

Читать
онлайн
Read
onlineЯдыкина Т.К.¹, Коротенко О.Ю.¹, Казицкая А.С.^{1,2}, Семенова Е.А.¹, Жукова А.Г.^{1,2}

Ассоциации вариабельного сайта *rs2010963* гена *VEGF-A* с мультифокальным атеросклерозом у работников алюминиевой промышленности с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Алюминиевая промышленность занимает лидирующую позицию среди отраслей цветной металлургии по выявлению у работников соматической патологии, протекающей на фоне хронической фтористой интоксикации. Длительное воздействие фторидов на организм оказывает кардиовасотоксическое действие, приводит к структурно-функциональным нарушениям миокарда и развитию коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Это диктует необходимость риск-ориентированного подхода к её диагностике, в том числе основанной на молекулярно-генетическом анализе, для своевременного определения групп риска развития атеросклероза и разработки превентивных мер, направленных на сохранение здоровья и поддержание трудового долголетия исследуемой профессиональной когорты.

Материалы и методы. Обследованы 97 металлургов, работающих на предприятии по производству алюминия, с ранее установленным диагнозом хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора. Группу сравнения составили 33 работника этого предприятия без установленной профессиональной патологии. Всем респондентам было проведено ультразвуковое исследование магистральных артерий. Генотипирование полиморфного локуса *rs2010963* гена *VEGF-A* осуществлено в 96-луночном формате посредством технологии TaqMan (аллель-специфичная PCR в реальном времени).

Результаты. Определена ассоциативная связь генотипа G/G *VEGF-A* у металлургов с риском развития хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора и гетерозиготного генотипа G/C у лиц с мультифокальным атеросклерозом. Высокий уровень прогностической ценности полиморфизма -634 G/C (*rs2010963*) гена *VEGF-A* позволяет считать его маркером риска развития атеросклероза у работников, подверженных длительному воздействию на организм фтористых соединений.

Ограничения исследования. Исследование ограничено числом высокостажированных работников, проходящих периодический медицинский осмотр и получающих стационарное лечение в Научно-исследовательском институте комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Заключение. Рекомендуется проведение скринингового молекулярно-генетического анализа в условиях клинического стационара для своевременной оценки прогностической значимости маркеров риска развития атеросклероза и его осложнений у работников основных профессий на предприятии по производству алюминия.

Ключевые слова: алюминиевая промышленность; атеросклероз; факторы риска; генетический полиморфизм; *VEGF-A*

Соблюдение этических стандартов. Обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, соответствующем требованиям биоэтического комитета НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. Исследования проведены согласно требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и в соответствии с «Правилами надлежащей клинической практики», утверждёнными приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н.

Для цитирования: Ядыкина Т.К., Коротенко О.Ю., Казицкая А.С., Семенова Е.А., Жукова А.Г. Ассоциации вариабельного сайта *rs2010963* гена *VEGF-A* с мультифокальным атеросклерозом у работников алюминиевой промышленности с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(4): 333–341. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-333-341> <https://elibrary.ru/wxjseg>

Для корреспонденции: Ядыкина Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Участие авторов: Ядыкина Т.К. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, проведение молекулярно-генетических исследований, статистический анализ, написание текста; Коротенко О.Ю. – ультразвуковая диагностика, анализ литературы; Казицкая А.С. – сбор материала, проведение молекулярно-генетических исследований; Семенова Е.А. – сбор клинического материала; Жукова А.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 15.12.2023 / Поступила после доработки: 15.01.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликована: 08.05.2024

Tatyana K. Yadykina¹, Olga Yu. Korotenko¹, Anastasiya S. Kazitskaya^{1,2}, Elena A. Semenova¹, Anna G. Zhukova^{1,2}

Associations of the variable site rs2010963 of the VEGF-A gene with multifocal atherosclerosis in aluminum industry workers with chronic occupational intoxication with fluoride compounds

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russian Federation;

²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the FSBEI HE "Kemerovo State University", Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The aluminum industry occupies a leading position among non-ferrous metallurgy industries in revealing somatic pathologies in workers that occur against the background of chronic fluoride intoxication. Long-term exposure to fluorides on the body has a cardiovastotoxic effect, leads to structural and functional disorders of the myocardium and the development of comorbid cardiovascular pathology. This dictates the need for a risk-oriented approach to its diagnosis, including one based on molecular genetic analysis, for the timely identification of risk groups for the development of atherosclerosis and the elaboration of preventive measures aimed at preserving the health and maintaining working longevity of the studied occupational cohort.

Materials and methods. There were examined ninety seven metallurgists with a previously proven diagnosis of chronic occupational intoxication with fluoride compounds, engaged in aluminum production. The comparison group consisted of 33 workers of this enterprise without a proven occupational disease. All respondents underwent ultrasound investigation of the main arteries. Genotyping of the rs2010963 polymorphic locus of the VEGF-A gene was carried out in a 96-well format using TaqMan technology (allele-specific real-time PCR).

Results. The associative connection of the G/G VEGF-A genotype is determined in metallurgists with the risk of developing chronic occupational intoxication with fluoride compounds and heterozygous G/C genotype in subjects with multifocal atherosclerosis. The high level of predictive value of the polymorphism -634 G/C (rs2010963) of the VEGF-A gene allows considering it a marker of the risk for the developing atherosclerosis in workers exposed to long-term impact to fluoride compounds on the body.

Limitations. The study was limited to the number of long-term work experienced subjects undergoing periodic medical examinations and undergoing inpatient treatment at the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases.

Conclusion. It is recommended to conduct a screening molecular and genetic analysis in a clinical hospital setting for timely assessment of the prognostic significance of risk markers for the development of atherosclerosis and its complications in workers of basic occupations engaged in aluminum production.

Keywords: aluminum industry; atherosclerosis; risk factors; genetic polymorphism; VEGF-A

Compliance with ethical standards. All subjects signed an informed consent to participate in a study that meets the requirements of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, executed in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" as amended 2013 and the "Rules of Proper Clinical Practice" approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 No. 200n.

For citation: Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Kazitskaya A.S., Semenova E.A., Zhukova A.G. Associations of the variable site rs2010963 of the VEGF-A gene with multifocal atherosclerosis in aluminum industry workers with chronic occupational intoxication with fluoride compounds. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(4): 333–341. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-333-341> <https://elibrary.ru/wxjseg> (In Russ.)

For correspondence: Tatyana K. Yadykina, MD, Ph.D., leading researcher of the Laboratory of Molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Contribution: Yadykina T.K. – the concept and design of the study, collection and processing of material, conducting molecular and genetic studies, statistical analysis, writing text; Korotenko O.Yu. – ultrasound diagnostics, literature analysis; Kazitskaya A.S. – collection of material, conducting molecular and genetic studies; Semenova E.A. – collection of clinical material; Zhukova A.G. – the concept and design of the study, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: December 15, 2023 / Revised: January 15, 2024 / Accepted: April 9, 2024 / Published: May 8, 2024

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК), в патогенезе которых ведущую роль играет атеросклероз, остаются основной причиной инвалидизации и смертности во всём мире [1]. Кемеровская область занимает первое ранговое место в Сибирском федеральном округе по числу случаев выявления БСК. Длительное бессимптомное течение атеросклеротического процесса в крупных магистральных артериях манифестирует значимыми сердечно-сосудистыми катастрофами [2].

Металлургическая промышленность Кузбасса – одна из ведущих отраслей региона. Вредные условия труда на рабочих местах лиц, занятых на производстве алюминия, провоцируют развитие не только профессиональной, но и производственно обусловленной патологии [3, 4]. В ранговой структуре соматических нозологий преобладают БСК, коррелирующие со стажем и возрастом, протекающие на фоне хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора (ХПИСФ) [5, 6].

Длительное воздействие на организм работников основных профессий алюминиевой промышленности вредных факторов производственной среды может усиливать развитие вазотоксических расстройств, инициировать развитие патологий сердца и сосудов [7]. Фтор – высокоактивный окислитель, патогенетический механизм его цитотоксического действия обусловлен чрезмерной активацией перекисного окисления липидов [8]. Хроническая фтористая интоксикация (ХФИ) оказывает повреждающее воздействие не только на костную ткань, но и на эндотелий сосудистой стенки, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклеротическому поражению сосудов, связанному также с нарушением транскрипции и трансляции, белкового метаболизма, баланса ангиогенных факторов и повышенной кальцификацией артерий [9, 10].

Показано, что развитие атеросклероза у работников с ХПИСФ зависит от индивидуальных особенностей организма [11, 12]. Их качественная оценка наряду с анализом нарушений параметров липидного обмена вносит неоспоримый вклад в изучение риска развития БСК. Анализ дан-

ных молекулярно-генетического тестирования — основа предиктивной персонализированной медицины. Сочетание нескольких генетических маркёров, либо изолированных маркёров со слабо выраженным патологическим эффектом, задействованных в одном метаболическом пути, может приводить к нарушению физиологической активности сердца и сосудов, что было продемонстрировано при анализе полигенных форм гиперлипидемий, выявлении факторов риска развития атеросклероза [13].

Согласно мультифакториальной модели наследования широко распространенных нозологий, предполагающей участие большого числа генов с аддитивным эффектом, взаимодействующих с факторами среды, установлено, что атеросклероз является полигенной патологией с наследственной предрасположенностью и развивается у лиц с определённым генотипом. Выявление и распределение однонуклеотидных полиморфизмов SNP_s (Single Nucleotide Polymorphisms) в геноме человека как прямого следствия мутаций могут способствовать верификации степени выраженности патофизиологических процессов в организме, поскольку их распределение находится в соответствии с популяционно-генетическими моделями, сформированными в ходе эволюции [13, 14]. Это открывает возможность перехода к новым медицинским технологиям, основанным на персонализированном подходе к терапии, прогнозу и своевременной профилактике БСК для сохранения трудоспособного потенциала работников.

Генетическая гетерогенность популяции человека, определяемая полиморфизмом различных генов, обуславливает наличие индивидов, генетические особенности которых связаны с повышенной чувствительностью к воздействию факторов внешней среды. Актуальным направлением гигиены труда являются молекулярно-генетические исследования в области поиска маркёров риска развития профессиональных и производственно обусловленных нозологий, связанных с экспрессией фенотипических проявлений в гетеро- и гомозиготном состоянии мутантных генов. Различия в генных частотах гена *VEGF* по отношению к патологическим состояниям организма отражены в адаптивных изменениях гетерозиготности, которые могут усилить проявление негативного признака либо, наоборот, нейтрализовать его. Индивидуальный статус здоровья складывается из соотношения генетических и негенетических предрасположенностей к общим нозологиям в «относительный риск». Аллельный полиморфизм и результаты его изучения необходимо учитывать при формировании групп для своевременной профилактики и диагностики коморбидных состояний [12, 15].

При этом молекулярные механизмы, посредством которых средовые факторы потенцируют влияние генов на развитие атеросклероза в условиях хронической интоксикации, остаются недостаточно изученными [9, 16]. Открытие патогномичных причин формирования этой патологии позволит разработать своевременную диагностику и профилактику БСК для снижения смертности, что является одной из первостепенных задач современной медицины труда. Важно изучение полиморфизма гена *VEGF-A*, продукт которого связан с адекватной активацией фактора роста эндотелия сосудов, включая миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток эндотелия и исключая его апоптоз [17–21]. Повышенная экспрессия гена *VEGF-A* — полиморфизм *-G634C* — обусловлена аллельной специфичностью, способствует усиленной проницаемости сосудистой стенки, активизирует воспаление, нарушает баланс про- и ангиогенных факторов. Актуален поиск генотипов, ассоциированных с развитием атеросклероза при ХПИСФ.

Цель исследования — изучить распределение полиморфных вариантов гена *VEGF-A* (*rs2010963*) у металлургов с мультифокальным атеросклерозом на фоне хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора для своевременной оценки риска развития атеросклероза.

Материалы и методы

Для выявления частоты атеросклероза обследованы 97 работников алюминиевого производства (электролизники, анодчики, машинисты крана, монтажники на ремонте ванн, чистильщики) в возрасте $54,68 \pm 0,45$ года. Группа сравнения включала 33 человека, средний возраст которых составил $53,34 \pm 0,74$ года, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях, без установленного профессионального заболевания, но с отдельными признаками воздействия фтора на скелет. Критериями включения в группу сравнения были: возраст (40–55 лет), нормальные значения артериального давления (АД), добровольное согласие на участие в исследованиях. Критерии исключения в группе больных (ХПИСФ) и в группе сравнения: возраст старше 60 лет, хроническая почечная недостаточность и фтористый гепатоз, эндокринные нарушения, инфекционные болезни, энцефалопатии несосудистого генеза, злокачественные новообразования, неврологические расстройства, церебральные жалобы, сосудистые патологии в анамнезе, сахарный диабет (тип I, II), нарушение толерантности к глюкозе, алкоголизм. Средний стаж работы во вредных производственных условиях между группами не различался и составил $27,51 \pm 0,34$ года.

Состояние сосудистой стенки оценивали по результатам дуплексного сканирования сосудов верхних и нижних конечностей, брахиоцефальных, а также аорты на ультразвуковом сканере Vivid E9 (General Electric) с использованием линейного датчика при частоте 10 МГц по стандартной методике. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) измеряли в общей сонной артерии на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней её стенке в области максимального утолщения. Атеросклеротическую бляшку (АСБ) диагностировали при локальном увеличении ТИМ более чем на 1,5 мм. С помощью анкетирования выявляли наличие отягощённого семейного анамнеза по БСК.

Для молекулярно-генетического анализа у всех обследуемых произведён забор крови из кубитальной вены. Из крови, предварительно стабилизированной ЭДТА, методом фенол-хлороформной экстракции выделена геномная ДНК в концентрации 70–150 нг/мкл. Определение генотипов произведено методом Real-Time-PCR с применением конкурирующих *Taq-Man* зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК и детекцией продуктов амплификации на «ДТпрайм 4» («ДНК-технология», Москва) с применением реагентов ООО «СибДНК» (Новосибирск). Тест-система для определения полиморфизма *rs2010963 VEGF-A* разработана Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Статистический анализ полученных результатов рассчитан при помощи пакета Statistica версии 10.0. Ассоциация ХПИСФ с развитием атеросклероза, различия в распределении генотипов между группами, а также оценка соответствия распределения проведена при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Частоту аллелей фактора роста эндотелия сосудов *VEGF-A* рассчитывали по кодоминантному типу наследования. Соответствие фактического распределения полиморфных вариантов гена *VEGF-A* теоретически ожидаемому определено согласно закону Харди – Вайнберга.

Силу связи ассоциаций генотипов с патологией оценивали в значении показателей отношения шансов (OR). Границы доверительного интервала (CI 95%) изучены и для определения относительного риска (RR). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании по протоколу требований биоэтического комитета НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследова-

Таблица 1 / Table 1

Соответствие закону Hardy – Weinberg распределения генотипов полиморфизма *rs2010963* гена *VEGF-A* у работников алюминиевой промышленностиCompliance with the Hardy – Weinberg law of distribution of genotypes of the *rs2010963* polymorphism of the *VEGF-A* gene in aluminum industry workers

Ген Gene	Группа с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора / Group with chronic occupational intoxication with fluoride compounds <i>n</i> = 97						
	Генотип Genotype	Абсолютная частота / Absolute frequency		Ожидаемая частота / Expected frequency		χ^2	Частота аллеля Allele frequency
		<i>N</i>	Частота / Frequency	<i>n</i>	Частота / Frequency		
<i>VEGF-A</i>	GG	43	0.443299	40.27062	0.184987	1.4623	0.380154 (G)
	GC	39	0.402062	44.45876	0.670241	1.4623	0.619816 (C)
	CC	15	0.154639	12.27062	0.607102	1.4623	0.619816 (C)
	<i>Группа сравнения / Comparison group (n = 33)</i>						
	GG	7	0.212121	5.121212	0.689259	1.8765	0.393939 (G)
	GC	12	0.363636	15.75758	0.896037	1.8765	0.606061 (C)
	CC	14	0.424242	12.12121	0.291212	1.8765	0.606061 (C)

ний с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н.

Результаты

Ранее по результатам ультразвуковой доплерографии артерий нами была показана топографически различная степень распространённости атеросклеротического процесса у работников алюминиевого производства [5]. В связи с выявленным двукратным превышением относительного риска развития атеросклероза экстракраниальных артерий, кальцинированными АСБ с различной степенью стеноза и выраженным атеросклерозом в артериях нижних конечностей было принято решение о проведении молекулярно-генетического анализа с целью определения вероятного генетического риска развития атеросклероза в данной профессиональной когорте.

Оценена частота встречаемости *VEGF-A* в группе больных и в группе сравнения. В табл. 1 показано, что отклонений в распределении от теоретически ожидаемых частот получено не было, что свидетельствовало о соблюдении закона Харди – Вайнберга о равновесных популяциях и позволило проводить дальнейший генетический анализ.

В табл. 2 представлены результаты анализа ассоциаций полиморфных вариантов гена *VEGF-A* с риском развития ХПИСФ. Молекулярно-генетическое исследование

-G634C полиморфизма гена *VEGF-A* определило статистически значимые различия в распределении генотипов между группой с ХПИСФ и группой с отдельными признаками воздействия фтора на скелет (группа сравнения). Показано, что в группе больных шанс обнаружить гомозиготный генотип *G/G VEGF-A* (OR = 2,9576) был в три раза выше. Величина RR составила 1,27 ($p = 0,0183$), что говорит о связи данного генотипа с развитием ХПИСФ.

Распределение соответствующих генотипов в группе обследованных по типу наличия либо отсутствия атеросклероза в группе с ХПИСФ также соответствовало равновесию Харди – Вайнберга (табл. 3).

В исследовании выявлено статистически значимое генно-средовое взаимодействие, отражающее синергичное влияние ХПИСФ и SNPs на риск развития атеросклероза. Определено, что генотип *G/C SNP rs2010963 VEGF-A* выступает фактором риска развития мультифокального атеросклероза у работников производства алюминия. Шанс обнаружить генотип в группе лиц с ХПИСФ и сопутствующим мультифокальным атеросклерозом в 3,4 раза выше (OR = 3,4166; CI 95% 10,333; 1,112) по сравнению с группой лиц с ХПИСФ, но без атеросклероза ($\chi^2 = 5,0804$; $p = 0,0241$). Данные представлены в табл. 4.

Исследование показало, что риск развития мультифокального атеросклероза в группе больных ХПИСФ – обладателей генотипа *G/C* – в 1,3 раза выше, чем в группе без атеросклероза (RR = 1,26; CI 95% 1,548–1,029).

Таблица 2 / Table 2

Распределение генотипов локуса *rs2010963* гена *VEGF-A* в обследуемых группах
Distribution of genotypes of the *rs2010963* locus of the *VEGF-A* gene in the studied groups

SNP <i>VEGF-A</i>	Генотип Genotype	Группа обследованных лиц A group of the subjects examined		χ^2	<i>p</i> -value	Odds ratio, OR [CI 95%]	Risk ratio, RR [CI: 95%]
		Группа больных Group of patients <i>n</i> (%)	Группа сравнения Group comparisons <i>n</i> (%)				
<i>rs 2010963</i>	GG	43 (44.33)	7 (21.21)	5.5598	0.0183	2.9576 [7.4645; 1.1719]	1,2731 [1.5387; 1.0549]
	GC	39 (40.21)	12 (36.37)	5.5598	0.0183	2.9576 [7.4645; 1.1719]	1,2731 [1.5387; 1.0549]
	CC	15 (15.46)	14 (42.42)	5.5598	0.0183	2.9576 [7.4645; 1.1719]	1,2731 [1.5387; 1.0549]

Примечание. Здесь и в табл. 4: χ^2 , OR, RR – критерии различий распределений генотипов у работников с хронической фтористой интоксикацией (группа больных) и в группе сравнения. Различия значимы при $p < 0,05$.

Note: χ^2 , OR, RR – criteria for differences in the distribution of genotypes in workers with chronic fluoride intoxication (patient group) and in the comparison group. Differences are significant at $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Соответствие закону Hardy – Weinberg распределения генотипов полиморфизма *rs2010963* гена *VEGF-A* у работников алюминиевой промышленности с хронической фтористой интоксикацией, осложненной мультифокальным атеросклерозом
Compliance with the Hardy – Weinberg law of the distribution of genotypes of the *rs2010963* polymorphism of the *VEGF-A* gene in aluminum industry workers with chronic fluoride intoxication complicated by multifocal atherosclerosis

Ген Gen	Генотип Genotype	Абсолютная частота / Absolute frequency		Ожидаемая частота / Expected frequency		χ^2	Частота аллеля Allele frequency
		<i>n</i> = 77	Частота / Frequency	<i>n</i>	Частота / Frequency		
<i>VEGF-A</i>	GG	12	0.155844	13.71753	0.215047	0.6438	0.422078 (G), 0.577922 (C)
	GC	41	0.532468	37.56494	0.314114	0.6438	0.422078 (G), 0.577922 (C)
	CC	24	0.311688	25.71753	0.114705	0.6438	0.422078 (G), 0.577922 (C)

Таблица 4 / Table 4

Распределение частот генотипов локуса *rs2010963* гена *VEGF-A* у работников с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора, осложнённой мультифокальным атеросклерозом
Distribution of frequencies of genotypes of the *rs2010963* locus of the *VEGF-A* gene in workers with chronic occupational intoxication with fluoride compounds complicated by multifocal atherosclerosis

SNP <i>VEGF-A</i>	Генотип Genotype	Группа обследованных A group of the subjects examined		Статистическое различие Statistical difference			
		с атеросклерозом with atherosclerosis, %	без атеросклероза without atherosclerosis, %	Odds ratio, OR [CI 95%]	Risk ratio, RR [CI 95%]	χ^2	<i>p</i> -value
<i>rs 2010963</i>	GG	15.58	10	3.4166 [10.333; 1.129]	1.2631 [1.548; 1.029]	5.0804	0.0241
	GC	53.25	25	3.4166 [10.333; 1.129]	1.2631 [1.548; 1.029]	5.0804	0.0241
	CC	31.17	65	3.4166 [10.333; 1.129]	1.2631 [1.548; 1.029]	5.0804	0.0241

Обсуждение

Электролизная технология производства алюминия потенциально опасна для здоровья, так как условия труда работников основных профессий (электролизников, анодчиков, машинистов крана) характеризуются присутствием в воздухе рабочей зоны токсичных примесей, приоритетными в ряду которых выступают HF, NaF и CaF₂. Длительное их воздействие на организм приводит к развитию ХПИСФ. Патогенетические механизмы её развития изучены недостаточно, проявляются нарушением остеомалации, исходя из кальцийтропного эффекта фторидов на фоне дегенеративных изменений костных структур и устойчивых нарушений гомеостаза [10, 23, 24]. Высокая химическая активность фторид-иона оказывает токсическое воздействие на ферментные системы клетки и соединительнотканнные элементы, что усугубляет развитие общесоматических проявлений при экспозиции фторидами. В эксперименте показано, что ХФИ нарушает пластический и энергетический обмен, изменяет внутриклеточные механизмы регуляции [9].

БСК, в патогенезе большинства из которых основную роль играет атеросклероз, занимают первое ранговое место в структуре сопутствующей патологии у лиц, занятых в производстве алюминия. Ранее нами было показано, что частота встречаемости БСК у работников алюминиевой промышленности выше, чем у лиц, не занятых в данной отрасли [2, 11]. ХФИ приводит к развитию эндотелиальной дисфункции – пускового механизма атеросклеротического поражения [18]. Атеросклероз – комплексный мультифакторный патофизиологический процесс с неуклонно прогрессирующим системным хроническим воспалением, поражающим стенки сосудов, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы [14, 25]. При этом в развитии атеросклероза значима многокомпонентная роль взаимодействия генотипа и средовых влияний. Экспериментальными данными доказан запуск системной воспалительной реакции, приводящей к активации клеточного звена иммунитета и экспрессии провоспалительных цитокинов на фоне разнонаправленных патоморфологических изменений в печени и сердце со стазом сосудов клетками иммунной системы при хроническом фтористом воздействии [26]. В связи

с этим актуально определение вклада генетических структур, предопределяющих механизм прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне эндотелиоза с целью выявления ранних признаков его развития и определения групп риска. ХФИ приводит к замещению соединительной ткани в миокарде, повышенной кальцификации артерий и клапанов. Это обусловлено сдвигом фосфорно-кальциевого гомеостаза, опосредованным изменением электрофизиологических, механических свойств кардиомиоцитов, сосудистой стенки, и служит предиктором нарушенных стромально-паренхиматозных взаимодействий [7]. Клинико-экспериментальными исследованиями показано, что важным звеном патогенеза атеросклероза при ХПИСФ является накопление коллагена и гиперминерализация тканей в результате нарушения физиологии клеток и их микроокружения. На экспериментальной модели показано отложение солей Ca²⁺ в створках клапанов и в эндотелии, сферических частиц гидроксиапатита в аорте, а высокий уровень Ca²⁺, P³⁺ в крови ассоциирован с повреждением сосудистой стенки [10]. Кальций-фосфатные бионы интернализируются эндотелиальными клетками, вызывая их апоптоз и способствуя развитию клеточно-опосредованной кальцификации тканей [22, 27].

Достижения молекулярной генетики и фундаментальной клинической медицины открывают новые возможности определения ранних маркёров в диагностике сердечно-сосудистой патологии, в частности атеросклероза. Современные исследования свидетельствуют о необходимости реконструкции системы управления профессиональными рисками с помощью стратегии выявления факторов индивидуального риска в условиях длительного воздействия на организм производственных факторов [18, 28, 34]. Многочисленными исследованиями определён спектр значимых биохимических маркёров, участвующих в запуске и реализации процессов атеросклеротического поражения [5, 15, 29], однако сведения о гено-средовых взаимодействиях гена *VEGF-A* в условиях ХПИСФ отсутствуют.

Полученные результаты согласуются с данными о вкладе мутантного генотипа *G/C VEGF-A* в развитие повреждений сосудов микроциркуляторного русла и магистральных артерий, венозного тромбоза [31]. Показано, что однонуклеотидные полиморфизмы в системе эндотелиального сосудистого

фактора роста (*VEGF-A* – vascular endothelial growth factor) имеют значение в качестве прогностических биомаркёров у пациентов с ишемической болезнью сердца и выступают как индикаторы ангиогенного потенциала [21, 30, 32, 33]. При этом вклад *VEGF-A* в атерогенез, обусловленный факторами среды, неоднозначен и требует дальнейшего исследования. Устойчивое выявление генотипов, ответственных за высокую экспрессию *VEGF* в ходе атерогенеза, может быть причинным фактором развития воспаления и гипоксии в повреждённых тканях. Молекулы *VEGF* участвуют в активации ангиогенеза, противодействуют склерозу сосудистой стенки, что усиливает рост эндотелиальных клеток, предотвращает деструкцию эндотелия [33]. ХФИ инициирует свободно-радикальное окисление, приводит к повреждению эндотелия, усиленному синтезу одних и торможению других ангиогенных факторов, что обусловлено индивидуальным риском [9].

Распределение частот генотипов в группах больных ХПИСФ и в группе сравнения находилось в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга. Вероятно, распространённость гомозигот по аллелю *G*, отвечающему за сниженную экспрессию *VEGF-A*, определяла патологический характер течения ХПИСФ и неблагоприятный прогноз в мутантном гомозиготном состоянии, обусловленном инактивацией *VEGF* негативным влиянием среды в виде хронического воздействия фторидов на организм. Имеются похожие литературные данные, касающиеся аллельной специфичности дикого генотипа *G/G VEGF-A rs2010963*, подтверждающие развитие атеросклероза при пагубном воздействии на организм неблагоприятного экзогенного фактора – компонентов табачного дыма [34]. Установлено, что SNP *rs2010963* гена *VEGF-A* расположен в участке промотора, связанном с повышением транскрипционной активности гена *VEGF-A* и ассоциирован с химической модификацией гистоновых белков в магистральных артериях и миокарде [21, 34]. При этом аллели, ассоциированные с риском развития атеросклероза при ХПИСФ также, вероятно, обусловленного тем, что аллель *G SNP rs2010963 VEGF-A* формирует участки связывания для специфических факторов транскрипции, определяют нарастание либо дезорганизацию ангиогенеза. Выявление высокоактивного аллеля *C* свидетельствует о нарастании и усугублении атеросклеротического поражения у лиц-носителей генотипа высокой экспрессии *G/C VEGF-A*. Данные признаки могут выступать в качестве диагностических маркёров максимальной чувствительности и специфичности к развитию мультифокального атеросклероза у работников алюминиевой промышленности, что требует дальнейшего изучения. Триггерное влияние ХПИСФ на взаимосвязь *rs2010963 VEGF-A* с развитием профессиональной патологии и атеросклероза осуществляется посредством потенцирования негативного влияния фторидов на сосудистую стенку и эпигенетической модификации гистонов, находящихся в окружении ДНК, включая участки варибельности нуклеотидов, и тем самым усиливающих транскрипционную активность гена [9, 34].

Выявленные генотипы подчёркивают диагностическую значимость молекулярно-генетического анализа при ХПИСФ, осложнённого атеросклерозом, и согласуются с данными литературы. Показано, что изменение аллеля *-G634C* гена *VEGF-A* приводит к дезорганизации тканей венозной стенки [32]. Однако сведений о совместном влиянии факторов среды и полиморфизма *rs2010963 VEGF-A* на риск развития данных состояний в научной литературе недостаточно [21, 34]. Можно предположить, что реконструкция эндотелия при атеросклерозе является более специфичной у данной группы носителей. ХФИ выступает в качестве потенциального модулятора активности и (или) экспрессии эндотелиального сосудистого фактора, инициирующего химические модификации гистонов, распаковывая хроматин. Известно, что фториды вызывают усиление активности большинства транскрипционных факторов с последующей их инактивацией независимо от аллельной специфичности. Транс-активирующие гены-мишени регулируют ангиоген-

нез посредством влияния на экспрессию генов, контролирующих миграцию эндотелиальных клеток сосудов [9, 21]. В нашем исследовании показано, что лица с гомозиготным генотипом *G/G VEGF-A* по предковому аллелю *G* более чувствительны, чем гомозиготные носители *C/C VEGF-A*, к ХПИСФ, но не показывают её развития в группе сравнения. Имеются схожие данные, касающиеся оценки влияния полиморфных вариантов гена *VEGF* и факторов среды на работников производства титановых сплавов и лиц, подвергающихся влиянию табачного дыма [21, 34].

Таким образом, результаты генетического анализа SNP гена *VEGF-A rs2010963* при атеросклерозе у работников алюминиевой промышленности выявили преимущественные геномные нарушения в гене эндотелиального фактора роста по отношению к группе сравнения за счёт преимущественной распространённости мутантного гетерозиготного состояния, обуславливающего чрезмерно высокую активность гена *VEGF-A* и, как следствие, определяющего дестабилизацию сосудистой стенки. Рассмотренные полиморфные варианты гена *VEGF-A rs2010963* ассоциированы с риском развития атеросклероза посредством потенцирования негативного влияния химических факторов производственной среды (ХПИСФ) на формирование атеросклеротического процесса в различных сосудистых бассейнах. Дальнейшее изучение на увеличенной выборке клинических и молекулярно-генетических маркёров позволит проследить их взаимосвязь при уточнении механизмов патогенеза атеросклероза и его осложнений на фоне фтористой интоксикации. Это будет способствовать развитию принципиально новых методов лечения и диагностики сосудистых событий при ХПИСФ.

Ограничения исследования. Исследование ограничено числом высокостажированных обследованных, проходящих периодический медицинский осмотр и находящихся на стационарном лечении в Научно-исследовательском институте комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний.

Заключение

Показано, что патологические эффекты полиморфного варианта *rs2010963* гена *VEGF-A* на фенотипическом уровне реализуются в рамках производственной среды и ключевого фактора – хронической фтористой интоксикации. Наличие функционально значимого генетического полиморфизма *-G634C* в условиях длительной фтористой нагрузки снижает резистентность организма в целом, повышая вероятность развития болезней системы кровообращения. Значимое атеросклеротическое поражение магистральных артерий, выявленное у работников алюминиевого производства, связано с цитотоксическим влиянием фторидов на организм и определяется индивидуальным риском. Установлено, что среди обследованных с профессиональным заболеванием, осложнённым коморбидной сердечно-сосудистой патологией – мультифокальным атеросклерозом, по указанному полиморфизму преобладают гомо- и гетерозиготы по аллелю *G SNP rs2010963* гена *VEGF-A*. Данные о полиморфизме *rs2010963* гена *VEGF-A* могут быть рассмотрены как маркёры риска в предиктивной персонализированной медицине. В одном и том же гене, продукт которого участвует в продукции ангиогенных факторов роста сосудов, могут быть обнаружены мутации с высокой частотой встречаемости в популяции, приводящие к ослаблению его функции и значительным клиническим последствиям. Показано, что гетерозиготный генотип *G/C* полиморфизма *rs2010963 VEGF-A* повышает относительный индивидуальный риск развития мультифокального атеросклероза на фоне хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевой промышленности в 3,5 раза ($\chi^2 > 3,84; p < 0,05$), а трёхкратное преобладание мутантного генотипа *G/G VEGF-A* ($\chi^2 > 3,84; p < 0,05$) указывает на риск развития хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора, обусловленной уси-

лением цитотоксичности. Наличие аллеля *C* полиморфизма *-G634C VEGF-A* связано с потенциально повышенным уровнем *VEGF*. Данные маркёры являются рисковыми при определении характера фтористой интоксикации, осложнённой атеросклерозом нескольких сосудистых бассейнов. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие в геноме определённых вариаций *VEGF-A*, расположенных в регуляторных регионах промоторных участков гена, может отражать характер патогенетических механизмов развития хронической фтористой интоксикации, осложнённой атеросклерозом. Установленные ассоциации с предраспо-

ложенностью к данной патологии имеют умеренный фенотипический эффект, однако преобладание соответствующих генотипов в условиях длительной фтористой нагрузки указывает на значимую роль производственных факторов в формировании и прогрессировании заболевания.

Рекомендовано проведение скринингового УЗИ магистральных артерий и введение в стандарт обследования молекулярно-генетического анализа при периодическом медосмотре работников предприятий по производству алюминия для определения групп риска и своевременной профилактики атеросклероза в данной группе.

Литература

(п.п. 12, 17, 18, 22, 32, 33 см. References)

- Хамитова Р.Я., Лоскутов Д.В., Акрамова Э.Г. Сравнительный анализ взаимосвязей кардиологической заболеваемости взрослого населения и социально-экономических показателей в регионах России. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022; 68(3): 5. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-3-5> <https://elibrary.ru/bsxtxc>
- 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> <https://elibrary.ru/zbzdln>
- Гутор Е.М., Жидкова Е.А., Гуревич К.Г., Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Вострикова С.М. и др. Некоторые подходы и критерии оценки риска развития профессиональных заболеваний. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(2): 94–101. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-2-94-101> <https://elibrary.ru/xwqzct>
- 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://elibrary.ru/yphput>
- Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С., Панев Н.И., Уланова Е.В. Сравнительная оценка состояния магистральных артерий у работников основных профессий угольной и алюминиевой промышленности. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 658–63. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-658-663> <https://elibrary.ru/ceyqkx>
- Давыдова Е.В., Соколова Т.А., Сафронова Э.А. Роль токсических факторов производства в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Научный альманах*. 2016; (11–2): 354–9. <https://doi.org/10.17117/na.2016.11.02.354> <https://elibrary.ru/xigfyn>
- Мухамеджанов Р.Ш., Разумов В.В., Лукьянова М.В., Мандрова Р.Р., Задорожная М.П. О кардиопротекции фторидов у рабочих алюминиевого производства. В кн.: *Клинические аспекты профессиональной патологии*. Томск; 2002: 27–8. <https://elibrary.ru/uhezvz>
- Бейгель Е.А., Кудашева И.В., Маснабиева Л.Б. Состояние показателей липидного обмена и системы перекисного окисления – антиоксидантной защиты у работников производства алюминия с профессиональной бронхолегочной патологией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(9): 605–10. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-9-605-610> <https://elibrary.ru/fayswf>
- Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казичкая 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. <https://elibrary.ru/zgilyf>
- Бугаева М.С., Казичкая А.С., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н. Патогенез морфологических изменений органов и тканей при хронической фтористой интоксикации (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 700–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-700-705> <https://elibrary.ru/keyvzl>
- 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 кардиоваскулярной патологией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(8): 519–27. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527> <https://elibrary.ru/vfnqca>
- Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 19(10): 53–7. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-057> <https://elibrary.ru/stdmcp>
- Григорьева Н.Ю., Петрова М.О., Вилкова О.Е., Колосова К.С., Соловьева Д.В., Кузнецова Д.С. Молекулярно-генетические механизмы развития ишемической болезни сердца (обзор). *Медицинский альманах*. 2022; (3): 6–20. <https://elibrary.ru/ylulks>
- Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловай 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> <https://elibrary.ru/mjqssl>
- Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 3(1–2): 57–62. <https://elibrary.ru/espvpu>
- Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С., Мешерякова Т.И., Абрамов А.А., Лукаш Е.Н. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(6): 407–17. <https://doi.org/10.20514/2226-67042018-8-6-407-417> <https://elibrary.ru/yotcep>
- Максимов В.Н., Пархоменко О.М., Ложкина Н.Г., Гуражева А.А., Максимова С.В., Иванова А.А. Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*. 2022; 18(1): 6–13. <https://elibrary.ru/fivrvq>
- Солодилова М.А., Медведева М.В., Быканова М.А., Васильева О.В., Иванов В.П. Полиморфизм гена *VEGFA*, курение и ишемическая болезнь сердца: значимость генно-средовых взаимодействий для развития заболевания. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020; 6(3): 350–66. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-6> <https://elibrary.ru/rdyzmf>
- Шаяхметов С.Ф., Рукавишников В.С., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В. Характеристика образующихся аэрозольных взвесей – комплексов при традиционной и модернизированной технологиях электролиза алюминия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(7): 452–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-452-458> <https://elibrary.ru/fhqvra>
- Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Терешина Л.Г., Карпова Е.А. Диссоциация нарушений углеводного и липидного обмена у рабочих алюминиевого производства по данным медицинского осмотра. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 67–9. <https://elibrary.ru/tphjpp>
- Цибулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цибулькина В.Н., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. *Практическая медицина*. 2016; (4–2): 165–9. <https://elibrary.ru/wkbhff>
- Казичкая А.С., Михайлова Н.Н. Экспериментальное изучение особенностей раннего иммунного ответа организма на поступательную фтористую интоксикацию. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18(3): 187–91. <https://elibrary.ru/xdevuv>
- Шиникова Д.К., Матвеева В.Г., Маркова В.Е., Хрячкова О.Н., Индукаева Е.В., Шабаев А.Р. и др. Количественная оценка исходной концентрации кальций-фосфатных бионов как скринингового маркера минерального гомеостаза крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с хронической болезнью почек. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(12): 20–31. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5064> <https://elibrary.ru/jbewaq>
- Семенова В.Н., Степанова А.Э., Крашенинина Г.И., Никифорова Н.Г., Галузо Н.А., Федянина Н.С. и др. Гигиеническое нормирование – современное состояние и проблемы. *Universum: медицина и фармакология*. 2023; (7): 28–31. <https://doi.org/10.32743/UniMed.2023.100.7.15673> <https://elibrary.ru/tzibwh>
- Никитина В.В., Захарова Н.Б. Диагностическое значение показателей активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга. *Цитокины и воспаление*. 2011; 10(3): 30–4. <https://elibrary.ru/oqoyzb>
- Яриев А.А., Худойбердиев С.С., Абдуллаев Ш.М., Муминов Ш.М., Бобоев К.Т. Ассоциации полиморфизмов генов *MMP1*, *TGF-β1* и *VEGF-A* с развитием венозных тромбозов при варикозной болезни нижних конечностей. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2022; (3): 94–8. <https://elibrary.ru/twijxz>
- Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В., Морозов В.В., Воронина Е.Н. Полиморфные варианты генов матричных металлопротеиназ и *VEGF* – предикторы варикозной болезни? *Фундаментальные исследования*. 2014; (10-7): 1399–403. <https://elibrary.ru/tcggkj>
- Зайцева Н.В., Долгих О.В., Костарев В.Г., Ширикина А.С. Генотипы и постгенотипные технологии ранней диагностики нарушений здоровья работников, связанных с вредными условиями труда. Пермь; 2022. <https://elibrary.ru/bkqzpz>

References

- Khamitova R.Ya., Loskutov D.V., Akramova E.G. Comparative analysis of the relationship between cardiac morbidity in the adult population and socio-economic indicators in the regions of Russia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2022; 68(3): 5. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-3-5> <https://elibrary.ru/bsxtxc> (in Russian)
- 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 Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(3): 276–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-3-276-279> <https://elibrary.ru/zbzdln> (in Russian)
- Gutor E.M., Zhidkova E.A., Gurevich K.G., Bukhtiyarov I.V., Zibarev E.V., Vostrikova S.M., et al. Some approaches and criteria for assessing the risk of developing occupational diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2023; 63(2): 94–101. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-2-94-101> <https://elibrary.ru/xwqzct> (in Russian)
- 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'skii meditsinskii zhurnal*. 2018; (10): 66–71. <https://elibrary.ru/yphput> (in Russian)
- Korotenko O.Yu., Filimonov E.S., Panev N.I., Ulanova E.V. Comparative assessment of the state of main arteries in workers of the pivotal occupations in the coal and aluminum industries. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 658–63. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-658-663> <https://elibrary.ru/qcykrx> (in Russian)
- Davydova E.V., Sokolova T.A., Safronova E.A. Role of toxic factors of production in the formation of cardiovascular pathology. *Nauchnyi al'manakh*. 2016; (11–2): 354–9. <https://doi.org/10.17117/na.2016.11.02.354> <https://elibrary.ru/xigfyn> (in Russian)
- Mukhamedzhanov R.Sh., Razumov V.V., Luk'yanova M.V., Mandrova R.R., Zadorozhnaya M.P. On the cardiomyopathy of fluorides in aluminum production workers. In: *Clinical Aspects of Occupational Pathology [Klinicheskiye aspekty professional'noy patologii]*. Tomsk; 2002: 27–8. <https://elibrary.ru/uhezvz> (in Russian)
- Beigel' E.A., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B. The state of lipid metabolism indicators and the system of peroxidation – antioxidant protection in aluminum production workers with occupational bronchopulmonary pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2023; 63(9): 605–10. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-9-605-610> <https://elibrary.ru/fayswf> (in Russian)
- 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. <https://elibrary.ru/zgilyf> (in Russian)
- Bugaeva M.S., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Zhukova A.G., Mikhailova N.N. Pathogenesis of morphological changes in organs and tissues in chronic fluoride intoxication (literature review). *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 700–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-700-705> <https://elibrary.ru/keyvlz> (in Russian)
- 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. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2023; 63(8): 519–27. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527> <https://elibrary.ru/vfnyqa> (in Russian)
- Barbier O., Arreola-Mendoza L., Del Razo L.M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 188(2): 319–33. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.07.011>
- Kokh N.V., Lifshits G.I., Voronina E.N. Approaches to the lipid metabolism genes polymorphism analysis in screening for atherosclerosis risk factors. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014; 19(10): 53–7. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-057> <https://elibrary.ru/stdmcp> (in Russian)
- Grigoreva N.Yu., Petrova M.O., Vilko O.E., Kolosova K.S., Soloveva D.V., Kuznetsova D.S. Molecular and genetic mechanisms of development of coronary heart disease (review). *Meditsinskii al'manakh*. 2022; (3): 6–20. <https://elibrary.ru/yululks> (in Russian)
- Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovai A.A., Chernogoryuk G.E., et al. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Bulleten' sibirskoi meditsiny*. 2018; 17(4): 264–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280> <https://elibrary.ru/mjgssl> (in Russian)
- Akhmedov V.A., Shevchenko A.S., Isaeva A.S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019; 3(1–2): 57–62. <https://elibrary.ru/espvup> (in Russian)
- Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., Sapp S.K., Ohman E.M., Brenner S.J., et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290(7): 898–904. <https://doi.org/10.1001/jama.290.7.898>
- Drenos F., Whittaker J.C., Humphries S.E. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet.* 2007; 71(Pt. 5): 611–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2007.00359.x>
- Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I., Abramov A.A., Lukash E.N., et al. The genetic susceptibility to atherosclerosis. *Arkhir' vnutrennei meditsiny*. 2018; 8(6): 407–17. <https://doi.org/10.20514/2226-67042018-8-6-407-417> <https://elibrary.ru/yotcep> (in Russian)
- Maksimov V.N., Parkhomenko O.M., Lozhkina N.G., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Ivanova A.A. Some molecular genetic markers of progressive atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Ateroskleroz*. 2022; 18(1): 6–13. <https://elibrary.ru/fivrqv> (in Russian)
- Solodilova M.A., Medvedeva M.V., Bykanova M.A., Vasil'eva O.V., Ivanov V.P. Polymorphism of the VEGFA gene, smoking and coronary heart disease: the significance of geneenvironmental interactions for disease susceptibility. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2020; 6(3): 350–66. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-6> <https://elibrary.ru/rdyzmf> (in Russian)
- Fox C.S., Vasan R.S., Parise H., Levy D., O'Donnell C.J., D'Agostino R.B., et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107(11): 1492–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000058168.26163.bc>
- 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> <https://elibrary.ru/fhqvra> (in Russian)
- Obukhova T.Yu., Budkar' L.N., Tereshina L.G., Karpova E.A. Dissociation of disorders of carbohydrate and lipid metabolism in aluminum industry workers according to medical examination data. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(2): 67–9. <https://elibrary.ru/tphjpp> (in Russian)
- Tsibul'kin N.A., Tukhvatullina G.V., Tsibul'kina V.N., Abdrahmanova A.I. Inflammatory mechanisms in pathogenesis of atherosclerosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; (4–2): 165–9. <https://elibrary.ru/wkbhjf> (in Russian)
- Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N. Experimental study of the characteristics of the body's early immune response to progressive fluoride intoxication. *Allergologiya i immunologiya*. 2017; 18(3): 187–91. <https://elibrary.ru/xdevuw> (in Russian)
- Shishkova D.K., Matveeva V.G., Markova V.E., Khryachkova O.N., Indukaeva E.V., Shabaev A.R., et al. Quantification of the initial level of calciprotein particles as a screening marker of mineral homeostasis in patients with cardiovascular diseases and in patients with chronic kidney disease. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2022; 27(12): 20–31. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5064> <https://elibrary.ru/jbewaq> (in Russian)
- Semenova V.N., Stepanova A.E., Krasheninina G.I., Nikiforova N.G., Galuzo N.A., Fedyanina N.S., et al. Hygienic regulation – current state and problems. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2023; (7): 28–31. <https://doi.org/10.32743/UniMed.2023.100.7.15673> <https://elibrary.ru/tzibwh> (in Russian)
- Nikitina V.V., Zakharova N.B. Diagnostic value of intravascular inflammation activity indicators and endothelial dysfunction in patients with chronic brain ischemia. *Tsiotikiny i vospalenie*. 2011; 10(3): 30–4. <https://elibrary.ru/oqoyzb> (in Russian)
- Yariev A.A., Khudoiberdiev S.S., Abdullaev Sh.M., Muminov Sh.M., Boboev K.T. Associations of *MMPI*, *TGF-β1* and *VEGF-A* gene polymorphisms with the development of venous thrombosis in varicose veins of the lower extremities. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny*. 2022; (3): 94–8. <https://elibrary.ru/twixz> (in Russian)
- Shevela A.I., Novak E.V., Seryapina Yu.V., Morozov V.V., Voronina E.N. Whether polymorphisms in the genes of matrix metalloproteinases and VEGF predictors of varicose disease? *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; (10-7): 1399–403. <https://elibrary.ru/teggkj> (in Russian)
- Dabravolski S.A., Khotina V.A., Omelchenko A.V., Kalmykov V.A., Orekhov A.N. The role of the VEGF family in atherosclerosis development and its potential as treatment targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(2): 931. <https://doi.org/10.3390/ijms23020931>
- Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihu C., Istrate M., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59(2): 455–67.
- Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Kostarev V.G., Shirinkina A.S. *Genomic and Post-Genomic Technologies for Early Diagnosis of Health Disorders in Workers Associated with Harmful Working Conditions [Genomnye i postgenomnye tekhnologii rannei diagnostiki narushenii zdorov'ya rabotnikov, svyazannykh s vrednymi usloviyami truda]*. Perm'; 2022. <https://elibrary.ru/bkqz> (in Russian)

Информация об авторах:

Ядыкина Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Коротенко Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, зав. отд. функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

Казицкая Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, доцент кафедры естественнонаучных дисциплин Новокузнецкого института (филиала) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Семенова Елена Александровна, зав. профпатологическим отд. № 1 клиники ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия

Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, зав. кафедрой естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana K. Yadykina, MD, PhD, leading researcher of the Laboratory of Molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035> E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Olga Yu. Korotenko, MD, PhD, head of the Department of functional and ultrasound diagnostics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7158-4988> E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

Anastasiya S. Kazitskaya, MD, PhD, leading researcher of the Laboratory of Molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; associate professor of the sub-department of natural sciences, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810> E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Elena A. Semenova, head of the occupational pathology Department No. 1 of the Clinic, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3886-4934>

Anna G. Zhukova, MD, PhD, DSci., Associate Professor, head of the Laboratory of Molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; head of the sub-department of natural sciences, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842> E-mail: nyura_g@mail.ru