

EDN: <https://elibrary.ru/shdzfx>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-6-361-366>

УДК 613.6:502.3:616.097

Коллектив авторов, 2025

Зайцева Н.В., Старкова К.Г., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Легостаева Т.А., Казакова О.А.

Полиморфизм 894G>T гена eNOS (rs1799983) как маркер сосудистого гомеостаза работников предприятия цветной металлургии в условиях экспозиции редкоземельными элементами

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

Введение. Особенности воздействия вредных химических производственных факторов на васкуло-эндотелиальную регуляцию недостаточно изучены и определяют актуальность настоящего исследования по выявлению модифицирующих сосудистую регуляцию эффектов редкоземельных элементов (РЗЭ) с учётом немодифицируемых факторов риска, таких как полиморфные SNP-варианты кандидатных генов.**Цель исследования** — оценить особенности васкуло-эндотелиальных и регуляторных фенотипов у работников предприятия цветной металлургии, ассоциированных с полиморфизмом 894G>T гена эндотелиальной NO-синтазы eNOS (rs1799983) в условиях экспозиции РЗЭ.**Материалы и методы.** Обследовали работников титано-магниевого производства, группу наблюдения составили 36 человек, работающих в условиях экспозиции РЗЭ, в группу сравнения вошли 26 работников административного аппарата. Определение РЗЭ в биологических средах выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Содержание цитокинов исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.**Результаты.** Показаны повышенные уровни РЗЭ в крови работников группы наблюдения по содержанию гадолиния, гольмия, церия, диспрозия, тербия, лантана, неодима в 1,3–3,0 раза относительно значений в группе сравнения ($p=0,000–0,025$), которые были ассоциированы с дисбалансом цитокинового профиля и показателей обмена (липидный спектр). Установлена статистически значимая избыточная частота вариантного аллеля T гена eNOS (rs1799983) в группе наблюдения в 3,0 раза относительно показателей в группе сравнения ($p=0,001$), что для обладателей GT и TT генотипов было связано со снижением уровня eNOS в 1,2 раза, повышенной экспрессией MMP9 и IL-1beta ($p=0,026–0,045$) относительно значений носителей GG генотипов.**Ограничения исследования.** Настоящее исследование требует дополнительной верификации и продолжения изучения вследствие ограниченного объёма обследованной выборки.**Заключение.** Таким образом, установлены статистически значимые ассоциации повышенных уровней РЗЭ в крови работников группы наблюдения и частоты встречаемости полиморфных вариантов гена eNOS 894G>T (T аллель, TT и GT генотипы) с повышением экспрессии иммунорегуляторных медиаторов (цитокины) и достоверным снижением уровня эндотелиальной NO-синтазы, что создаёт повышенный риск сопряжённых с нокаутом кандидатного гена сосудистых нарушений (RR=2,99; 95% CI=1,42–6,30). Идентифицированные маркеры позволяют оптимизировать осуществление диагностических мероприятий для задач профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний в условиях экспозиции РЗЭ.**Этика.** Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и одобрено локальным Этическим комитетом (протокол № 15 от 14.03.2023 г.).**Ключевые слова:** эндотелиальные маркеры; ген eNOS; NO-синтаза; MMP9; цитокины; вредные производственные факторы; редкоземельные элементы**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Старкова К.Г., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Легостаева Т.А., Казакова О.А. Полиморфизм 894G>T гена eNOS (rs1799983) как маркер сосудистого гомеостаза работников предприятия цветной металлургии в условиях экспозиции редкоземельными элементами. *Мед. труда и пром. экол.* 2025; 65(6): 361–366. <https://elibrary.ru/shdzfx> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-6-361-366>**Для корреспонденции:** Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@fcrisk.ru**Участие авторов:**

Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Старкова К.Г. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста;

Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование;

Алексеев В.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Легостаева Т.А. — анализ данных, написание текста;

Казакова О.А. — анализ данных, написание текста.

Все авторы — одобрение окончательной версии статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Дата поступления: 21.05.2025 / Дата принятия к печати: 15.07.2025 / Дата публикации: 05.08.2025

Nina V. Zaitseva, Ksenia G. Starkova, Oleg V. Dolgikh, Vadim B. Alekseev, Tatyana A. Legostaeva, Olga A. Kazakova

Polymorphism 894G>T of the eNOS gene (rs1799983) as a marker of vascular homeostasis of non-ferrous metallurgy workers exposed to rare earth elements

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya St, Perm, 614045

Introduction. The specific effects of harmful chemical production factors on vascular-endothelial regulation have not been sufficiently studied and determine the relevance of this study to identify the effects of rare-earth elements modifying vascular regulation, taking into account unmodifiable risk factors such as polymorphic SNP variants of candidate genes.

The study aims to evaluate the features of vascular-endothelial and regulatory phenotypes in non-ferrous metallurgy workers associated with the 894G>T polymorphism of the eNOS endothelial NO-synthase gene (rs1799983) under conditions of exposure to rare-earth elements.

Materials and methods. The authors examined employees of titanium-magnesium production, the observation group consisted of 36 people working under the conditions of exposure to rare-earth elements, the comparison group included 26 employees of the administrative office. The determination of rare-earth elements in biological media was performed by inductively coupled plasma mass spectrometry. Cytokine content was studied by solid-phase enzyme immunoassay. Genotyping was performed by polymerase chain reaction in real time.

Results. Elevated levels of rare-earth elements (REE) in the blood of workers in the monitoring group were shown in terms of gadolinium, holmium, cerium, dysprosium, terbium, lanthanum, and neodymium by 1.3–3.0 times relative to the values in the comparison group ($p=0.000–0.025$), which were associated with an imbalance in the cytokine profile and metabolic parameters (lipid spectrum). A statistically significant excess frequency of the T variant allele of the eNOS gene (rs1799983) in the observation group was found to be 3.0 times higher than in the comparison group ($p=0.001$), which for owners of GT and TT genotypes was associated with a 1.2-fold decrease in eNOS levels, increased expression of MMP9 and IL-1beta ($p=0.026–0.045$) regarding the values of GG genotype carriers.

Limitations. The present study requires additional verification and further study due to the limited size of the sample examined.

Conclusion. Thus, statistically significant associations of elevated REE levels in the blood of surveillance group workers and the frequency of polymorphic variants of the eNOS 894G>T gene (T allele, TT and GT genotypes) with increased expression of immunoregulatory mediators (cytokines) and a significant decrease in the level of endothelial NO synthase were established, which creates an increased risk associated with knockout of the candidate gene vascular disorders ($RR=2.99$; $95\%CI=1.42–6.30$). The identified markers will make it possible to optimize the implementation of diagnostic measures for the prevention of the development of cardiovascular diseases in conditions of exposure to REE.

Ethics. All the surveyed signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (revised 2013) and approved by the local Ethics Committee (Protocol No. 15 dated 03/14/2023).

Keywords: endothelial markers; eNOS gene; NO synthase; MMP9; cytokines; harmful production factors; rare earth elements

For citation: Zaitseva N.V., Starkova K.G., Dolgikh O.V., Alekseev V.B., Legostaeva T.A., Kazakova O.A. Polymorphism 894G>T of the eNOS gene (rs1799983) as a marker of vascular homeostasis of non-ferrous metallurgy workers exposed to rare earth elements. *Med. truda i prom. ekol.* 2025; 65(6): 361–366. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-6-361-366> <https://elibrary.ru/shdzfx> (in Russian)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Contributions:

Zaitseva N.V. — concept and design of research, editing;

Starkova K.G. — research concept and design, data analysis, text writing;

Dolgikh O.V. — research concept and design, data analysis, editing;

Alekseev V.B. — research concept and design, editing;

Legostaeva T.A. — data analysis, text writing;

Kazakova O.A. — data analysis, text writing.

All authors — are approving the final version of the article.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 21.05.2025 / Accepted: 15.07.2025 / Published: 05.08.2025

Введение. Особенности трудовой деятельности (тяжесть и напряжённость труда, физическое и химическое воздействие) могут выступать триггерными факторами в формировании сердечно-сосудистой патологии, являющейся ведущей причиной заболеваемости, ранней инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всём мире [1, 2]. Для металлургической отрасли воздействие производственных факторов также является существенным в аспекте развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Однако особенности эффектов редкоземельных элементов (РЗЭ) на регуляцию сердечно-сосудистой системы недостаточно изучены и нередко противоречивы [4]. Высокий уровень экспозиции РЗЭ может инициировать усиленный воспалительный ответ, поражение иммунных функций, окислительный стресс, развитие гипертензии, нарушение сердечной деятельности [5–7], что определяет необходимость проведения научных исследований по выявлению негативного воздействия, сопряжённого с экспозицией РЗЭ, с учётом немодифицируемых факторов риска, к которым относятся генетические особенности, такие как полиморфные SNP-варианты кандидатных генов.

Развитие атеросклероза, лежащего в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний, связано с дисфункцией эндотелия сосудов, опосредованной перекисным окис-

лением липидов, окислительным стрессом и сосудистым воспалением. Показано, что этиологически эндотелиальная дисфункция может опосредоваться снижением экспрессии фермента eNOS и биодоступности его продукта NO [8]. eNOS имеет важное значение для адаптивного ремоделирования сосудов и контролирует экспрессию генов, вовлечённых в атерогенез, а нокаут гена eNOS приводит к повышению кровяного давления [9].

Ген eNOS расположен на хромосоме 7q35-36, состоит из 26 экзонов и 25 интронов. Точечная мутация в 7 экзоне (rs1799983) гена eNOS с заменой гуанина на тимин (894G>T) приводит к образованию продукта, более чувствительного к внутриклеточному расщеплению со снижением активности функционального белка eNOS у носителей T аллеля [10]. Этот полиморфизм связывают с метаболическим синдромом, эссенциальной гипертензией и риском острого инфаркта миокарда [11].

Цель исследования — оценить особенности васкуло-эндотелиальных и регуляторных фенотипов у работников предприятия цветной металлургии, ассоциированных с полиморфизмом 894G>T гена эндотелиальной NO-синтазы eNOS (rs1799983) в условиях экспозиции РЗЭ.

Материалы и методы. Выполнено обследование 62 работников на предприятии цветной металлургии (титано-

магниевого производство), средний возраст $49,97 \pm 1,37$ лет, средний стаж $11,32 \pm 1,84$ года (45% мужчин и 55% женщин). В группу наблюдения вошли 36 человек, занятые в технологическом процессе переработки сырья и производстве продукции с использованием РЗЭ на рабочих местах слесаря-ремонтника, машиниста насосной установки, выбивщика титановой губки, печевого по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов, сортировщика, крановщика, электрогазосварщика, контролёра продукции цветной металлургии, условия труда которых соответствуют классу 3.1–3.3. Группу сравнения составили 26 специалистов административно-управленческого аппарата, рабочие места которых расположены вне условий воздействия вредных производственных факторов. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стажу.

Определение РЗЭ (тантала, ниобия и лантаноидов гадолиния, гольмия, диспрозия, европия, иттербия, лантана, лютеция, неодима, празеодима, самария, тербия, тулия, цербия, эрбия) в воздухе производственной среды металлургического предприятия и в крови обследованных работников выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent Technologies Inc., США). Исследования выполнены в отделе химико-аналитических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (заведующий д-р биол. наук Нурисламова Т.В.) Определение триглицеридов проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20 (ThermoFisher, Финляндия). Показатель липопротеинов очень низкой плотности рассчитывали по формуле ЛПОНП = Триглицериды(ммоль/дм³)/2,2. Содержание eNOS, матриксной металлопротеиназы MMP9, интерлейкинов IL-1beta, IL-6, фактора некроза опухолей TNFalpha

исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем (Вектор-Бест, Cloud-Clone Inc.) с оценкой результатов на анализаторе «Elx808IU» (BioTek, США).

Генетический анализ на определение полиморфизма 894G>T гена eNOS (rs1799983) выполняли с помощью наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США). Результаты генотипирования анализировали в онлайн-калькуляторе «Gen-Expert».

Статистическую обработку полученных данных проводили в пакете прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA), результаты представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей ($Me [Q1; Q3]$) или частоты (%). Сравнение выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Фишера (P), отношения шансов OR (odds ratio), относительного риска RR (relative risk) с расчётом 95% доверительного интервала (95% CI). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ качества воздуха производственной среды металлургического предприятия показал присутствие лантаноидов, ниобия и тантала, значения которых не превышали установленных ПДК и ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ). Наибольшие концентрации в пересчёте на оксиды определены для церия ($0,0080 \pm 0,0018$ мг/м³, ПДК_{м.р.}=5 мг/м³), неодима ($0,0024 \pm 0,00055$ мг/м³, ОБУВ=6 мг/м³) и лантана ($0,00392 \pm 0,00090$ мг/м³, ОБУВ=6 мг/м³). Результаты химико-аналитического исследования биологических сред (табл. 1) выявили повышенные уровни РЗЭ в крови обследованных работников группы наблюдения по содержанию гадолиния в 1,8 раза, гольмия и церия в 1,5 раза,

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная оценка содержания редкоземельных элементов в крови и индикаторных показателей васкуло-эндотелиального профиля работников предприятия цветной металлургии
Comparatively assessed blood levels of rare-earth elements and indicators of the vascular endothelial profile in workers employed at a non-ferrous metallurgical enterprise

Показатель / Indicator	Группа наблюдения / Observation group $Me [Q1; Q3]$	Группа сравнения / Reference group $Me [Q1; Q3]$	p
Гадолиний [кровь], мкг/дм ³ // Gadolinium [blood], µg/dm ³	0,0115 [0,0073; 0,0208]	0,0063 [0,0043; 0,0118]	0,025
Гольмий [кровь], мкг/дм ³ // Holmium [blood], µg/dm ³	0,0015 [0,001; 0,0023]	0,001 [0,0005; 0,001]	0,001
Диспрозий [кровь], мкг/дм ³ // Dysprosium [blood], µg/dm ³	0,0098 [0,007; 0,014]	0,0045 [0,0033; 0,0073]	<0,001
Лантан [кровь], мкг/дм ³ // Lanthanum [blood], µg/dm ³	0,0923 [0,0685; 0,1325]	0,070 [0,044; 0,092]	0,012
Неодим [кровь], мкг/дм ³ // Neodymium [blood], µg/dm ³	0,0658 [0,052; 0,0873]	0,0405 [0,036; 0,0625]	0,004
Тербий [кровь], мкг/дм ³ // Terbium [blood], µg/dm ³	0,0015 [0,001; 0,002]	0,0005 [0,0005; 0,001]	0,002
Церий [кровь], мкг/дм ³ // Cerium [blood], µg/dm ³	0,1105 [0,076; 0,1598]	0,0725 [0,0465; 0,095]	0,004
Триглицериды, ммоль/дм ³ // Triglycerides, mmol/dm ³	1,2 [0,9; 1,9]	1,0 [0,7; 1,3]	0,042
ЛПОНП, ммоль/дм ³ // Very low density lipoproteins, mmol/dm ³	0,57 [0,43; 0,89]	0,48 [0,32; 0,61]	0,044
eNOS, пг/см ³ // pg/cm ³	52,0 [48,5; 58,9]	58,8 [52,0; 62,4]	0,039
MMP9, нг/см ³ // ng/cm ³	80,3 [74,3; 90,36]	70,69 [67,3; 81,65]	0,039
IL-1beta, пг/см ³ // pg/cm ³	2,88 [2,03; 3,31]	1,45 [1,15; 2,16]	0,001
IL-6, пг/см ³ // pg/cm ³	3,39 [2,37; 4,65]	1,93 [1,26; 2,84]	0,028
TNFalpha, пг/см ³ // pg/cm ³	2,38 [1,51; 3,19]	0,90 [0,36; 1,54]	0,001

Примечание: p – уровень значимости межгрупповых различий по U-критерию Манна–Уитни.

Note: p is intergroup differences per the Mann–Whitney test.

диспрозия в 2,2 раза, тербия в 3,0 раза, лантана в 1,3 раза, неодима в 1,6 раза относительно значений в группе сравнения ($p=0,000-0,025$).

Отмечены функциональные сдвиги маркеров сосудистого гомеостаза у работников группы наблюдения с повышением содержания триглицеридов ($p=0,042$) и ЛПОНП ($p=0,044$) у 47,2% исследованных проб, в среднем в 1,2 раза относительно группы сравнения. Уровень *eNOS* в группе наблюдения был снижен в 22,2% случаев при одновременном возрастании концентрации ММР9 по сравнению со средними показателями группы сравнения у 41,7% обследованных ($p=0,039$). Провоспалительный цитокиновый профиль отличался статистически значимо повышенной экспрессией медиаторов относительно показателей группы сравнения: IL-1beta в 2,0 раза ($p=0,001$), IL-6 в 1,8 раза ($p=0,028$), TNFalfa в 2,6 раза ($p=0,001$).

Анализ генетического профиля работников (табл. 2) показал возрастание частоты вариантного аллеля T гена *eNOS* (rs1799983) в группе наблюдения в 3,0 раза относительно показателей сравнения ($p=0,001$), при этом носительство генотипов, ассоциированных с полиморфным аллелем T, может рассматривать в качестве маркера чувствительности патологии сердечно-сосудистой системы, ассоциированной с фенотипами гена *eNOS* (rs1799983) ($OR=4,27$; 95% $CI=1,43-12,76$). Вероятность развития неблагоприятных сценариев для здоровья работников в условиях профессионального контакта с РЗЭ у носителей аллеля T варианта 894G>T гена *eNOS* повышается в 3,0 раза ($RR=2,99$; 95% $CI=1,42-6,30$).

Исследование показало связь вариантного аллеля T гена *eNOS* (rs1799983) в группе наблюдения у обладателей GT и TT генотипов со снижением (в 1,2 раза, $p=0,026$) уровня эндотелиального маркера *eNOS* относительно значений фенотипа в группе носителей GG генотипов (табл. 3). Повышение содержания ММР9 было отмечено у 63,6% обследованных носителей T аллеля гена *eNOS* относительно показателей в группе наблюдения с GG генотипом кандидатного гена, а уровень IL-1beta возрастал в 1,3 раза ($p=0,036-0,045$).

Обсуждение. Настоящее исследование подтверждает установленные ранее зарубежными и отечественными авторами тенденции к снижению контроллинга васкуло-эндотелиального потенциала нокаутированным геном *eNOS* (rs1799983), что формирует патологические фенотипы иммунорегуляции, обменных процессов в условиях повышенной биоэкспозиции РЗЭ, модулирующих сосудистый гомеостаз работников предприятия цветной металлургии. Механизм токсических эффектов РЗЭ реализуется через активацию окислительного стресса и индукцию метаболических нарушений и воспалительных реакций, что может приводить к повреждению эндотелиальных клеток и развитию атеросклероза [12, 13]. Кроме того, отмечена способность лантаноидов подавлять индуцированную липополисахаридами сверхэкспрессию NOS как на уровне мРНК, так и белкового продукта и снижать продукцию оксида азота (NO) [14].

Лантаноиды запускают каскад реакций, связанных с перекисным окислением липидов, снижением общей

Таблица 2 / Table 2

Особенности полиморфизма 894G>T гена *eNOS* у работников предприятия цветной металлургии
Peculiarities of the 894G>T polymorphism of the *eNOS* gene in the examined workers of a metallurgical enterprise

Генотип, аллель / Genotype, allele	Группа наблюдения / Observation group, %	Группа сравнения / Reference group, %	OR (95% CI)	P
GG	38,9	73,1	0,23 (0,08–0,70)	0,010
GT	41,7	26,9	1,94 (0,65–5,77)	0,287
TT	19,4	0,0	13,47 (0,73–247,46)	0,035
GT+TT	61,1	26,9	4,27 (1,43–12,76)	0,010
G	59,7	86,5	0,23 (0,09–0,58)	0,001
T	40,3	13,5	4,34 (1,72–10,94)	0,001
	RR (95% CI)=2,99 (1,42–6,30)			
p ^{HWE}	0,63	0,81	—	

Примечание: P — точный критерий Фишера; OR — отношение шансов; RR — относительный риск; CI — доверительный интервал; HWE — равновесие Харди-Вайнберга.

Note: P is the Fischer's exact test; OR is odds ratio; RR is relative risk; CI is confidence interval; HWE is the Hardy-Weinberg equilibrium.

Таблица 3 / Table 3

Особенности иммунорегуляторного и васкуло-эндотелиального фенотипов работников группы наблюдения, ассоциированные с генотипами полиморфизма 894G>T гена *eNOS*
Features of immunoregulatory and vascular endothelial phenotypes of the workers in the observation group associated with the genotypes of the 894G>T *eNOS* polymorphism

Показатель / Indicator	GG Me [Q1; Q3]	GT+TT Me [Q1; Q3]	p
<i>eNOS</i> , пг/см ³ // pg/cm ³	58,9 [52,0; 62,4]	48,5 [45,1; 55,5]	0,026
ММР9, нг/см ³ // ng/cm ³	77,15 [73,72; 80,37]	85,02 [76,4; 99,91]	0,045
IL-1beta, пг/см ³ // pg/cm ³	2,37 [1,78; 2,63]	3,05 [2,54; 3,48]	0,036
IL-6, пг/см ³ // pg/cm ³	3,63 [2,05; 4,65]	2,92 [2,37; 4,65]	0,985
TNFalfa, пг/см ³ // pg/cm ³	1,81 [1,45; 3,19]	2,77 [1,87; 3,19]	0,340

Примечание: p — уровень значимости различий по U-критерию Манна-Уитни.

Note: p is intergroup differences per the Mann-Whitney test.

антиоксидантной активности и ингибируют экспрессию генов, связанных с детоксикацией металлов, регуляцией метаболизма и антиоксидантной защитой [15]. Воздействие РЗЭ приводит к повышению внутриклеточных уровней активных форм кислорода и вызывает увеличение экспрессии транскрипционного фактора Nrf2 с индукцией сосудистого повреждения при повышении желатиназной активности и ир-регуляции экспрессии MMP9. Кроме того, содержащие РЗЭ частицы могут прямо или косвенно активировать сигнальный путь NF- κ B, способствуя синтезу и высвобождению провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1), усилению иммунной цитотоксичности и индуцировать воспаление [16, 17].

Результаты нашего исследования указывают на ассоциации полиморфизма 894G>T гена eNOS со снижением уровня эндотелиальной NO-синтазы при повышении MMP9 и провоспалительных медиаторов, что на фоне нарушения липидного профиля может способствовать реализации механизма сосудистых нарушений у работников в условиях экспозиции РЗЭ. Известно, что экспрессия eNOS может снижать уровень MMP9, которая является строгим предиктором нестабильности атеросклеротических бляшек, через модуляцию регуляторных факторов, причём снижение активности MMP9 может существенно ослаблять процессы атерогенеза [18]. NO оказывает отрицательное влияние на экспрессию провоспалительных цитокинов, играя важную роль в регуляции системного

воспалительного статуса, а провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1), в свою очередь, участвуют в ранних поражениях атеросклероза, ограничивая экспрессию и биодоступность eNOS и обостряя апоптоз эндотелиальных клеток [19]. Гиперлипидемия и перекисное окисление липидов также провоцируют атеросклеротические процессы через снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и торможение образования NO путём модификации экспрессии eNOS мРНК окисленными ЛПНП, увеличения скорости его инактивации и изменения передачи сигналов на мембранном уровне [20].

Заключение. Таким образом, у работников предприятия цветной металлургии выявлен дисбаланс иммунорегуляторных и васкуло-эндотелиальных фенотипов: MMP9, IL-1 β , IL-6, TNF α , параметры липидного спектра, снижение уровня эндотелиальной NO-синтазы, сопряжённых с повышенной частотой встречаемости полиморфного аллеля T гена eNOS (894G>T), что формирует повышенный риск развития ассоциированных с нокаутом кандидатного гена сосудистых нарушений (RR=2,99; 95% CI=1,42–6,30) в условиях экспозиции РЗЭ. Выполненная оценка позволяет рассматривать изученные показатели в качестве перспективных маркеров развития производственно-обусловленных заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертония, атеросклероз) для повышения эффективности профилактики и мониторинга формирования ранних нарушений здоровья работников в условиях экспозиции РЗЭ.

Список литературы (пп. 1, 4–20 см. References)

- Третьяков С.В., Шилов С.Н., Попова А.А. Общие закономерности в реакциях сердечно-сосудистой системы на воздействие профессиональных факторов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; 7(133). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.133.45>

- Воробьева А.А., Власова Е.М., Лешкова И.В., Горбушина О.Ю., Устинова О.Ю. Влияние производственной среды на здоровье работников титаномагниевого производства. *Санитарный врач*. 2022; 11: 840–853. <https://doi.org/10.33920/med-08-2211-05>

References

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. <https://clck.ru/3N96Pn>
- Tretyakov S.V., Shilov S.N., Popova A.A. General patterns in the response of the cardiovascular system to occupational factors. *International Research Journal*. 2023; 7(133). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.133.45> (in Russian).
- Vorobieva A.A., Vlasova E.M., Leshkova I.V., Gorbushina O.Yu., Ustinova O.Yu. Impact of the industrial environment on the health of workers in titanium and magnesium production. *Sanitarnyj Vrach*. 2022; 11: 840–853. <https://doi.org/10.33920/med-08-2211-05> (in Russian).
- Zhong Q., Cao M., Gu Y., Fang Y., Zhong T., Xie J., et al. Hypertension risk is associated with elevated concentrations of rare earth elements in serum. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2022; 74: 127084. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127084>
- Gwenzi W., Mangori L., Danha C., Chaukura N., Dunjana N., Sanganyado E. Sources, behavior, and environmental and human health risks of high-technology rare earth elements as emerging contaminants. *Sci. Total Environ.* 2018; 636: 299–313. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.235>
- Pagano G., Thomas P.J., Di Nunzio A., Trifuoggi M. Human exposures to rare earth elements: present knowledge and research prospects. *Environ. Res.* 2019; 171: 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.004>
- Pang Y., Jiang J., Li K., Yan L., Feng Y., Wang J., et al. Effects of rare earth elements on blood pressure and their exposure biomarkers: evidence from animal experiments. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(18): 9836. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189836>

- Janaszak-Jasiecka A., Płoska A., Wierońska J.M., Dobrucki L.W., Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2023; 28(1): 21. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>
- Tran N., Garcia T., Aniq M., Ali S., Ally A., Nauli S.M. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the cardiovascular system: in physiology and in disease states. *Am. J. Biomed. Sci. Res.* 2022; 15(2): 153–177. <https://clck.ru/3N96Zj>
- Shi J., Liu S., Guo Y., Liu S., Xu J., Pan L., et al. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021; 21(1): 385. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02192-2>
- Fattakhov N.S., Skuratovskaya D.A., Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Zatolokin P.A., Mironyuk N.I., et al. Association of Glu298Asp polymorphism of endothelial NO synthase gene with metabolic syndrome development: a pilot study. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162(5): 615–618. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3670-9>
- Yin X., Martineau C., Demers I., Basiliko N., Fenton N.J. The potential environmental risks associated with the development of rare earth element production in Canada. *Environ. Rev.* 2021; 29(3): 354–377. <https://doi.org/10.1139/er-2020-0115>
- Brouziotis A.A., Giarra A., Libralato G., Pagano G., Guida M., Trifuoggi M. Toxicity of rare earth elements: An overview on human health impact. *Front. Environ. Sci.* 2022; 10: 948041. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.948041>

14. Rim K.T., Koo K.H., Park J.S. Toxicological evaluations of rare earths and their health impacts to workers: a literature review. *Saf. Health Work.* 2013; 4(1): 12–26. <https://doi.org/10.5491/SHAW.2013.4.1.12>
15. Pagano G., Guida M., Tommasi F., Oral R. Health effects and toxicity mechanisms of rare earth elements — Knowledge gaps and research prospects. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2015; 115: 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.jecoen.2015.01.030>
16. Wang W., Yang Y., Wang D., Huang, L. Toxic effects of rare earth elements on human health: a review. *Toxics.* 2024; 12: 317. <https://doi.org/10.3390/toxics12050317>
17. Zhang L., Sun J., Yan L., Li S., Wang W., Wu L., et al. Potential significance of Nrf2-ROS-MMP-9 axis in blood cerebrospinal fluid barrier dysfunction induced by lanthanum chloride. *Research Square.* 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1706111/v1>
18. Ramírez-Carracedo R., Hernández I., Moreno-Gómez-Toledano R., Díez-Mata J., Tesoro L., González-Cucharero C., et al. NOS3 prevents MMP-9, and MMP-13 induced extracellular matrix proteolytic degradation through specific microRNA-targeted expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in hypertension-related atherosclerosis. *J. Hypertens.* 2024; 42(4): 685–693. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003679>
19. Steyers C.M. 3rd, Miller F.J. Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. 15(7): 11324–49. <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
20. Chen J.Y., Ye Z.X., Wang X.F., Chang J., Yang M.W., Zhong H.H., et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 97: 423–428. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.122>

Сведения об авторах:

- | | |
|------------------------------|--|
| Зайцева Нина Владимировна | научный руководитель, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.
E-mail: znv@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0003-2356-1145 |
| Старкова Ксения Геннадьевна | зав. лабораторией иммунологии и аллергологии, канд. биол. наук.
E-mail: skg@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0002-5162-9234 |
| Долгих Олег Владимирович | зав. отделом иммунобиологических методов диагностики, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: oleg@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0003-4860-3145 |
| Алексеев Вадим Борисович | директор, д-р мед. наук.
E-mail: root@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0001-5850-7232 |
| Легостаева Татьяна Андреевна | врач клинической лабораторной диагностики.
E-mail: ms.legota@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-1368-9703 |
| Казакова Ольга Алексеевна | зав. лабораторией иммуногенетики, канд. биол. наук.
E-mail: chakina2011@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0114-3930 |

About the authors:

- | | |
|-----------------------|---|
| Nina V. Zaitseva | Scientific Adviser, Dr. of Sci. (Med.), Professor; Academician of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: znv@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0003-2356-1145 |
| Ksenia G. Starkova | Head of the Laboratory of Immunology and Allergology, Cand. of Sci. (Biol.)
E-mail: skg@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0002-5162-9234 |
| Oleg V. Dolgikh | Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Dr. of Sci. (Med.), Professor.
E-mail: oleg@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0003-4860-3145 |
| Vadim B. Alekseev | Director, Dr. of Sci. (Med.)
E-mail: root@fcrisk.ru
https://orcid.org/0000-0001-5850-7232 |
| Tatyana A. Legostaeva | Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics.
E-mail: ms.legota@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-1368-9703 |
| Olga A. Kazakova | Head of the Laboratory of Immunogenetics, Cand. of Sci. (Biol.)
E-mail: chakina2011@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0114-3930 |