidative stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2008; 200(2): 229–38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.003>
28. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2022; 21(2): 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15> (in Russian).
29. Nevzorova V.A., Panchenko E.A., Isaeva M.P. Deletional polymorphism of glutathione transferase T1 and M1 genes in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2014; 13(3): 47–52. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-47-52> (in Russian).
30. Marinho C., Alho I., Arduíno D., Falcão L.M., Brás-Nogueira J., Bicho M. GST M1/T1 and MTHFR polymorphisms as risk factors for hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 353(2): 344–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.019>