

Читайте
онлайн
Read
onlineЯдыкина Т.К.¹, Казицкая А.С.^{1,2}, Гуляева О.Н.^{1,2}, Лузина Ф.А.¹, Панев Н.И.¹

Ассоциация генетического полиморфизма VNTR 4a/4b гена eNOS3 с артериальной гипертензией у работников с хронической фтористой интоксикацией

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. На организм работников алюминиевой промышленности длительно воздействуют многие факторы производственной среды. Технологические процессы производства алюминия обуславливают высокое содержание в воздухе электролизных корпусов многосоставных взвесей, среди которых преобладают фториды, оказывающие системное влияние на гомеостаз. Развитие артериальной гипертензии детерминировано комплексом гемодинамических, нейрогормональных, метаболических, средовых факторов, сопряжённых с индивидуальным риском. Мини-сателлит NOS3-VNTR, интрон 4 гена эндотелиальной синтазы окиси азота, является важнейшим биологическим медиатором, вклад которого в развитие сердечно-сосудистой патологии бесспорно высок. Оценка ранней манифестации гипертензии имеет приоритетное значение и связана с определением генотипов предрасположенности либо резистентности к её развитию у металлургов в условиях фтористой интоксикации.

Материалы и методы. Обследованы 173 металлурга: 92 — с установленным диагнозом хронической интоксикации фтором, 81 — с отдельными признаками воздействия фтора на скелет (группа сравнения). Методом ПЦР проведён анализ VNTR4-полиморфизма гена eNOS3, оценена его связь с развитием артериальной гипертензии на фоне хронической интоксикации фтором.

Результаты. Изучена ассоциативная связь генотипов полиморфного локуса VNTR4 с фтористой интоксикацией и сопутствующей артериальной гипертензией у работников цветной металлургии. Распределение генотипов соответствовало закону о равновесных популяциях. Генотип 4a/4a ассоциирован ($\chi^2 = 9,481$; OR = 3,233; $p = 0,002076$) с развитием фтористой интоксикации. Гомозигота по аллели b (4b/4b) сопряжена с резистентностью к изученной патологии ($\chi^2 = 13,5461$; OR = 0,291; $p = 0,000233$). Возрастает уровень индивидуальной гетерозиготности: генотип 4a/4b значимо связан с развитием артериальной гипертензии на фоне хронической фтористой интоксикации ($p < 0,05$).

Ограничение исследования обусловлено числом обследованных лиц, целесообразны увеличение выборки и популяционный контроль.

Заключение. Выявленные генотипы выступают маркерами риска развития гипертензии на фоне интоксикации фтором, что позволяет рекомендовать проведение генетического тестирования при формировании групп риска во избежание ранних трудовых потерь на производстве.

Ключевые слова: алюминиевая промышленность; хроническая фтористая интоксикация; факторы риска; генетический полиморфизм; VNTR; NOS3; артериальная гипертензия

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4, § 2 от 18.11.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Ядыкина Т.К., Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Лузина Ф.А., Панев Н.И. Ассоциация генетического полиморфизма VNTR 4a/4b гена eNOS3 с артериальной гипертензией у работников с хронической фтористой интоксикацией. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(4): 483–491. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-483-491> <https://elibrary.ru/mkcjdu>

Для корреспонденции: Ядыкина Татьяна Константиновна, e-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Участие авторов: Ядыкина Т.К. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста, редактирование; Казицкая А.С. — сбор и обработка материала; Гуляева О.Н. — сбор и обработка материала; Лузина Ф.А. — сбор и обработка материала; Панев Н.И. — сбор и обработка клинических данных. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Посвящение. Статья посвящена памяти учёного-генетика канд. биол. наук Николая Исмаиловича Гафарова, заведующего лабораторией популяционной генетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», чьи идеи вдохновили авторов на проведение настоящего исследования.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 06.03.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликовано: 30.04.2025

Tatyana K. Yadykina¹, Anastasiya S. Kazitskaya^{1,2}, Olga N. Gulyaeva^{1,2}, Faina A. Luzina¹, Nikolay I. Panev¹

Association of the VNTR 4a/4b genetic polymorphism of the eNOS3 gene with arterial hypertension in workers with chronic fluoride intoxication

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

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

ABSTRACT

Introduction. The multiplicity of the factors of the industrial environment, long-term affecting the body in workers in the aluminum industry due to the peculiarities of the technological production of aluminum is related to a high compilation in the air of electrolysis buildings of multi-component suspensions, the predominant of which are fluorides, which have a systemic effect on homeostasis. The development of arterial hypertension is determined by a complex of hemodynamic, neurohormonal, metabolic, and environmental factors associated with individual risk. Mini-satellite NOS3-VNTR, intron 4 of the gene of endothelial nitric oxide synthase is the most important biological mediator, the contribution of which to the development of cardiovascular pathology is undoubtedly high. Evaluation of the early manifestation of hypertension is of priority importance and associated with the definition of genotypes of predisposition / resistance to its development in metallurgists under the conditions of fluoride intoxication.

Materials and methods. One hundred seventy three metallurgists were examined: 92 cases with a proven diagnosis of chronic fluorine intoxication, 81 person with individual signs of fluorine exposure to the skeleton (comparison group). VNTR4 polymorphism of the eNOS3 gene was analyzed using the PCR method, and their relationship with the development of arterial hypertension against the background of chronic fluoride intoxication was assessed.

Results. The associative relationship of the VNTR4 polymorphic locus genotypes with fluoride intoxication and concomitant arterial hypertension in non-ferrous metallurgy workers was studied. The distribution of genotypes corresponded to the law of equilibrium populations. Genotype 4a/4a is associated ($\chi^2=9.4810$; $OR=3.233$; $p=0.002076$) with the development of fluoride intoxication. Homozygote for allele b (4b/4b) is associated with resistance to the studied pathology ($\chi^2=13.5461$; $OR=0.291$; $p=0.000233$). The level of individual heterozygosity increases: genotype 4a/4b is significantly associated with the development of arterial hypertension against the background of chronic fluoride intoxication ($p<0.05$).

Limitations. The study is limited by the number of people examined, it is advisable to increase the sample and population control.

Conclusion. The identified genotypes act as markers of the risk of developing hypertension against the background of fluoride intoxication, which makes it possible to recommend genetic testing when forming risk groups to avoid early labour losses in production.

Keywords: aluminum industry; chronic fluoride intoxication; risk factors; genetic polymorphism; VNTR; NOS3; arterial hypertension

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases" (Protocol of the Meeting N 4, § 2 dated November 18, 2021), and was conducted in accordance with the generally accepted scientific principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 edition). All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Yadykina T.K., Kazitskaya A.S., Gulyaeva O.N., Lusina F.A., Panev N.I. Association of the VNTR 4a/4b genetic polymorphism of the eNOS3 gene with arterial hypertension in workers with chronic fluoride intoxication. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(4): 483–491. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-483-491> <https://elibrary.ru/mkcjdu> (In Russ.)

For correspondence: Tatyana K. Yadykina, e-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Contribution: Yadykina T.K. — research design, collection and processing of material, statistical analysis, writing the text, editing; Kazitskaya A.S. — collection and processing of the material; Gulyaeva O.N. — collection and processing of the material; Lusina F.A. — collection and processing of the material; Panev N.I. — collection and processing of clinical data. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Dedication. The article is dedicated to the memory of the scientist-geneticist Nikolay Ismailovich Gafarov, PhD (Biology), head of the population genetics laboratory of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, whose ideas inspired the authors to conduct this study.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 6, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: April 30, 2025

Введение

Поиск методов ранней диагностики начальных стадий профессиональных болезней и совершенствование критериев профотбора — одна из актуальных задач медицины труда [1–3]. Развитие профессиональной патологии зависит не только от характера и интенсивности воздействия негативных факторов, стажа работы во вредных условиях производственной среды, но и от индивидуальных особенностей организма [4–8].

Хроническая фтористая интоксикация (ХФИ) — профессиональная патология работников алюминиевой промышленности, имеющая специфические клинические проявления, которые не встречаются в схожем сочетании при воздействии других веществ. Нарушения гомеостаза, обусловленные длительным воздействием фторидов на организм, связывает общность механизмов, приводящих к формированию устойчивой патологии органов и систем, прежде всего костной и сердечно-сосудистой [8–13].

Несмотря на снижение объёма производства и модернизацию процессов электролиза, предполагающую снижение в воздухе рабочих зон электролизных корпусов примесей различного химического состава, содержание токсичных фтористых соединений, связанных с технологией электролитического получения алюминия, остаётся высоким и оказывает трансформирующее влияние на здоровье работников [3, 14–16].

Проявления фтористой интоксикации, а также сопутствующей ей соматической патологии связаны с генетическим риском, зависят от взаимодействия генов и факторов среды — причинно-следственных звеньев в цепи формирования профессиональной и производственно обусловленной патологии. Имеются убедительные данные о том, что при равноценном воздействии негативных факторов на организм болезнь развивается лишь у части контактирующих. Доказано, что вероятность возникновения, особенности течения профессиональной патологии определяются эндогенными особенностями организма и связаны с индивидуальным риском [8, 17–19].

Развитие сердечно-сосудистой патологии, в частности атеросклероза (АТ) различной локализации, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), связано с различной реактивностью организма и детерминировано фенотипическими вариантами ответной реакции [13, 16]. Их исследование позволяет выявить группы лиц с генотипом повышенного риска к отдельным нозологиям, что даст возможность разработать и внедрить систему персонального подхода при профессиональном отборе для работы в конкретных условиях производства [8]. В настоящее время активно исследуется ассоциативная связь полиморфизма генов, кодирующих белки, а также регуляторных последовательностей механизмов, лежащих в основе связи с сердечно-сосудистой патологией [18]. Исследования биологических маркёров, определяющих степень ответной реакции организма на пато- и саногенное воздействие извне, и сдвигов, возникающих в органах (тканях) под действием факторов производственной среды, чрезвычайно актуальны [20].

ХФИ — цитотоксический фактор, участвующий в изменении метаболизма (гомеостаза) в клетках за счёт прямого мутагенного действия на геном. Фтор — сильный окислитель. В патогенезе профессиональной ХФИ ключевую роль играют нарушения минерального обмена, механизмов антиоксидантной защиты, гипоксия и интерстициальное воспаление, в то время как эндотелий сосудистой стенки выступает мишенью целенаправленного токсического действия фторидов [21–25].

Эндотелий играет важную сигнальную роль в регуляции сосудистого тонуса посредством выработки оксида азота (NO). NO — высокореакционный свободнорадикальный газ, беспрепятственно диффундирующий через мембрану, обладающий противовоспалительным эффектом и оказывающий системное влияние на гомеостаз [10, 26–31]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — ключевой предиктор прогрессирования АГ, при этом вариабельность АГ и ЭД генетически детерминирована [32–35]. Сниженная биодоступность NO из эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) инициирует дестабилизацию эндотелиальной релаксации артерий [26, 36, 37]. Значимым является определение повторяющихся элементов ДНК — полиморфизма *VNTR* intron 4 *NOS3*, локализованного в участке хромосомы 7q35/q36. Полиморфизмы в гене *NOS3* ассоциированы с АГ [38–40]. Аллельные варианты *eNOS* обеспечивают специфическую интенсивность транскрипции генов и экспрессии белков. Их связь с течением АГ определяется продукцией белков — участников патофизиологических механизмов, связанных с уровнем продукции NO, инициирующих запуск реакций воспаления и окислительного стресса [26, 41].

VNTR (variable number tandem repeat) продуцирует малую РНК (siRNA — shot intronic repeat small RNA), ингибирующую экспрессию eNOS на транскрипционном уровне [42, 43]. Исход данных состояний усугубляется при ХФИ [10, 25]. Полиморфный вариант *VNTR4* гена *eNOS3* (*nitric oxide synthase 3*, *NCBI Gene ID: 4846*) связан с механизмами, обеспечивающими изменение активности эндотелиальной синтазы оксида азота в ответ на повышение в плазме крови концентрации токсичных метаболитов, трансформирующих эндотелий, прежде всего в микроциркуляторном русле [38, 44]. Актуален поиск генотипов, ассоциированных с развитием АГ при ХФИ, и это определило цель настоящей работы.

Цель исследования — изучить ассоциации генетического полиморфизма *VNTR4* гена *eNOS3* у металлургов с артериальной гипертензией на фоне хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора для проведения своевременной диагностики и профилактики потерь здоровья работников алюминиевых производств.

Материалы и методы

В клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (НИИ КППЗ) было проведено обследование

высокостажированных работников основных профессий, занятых на производстве алюминия, с установленным диагнозом ХФИ (92 человека). В группу сравнения вошли работники тех же специальностей, работающие в равноценных условиях труда, но без установленной профессиональной патологии (81 человек). Пациенты с АГ были включены в исследование. Группы сопоставимы по возрасту ($53,19 \pm 1,47$ года) с лицами с установленным ранее повышенным артериальным давлением (АД), (II степень: САД 140–159 мм рт. ст.; ДАД 90–99 мм рт. ст.). АГ диагностирована по результатам двукратного измерения АД, анамнестическим данным, суточному мониторингованию и ежегодному стационарному наблюдению [16].

Критерии включения в группу сравнения: возраст (45–57 лет), нормальные значения АД, подписанное добровольное согласие на участие в исследованиях. Критерии исключения в обеих группах: возраст старше 57 лет, хроническая патология печени, почек, эндокринопатии, инфекции, энцефалопатии, злокачественные новообразования, неврологические расстройства, церебральные жалобы, болезни системы кровообращения в анамнезе, сахарный диабет (1-го, 2-го типа), алкоголизм. Средний стаж работы во вредных производственных условиях между группами не различался и составил (*M*): $26,15 \pm 0,2$; (*Me*): 26. Стандартное квадратичное отклонение (*σ*): 1,89.

Материал для исследования — образцы венозной крови, взятой натощак из кубитальной вены в вакутейнеры с K_2 ЭДТА и замороженной. Геномную ДНК выделяли из размороженной крови методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [45]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на программном четырёхканальном термоблокере для ПЦР-анализа — ТП4-ПЦР-01-«Термик» (ООО «НПО-ДНК-Технология», Россия) с последующим электрофорезом с флуоресцирующей меткой и детекцией продуктов амплификации в агарозном геле [38, 45, 46]. Изучен *VNTR*-полиморфизм гена *NOS3*. Для амплификации участка *VNTR* intron 4 гена *eNOS3* (*NOS3*-intron-4-*VNTR*, полиморфизм 4a/4b) использованы 5'→3' праймеры: f: AGGCCCTATGGTAGTGCCTTG; r: TCTCTAGTGCTGTGGTCAC.

Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием, визуализировали в UV-свете с применением компьютерной видеосъёмки на приборе UV-VIS Imager-II (США) и последующим анализом фенотипической экспрессии, проявляющейся в числе вариабельных повторов в гене *NOS3*, для изучения ассоциативной связи с патологией.

Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма гена *NOS3* разработаны ИХБФМ СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК».

Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых вариационных данных в независимых группах использовали критерий Манна — Уитни и методы описательной статистики, при сравнении качественных данных — критерий хи-квадрат Пирсона. Частоты аллелей и генотипов в группе с хронической фтористой интоксикацией и в группе сравнения рассчитывали, используя критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Для кодоминантных генетических систем оценивали соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди — Вайнберга (χ^2 -тест) [46]. Различия в распределении генотипов в рамках кодоминантной, доминантной и рецессивной моделей наследования определяли при оценке критерия χ^2 с расчётом величин отношения шансов (OR), доверительного интервала (95% CI) и точного значения *p*. При уровне статистической значимости $p \leq 0,05$ результаты считали достоверными. Об ассоциации сравниваемых частот генотипов с развитием патологии (ХФИ, АГ) судили также по величинам OR и относительного риска (RR), позволяющим оценить связь между фактором риска и вероятностью предполагаемого наступления исхода (патологии). Вычисления проводили в Statistica 6.0, а также по оригинальным программам.

Таблица 1 / Table 1

Распределение генотипов полиморфизма *VNTR4* гена *eNOS3* у работников алюминиевой промышленности с хронической фтористой интоксикацией и в группе сравненияDistribution of genotypes of the *VNTR4* polymorphism of the *eNOS3* gene in accordance with the Hardy-Weinberg law in aluminum industry workers with chronic fluoride intoxication and the comparison group

Ген Gene	Генотип Genotype	Абсолютная частота Absolute frequency		Ожидаемая частота Expected frequency		χ^2	<i>p</i>	Частота аллели, % Allele frequency, %
		<i>n</i>	частота frequency	<i>n</i>	частота frequency			
<i>eNOS3</i> , <i>VNTR4</i>	Группа с хронической профессиональной интоксикацией соединениями фтора / Group with chronic occupational intoxication by fluoride compounds (<i>n</i> = 92)							
	4a/4a	31	0.336957	29.95924	0.036155	0.1961	0.6579	0.570652 (a), 57.07
	4a/4b	43	0.467391	45.08152	0.096109	0.1961	0.6579	0.429348 (b), 42.93
	4b/4b	18	0.195652	16.95924	0.063871	0.1961	0.6579	0.429348 (b), 42.93
	Группа сравнения / Comparison group (<i>n</i> = 81)							
	4a/4a	11	0.135802	9.33642	0.29642	0.6794	0.4098	0.339506 (a), 33.95
	4a/4b	33	0.407407	36.32716	0.304731	0.6794	0.4098	0.60494 (b), 66.05
	4b/4b	37	0.456791	35.36421	0.078319	0.6794	0.4098	0.60494 (b), 66.05

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4, § 2 от 18.11.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.).

Результаты

В ходе исследования выявлены полиморфные варианты гена *eNOS3*, связанные с развитием АГ, протекающей на фоне ХФИ; АГ ассоциирована с индивидуальным риском.

Определена частота встречаемости генотипов полиморфного локуса *VNTR4* гена *eNOS3* – факторов риска развития ХФИ. Показано отсутствие отклонений в распределении фактически полученных и теоретически ожидаемых

частот генотипов и аллелей гена *eNOS3*, что, согласно закону Харди – Вайнберга, свидетельствовало о популяционном равновесии в изучаемых группах и позволило проводить последующие генетические исследования, их анализ и интерпретацию (табл. 1).

Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3) является основным источником сосудистого NO, большая часть вариативности уровней которого детерминирована генетически [29]. Молекулярно-генетический анализ полиморфного локуса *VNTR4* гена *eNOS3* определил значимые различия в распределении частот генотипов между группами: в группе лиц с ХФИ и работниками без профессиональной патологии (группа сравнения). Показано, что в группе с ХФИ в три раза выше шанс обнаружить гомозиготный мутантный генотип 4a/4a *NOS3* ($\chi^2 = 9,4810$; OR = 3,233; *p* = 0,002076), что соответствует кодоминантной модели наследования. Величина RR составила 2,821 (*p* = 0,002076), следовательно, существует связь дан-

Таблица 2 / Table 2

Частота генотипов локуса *VNTR4* гена *eNOS3* в обследуемых группахDistribution of absolute genotype frequencies of the *VNTR4* locus of the endothelial nitric oxide synthase *eNOS3* gene in the studied groups

Ген Gene	Генотип VNTR Genotype VNTR	Группа с хронической фтористой интоксикацией Group with chronic fluoride intoxication <i>n</i>	Группа сравнения Comparison group <i>n</i>	χ^2	<i>p</i>	OR (95% CI)	RR (95% CI)
<i>eNOS3</i> , <i>VNTR4</i>	Кодоминантная модель наследования / Codominant inheritance model						
	4a/4a	31	11	9.4810	0.002076	3.233 (1.499; 6.976)	2.821 (5.237; 1.516)
	4a/4b	43	33	0.6331	0.427641	1.281 (0.698; 2.334)	—
	4b/4b	18	37	13.546	0.000233	0.291 (0.147; 0.568)	1.090 (0.725; 1.626)
	Доминантная модель наследования / Dominant inheritance model						
	4a/4a	31	11	8.418	0.004013	3.233 (6.976; 1.499)	2.821 (5.237; 1.516)
	4a/4b — 4b/4b	61	70	—	—	—	—
	Рецессивная модель наследования / Recessive inheritance model						
	4a/4a — 4a/4b	74	44	—	—	—	—
	4b/4b	18	37	12.3691	0.000010	0.289 (0.567; 0.147)	1.090 (1.626; 0.725)

Примечание. χ^2 , OR, RR – критерии различий распределений генотипов у работников с хронической фтористой интоксикацией 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 and the comparison group. Differences are significant at *p* < 0.05.

Таблица 3 / Table 3

Распределение генотипов intron 4VNTR eNOS у металлургов с артериальной гипертензией на фоне хронической фтористой интоксикации

Distribution of the intron 4VNTR eNOS genotypes in metallurgists with arterial hypertension against the background of chronic fluoride intoxication

Генотип <i>eNOS3, VNTR4</i> Genotype <i>eNOS3, VNTR4</i> Аллель / Allele	Группа с артериальной гипертензией Group with arterial hypertension <i>n</i> = 64		Группа без артериальной гипертензии Group without arterial hypertension <i>n</i> = 28		OR (95% CI)	χ^2	<i>p</i>	RR (95% CI)
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%				
	<i>Кодоминантная модель наследования / Codominant inheritance model</i>							
<i>4a/4a</i>	21	32.81	10	35.71	—	—	—	—
<i>4a/4b</i>	36	56.25	7	25.01	3.857 (1.434; 10.357)	6.4371	0.012370	5,741 (4.357; 7,568)
<i>4b/4b</i>	7	10.94	11	39.28	—	—	—	—
<i>a</i>	78	60.94	27	48.21	—	—	—	—
<i>b</i>	50	39.06	29	51.79	—	—	—	—
<i>Рецессивная модель наследования / Recessive inheritance model</i>								
<i>4a/4a—4a/4b</i>	57	89.07	17	26.56	—	—	—	—
<i>4b/4b</i>	7	10.93	11	73.44	0.190 (0.064; 0.565)	8.2271	0.005131	0.188 (0.092; 0.386)

Примечание. χ^2 , OR — критерии различий распределений генотипов у работников с артериальной гипертензией на фоне хронической фтористой интоксикации. Различия значимы при $p < 0,05$.

Note: χ^2 , OR — criteria for differences in genotype distributions in workers with arterial hypertension against the background of chronic fluoride intoxication. Differences are significant at $p < 0.05$.

ного генотипа с вероятностью развития ХФИ. Оценка силы связи между фактором риска (генотипами) и исходом (ХФИ) показала наличие прямой средней связи: коэффициент сопряжённости Пирсона (C) составил 0,228. При этом, согласно рецессивной модели, выявленные носители гомозигот по аллели b гена eNOS3 (генотип VNTR 4b/4b) являются устойчивыми (резистентными) к развитию ХФИ ($\chi^2 = 13,546$; OR = 0,289; $p = 0,000233$) (табл. 2).

NOS3 — высокоинформативный маркер, играющий ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистого тонуса [26, 41]. Исследование показало отсутствие значимых различий в распределении соответствующих генотипов в группе сравнения, что подчёркивает роль ХФИ в механизмах развития АГ у лиц с соответствующим генетическим статусом. Проведённый анализ отношения шансов среди работников с ХФИ, сочетанной с АГ, установил, что полиморфизм VNTR 4a/4b с мутантной аллелью 4a гена eNOS3 выступает фактором риска развития АГ в группе лиц с ХФИ. Шанс обнаружить высокоактивный генотип VNTR 4a/4b у лиц с ХФИ и сопутствующей ей АГ в четыре раза выше по сравнению с работниками без сердечно-сосудистой патологии ($\chi^2 = 6,4371$; OR = 3,857; $p = 0,012370$), в то время как носители аллели 4b (VNTR 4b/4b) устойчивы к её развитию ($\chi^2 = 8,2271$; OR = 0,19; $p = 0,005131$) согласно кодоминантной и рецессивной моделям наследования (табл. 3).

Обсуждение

Электролизная технология получения алюминия относится к потенциально опасным для здоровья производствам, что подтверждают новые случаи профессиональной патологии в данной отрасли промышленности [1, 3, 4, 11, 15, 16].

Избыток фтора в организме вызывает многообразные нарушения обменных процессов, приводящие к ХФИ — сложной патологии, в основе развития которой лежит устойчивое нарушение гомеостаза и активация свободнорадикального окисления [9–12]. Известен и вазотоксический эффект фтора, проявляющийся деструкцией сосудистой стенки и дистрофией кардиомиоцитов, способствующих развитию болезней системы кровообращения (БСК) [13, 23, 24]. Экспериментальными данными доказан повреждающий меха-

низм действия NaF на эндотелий с признаками эндотелиоза, гипертрофии стенок артерий и гладкомышечных клеток, стаза и диффузной инфильтрации [21]. Клиническими исследованиями подтверждено, что ХФИ усиливает развитие ЭД — приоритетной составляющей сердечно-сосудистых нарушений [16, 25, 27, 31, 47]. Повышенная проницаемость мембран клеток нарушает тканевой метаболизм. Мембранотропные эффекты фтора обусловлены его способностью к модификации физико-механических свойств мембран на фоне увеличения их хрупкости и уменьшения эластичности, что усиливает ЭД [25].

АГ — многофакторная патология, обусловленная действием факторов среды и эндогенными рисками, в частности связанными с нарушением белковой составляющей нуклеосомы [22, 34]. ЭД предопределяет развитие АГ в условиях ХФИ, генетически детерминирована и оказывает значимое влияние на фенотип. В последнее время широкое распространение находят геномные и протеомные исследования взаимосвязи профессиональной заболеваемости с полиморфизмом биохимических систем и отдельных аллельных вариантов генов [6, 26, 32, 36]. Перспективно изучение эндогенных маркеров, определяющих вероятность развития ХФИ и сопутствующих ей неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у работников алюминиевой промышленности. АГ, протекающая на фоне ХФИ, сопровождается структурными изменениями сосудистой стенки. Это создаёт предпосылки к прогрессированию ремоделирования миокарда, сосудов, основным признаком которого является гипертрофия стенок, приводящая к повышению общего периферического сопротивления в стенке сосуда, вазоконстрикции и усугубляющая течение АГ [12, 13, 23, 24, 30].

Генетика АГ основывается на комбинированных подходах [7, 26, 34–36]. Рациональная интерпретация генетического статуса является перспективным инструментом оценки риска развития доклинических стадий АГ, поскольку только лишь малую долю множественного комплекса причин, её реализующих, можно интерпретировать исключительно факторами сердечно-сосудистого риска. Оценка генетической предрасположенности и степени выраженности ассоциаций с риском развития АГ позволяет судить об участии наследственных факторов в её развитии, углу-

бляет понимание патофизиологии сосудистых катастроф и позволяет выявить на ранних этапах группы лиц высокого риска для выработки оптимальной стратегии профотбора на производстве [40]. Ранее в клинике НИИ КПППЗ была установлена широкая распространённость АГ у работников основных профессий, занятых на производстве алюминия, что обусловило решение о поиске генетических маркёров — предикторов АГ в данной когорте [16, 19].

В развитии АГ важную роль может играть система генов, участвующих в регуляции прессорных систем повышения АД, — сосудистого тонуса, в частности компонентов системы генерации окиси азота, вырабатываемого в эндотелиальных клетках ферментом eNOS для функциональной целостности эндотелия и баланса АД. NO оказывает защитное действие на эндотелий посредством ряда механизмов, в том числе регуляцией вазодилатации [35, 40, 45, 46]. *VNTR*-полиморфизм — мини-сателлитный повтор в интроне 4 (*4a/4b*) гена *eNOS3*, насчитывает 2 аллели из 4 (5) повторов размером 27 пар нуклеотидов. В различных популяциях *VNTR* действует как энхансер/репрессор, регулирующий экспрессию *NOS3*. Нормальный вариант содержит 5 повторов (*4b*), мутантный — 4 (*4a* аллель). Фенотипическое проявление *4a* связано с нарушением экспрессии *eNOS*, приводящей к снижению выработки NO. Нарушение метаболизма NO и ЭД — важные звенья патогенеза сердечно-сосудистой патологии, напрямую связанные с ролью *VNTR4* в развитии АГ [26].

В настоящем исследовании у работников цветной металлургии с ХФИ и сопутствующей ей кардиоваскулярной патологией (АГ) изучено распределение частот генотипов полиморфного локуса *VNTR4*, кодирующего прессорные системы регуляции АД. Молекулярно-генетический анализ установил взаимосвязь гетерозиготного генотипа *4a/4b* tandemного повтора с переменным числом оснований локуса *VNTR4 NOS3*, кодирующего белок eNOS 3-го типа, с риском развития АГ у работников с ХФИ. У носителей рискованных генотипов к АГ на фоне ХФИ может приводить ЭД, вызванная снижением продукции NO. Показано, что носители редкой аллели *4a* и генотип *NOS3, VNTR, 4a/4a* ассоциированы с риском развития ХФИ ($\chi^2 = 9,481$; OR — 3,233), что согласуется с рядом опубликованных данных о связи данного генотипа мини-сателлита *NOS3-VNTR* с риском развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне воздействия факторов среды [23, 29, 41–45].

В настоящее время накоплено достаточно уникального популяционного материала о вкладе аллельных полиморфизмов *VNTR-NOS3* в развитие БСК [20, 26, 30, 38, 44], однако сведений о взаимосвязи изучаемых генотипов с развитием АГ, протекающей на фоне ХФИ, в литературе не обнаружено. При этом известно, что аллель *4b* является аллелью дикого типа и определяется в исследовании как устойчивая к ХФИ. Аллели *4c*, *4d*, *4y*, редко отмечаемые в европейских популяциях [40], нами выявлены не были. Исследование показало, что частота аллели *4a* составила 57,07%, *4b* — 42,93%. Это противоречит некоторым данным и сопряжено с особенностями исследуемой выборки. В работах [23, 46] сообщается о взаимосвязи аллели *4a VNTR* с ИБС, однако присутствуют противоречивые сведения о связи этого аллельного варианта с гипертонией даже в пределах одной популяции [40]. По данным литературы, обладатели высокоактивного генотипа *4a/4b* полиморфного локуса *VNTR4*, связанного с высокой активностью NO, также подвержены риску развития АГ [41]. С другой стороны, ряд исследований свидетельствует об отсутствии доказательств связи между полиморфизмом *4a/4a* и АГ в японской [48] и австралийской популяциях [49]. В популяциях Сибири *4a/4a* распространён неравномерно, и доминирует дикий тип [34, 39]. Это диктует необходимость продолжения популяционных исследований на расширенной выборке.

Влияние аллельного полиморфизма *VNTR, 4a/4b* на экспрессию eNOS неоднозначно, что связано с различным уровнем NO у носителей гетерозиготного генотипа и воздействием комплекса факторов, лежащих в основе форми-

рования АГ — полигенной патологии с широким спектром патофизиологических механизмов, задействованных в её формировании и прогрессии [35, 41]. Высокая экспрессия гена *eNOS3*, связанная с аллельной специфичностью и недостатком NO (носители *4a*), способствует усиленной проницаемости сосудистой стенки вследствие активации воспаления и нарушения баланса ангиогенных факторов. Комплексную связь генотипов *4a/4b* и *4a/4a* можно объяснить активацией хронического воспаления и повышением артериальной жёсткости на фоне дисбаланса NO.

Взросший уровень индивидуальной гетерозиготности, вероятно, обеспечивает более высокий гомеостаз развития вследствие выплечения инадаптивных генотипов в условиях хронической интоксикации. Мутантная аллель *4a* выступает индикаторным маркёром нарушения экспрессии гена *NOS3*, что объясняется снижением выработки NO. Большинство работ, связанных с поиском ассоциаций полиморфизмов гена *NOS3*, посвящены оценке их физиологической взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией. Генотип *4a/4b* связан с риском гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофией левого желудочка в сочетании с АГ, сахарным диабетом (СД) и зависит от многих факторов [26, 39, 42]. Молекулярный механизм данных ассоциаций остаётся неясным [25, 36, 49].

С другой стороны, маркёры *VNTR* могут быть сцеплены с другими функционально значимыми вариантами генов, отвечающих за транскрипцию в *cis*-гаплотип-специфической манере, однако оценка вклада локуса *VNTR* в развитие ХФИ и сопутствующей ей АГ у работников алюминиевой промышленности проведена впервые и требует последующего исследования, основанного на многофакторном анализе. *VNTR4* вовлечён в высокоспецифичный процесс регуляции экспрессии генов и формирования сложных фенотипов, а механизмы его действия на уровне экспрессии связаны с мутационным процессом [40]. Эффекты *VNTR* модифицируются факторами среды, определяются числом tandemных повторов, структурой мономеров, фланкирующих гаплотипов и эпигенетическими реакциями, обусловленными локализацией в импринтированных регионах гена [18].

Результаты подтверждают вклад аллельного полиморфизма *VNTR NOS3* в развитие АГ при ХФИ. Генотип *4a/4b* связан с повышенной активностью eNOS и высоким уровнем NO, усугубляющим цитотоксические процессы. NO выступает в качестве медиатора биологических процессов, оказывает защитное действие на эндотелий, регулирует вазодилатацию, подавляет адгезию лейкоцитов к сосудам и агрегацию тромбоцитов к эндотелию, контролирует пролиферацию клеток [38]. Дисбаланс этих механизмов провоцирует развитие АГ. Сдвиг окислительно-восстановительного равновесия нарушает связь между ростом и дифференцировкой эндотелиоцитов [21, 25, 29]. При этом фтор блокирует кальциевые каналы, инициируя предсказуемое накопление окислительных продуктов в цитозоле с последующим повышением контрактильности гладкомышечных клеток сосудов на фоне активации симпатико-адреналовой системы, что неуклонно приводит к АГ. У крыс с ХФИ показано увеличение уровня кортикостерона плазмы крови на фоне гипокальциемии [21, 22]. В данном контексте повышение АД при ХФИ может расцениваться как компенсаторная реакция организма, опосредованная сдвигом адаптационных механизмов. Бесконтрольное связывание ионов Ca^{2+} на фоне дисбаланса NO усиливает кардиотоксичность [25, 26]. Тканевой дефицит Ca^{2+} нарушает регуляцию сосудистого тонуса, сопряжённую с дефицитом NO, механизм выработки которого также связан с Ca^{2+} [23].

Согласно современным представлениям, БСК являются следствием комплексного воздействия генетических, эпигенетических и средовых факторов [34, 35]. Полигенный характер патогенеза АГ, в частности его генетической составляющей — полиморфного локуса *VNTR NOS3*, предполагает исследование суммарного вклада неблагоприятных генетических вариаций, отражающих различные аспекты

метаболизма и существенно повышающих риск развития АГ при ХФИ. При этом нахождение *VNTR* в интронной области может оказывать и опосредованное воздействие на экспрессию мРНК *NOS3*, проявляющееся изменением уровня *eNOS*, активность которой дифференцирована различиями в эффективной транскрипции и не всегда связана с развитием патологии, что требует дальнейшего исследования [26].

Изучение генетической гетерогенности маркёров риска развития БСК способствует определению степени выраженности патологических процессов в организме, прогноза течения болезни и, следовательно, открывает перспективу к эффективной персонализированной терапии [20]. Комбинированный характер воздействия, популяционная и индивидуальная чувствительность к ХФИ объясняют особенности дифференциальной реактивности и неспецифической резистентности организма, влияющие на течение АГ. *VNTR4*, *NOS3* – стратегический маркёр раннего распознавания АГ, что диктует необходимость его изучения на большей выборке с учётом семейного анамнеза, демографических показателей и оценки степени неравновесного сцепления между различными полиморфизмами гена *NOS3* для понимания эволюционной дивергенции и особенностей наследования АГ у лиц с профессиональной патологией.

Ограничения исследования определены числом находящихся на лечении в клинике НИИ КППЗ лиц с непрерывным стажем работы в условиях производства алюминия. Целесообразно увеличение выборки с проведением сравнительного анализа гаплотипов различных полиморфизмов исследуемого гена *NOS3*.

Заключение

Воздействие фторидов на организм имеет сложный и многогранный характер. Полученные результаты расширяют представления об эндогенных особенностях формирования профессиональных рисков для здоровья у лиц, чувствительных к воздействию фтора, что предопределяет направления дальнейших исследований. Расширение спектра тестируемых клинических данных генетическим анализом дополнит имеющиеся представления о патогенезе производственно обусловленной патологии.

В исследовании внимание сфокусировано на генетических аспектах продукции NO – физиологической детерминанты, поддерживающей функциональную активность сосудистой стенки и полиморфизма *VNTR4*, *eNOS3*, связанных с риском развития артериальной гипертензии у работников алюминиевой промышленности. Результаты свидетельствуют о предрасположенности к развитию фтористой интоксикации обладателей генотипа *4a/4a*. *VNTR 4b/4b* является прогностическим относительно прогрессирования профпатологии и подтверждает связь артериальной гипертензии с наличием рискованных маркёров (*4a/4b*) на фоне хронической интоксикации. В дальнейших исследованиях необходимы увеличение выборки и оценка комбинаций генотипов. Выявленные маркёры позволяют рекомендовать их использование при формировании групп риска развития сердечно-сосудистой патологии на фоне хронической фтористой интоксикации для проведения своевременной диагностики, профилактики потерь здоровья среди работников производства алюминия.

Литература

(п.п. 9, 10, 23–25, 29, 30, 36, 38, 40–44, 47–49 см. References)

- Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Лазарашвили Н.А. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда. *Гигиена и санитария*. 2011; 90(5): 10–4. <https://elibrary.ru/mweyuwa>
- Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Головкова Н.П., Чеботарев А.Г., Лескина Л.М., Котова Н.И. и др. Реализация положений стандартов методологической платформы по оценке и управлению профессиональным риском для здоровья работников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(5): 278–84. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-278-284> <https://elibrary.ru/bmoial>
- Шварцкопф Н.В. Проблемы и перспективы развития алюминиевой промышленности России. *Эпоха науки*. 2020; (23): 146–8. <https://doi.org/10.24411/2409-3203-2020-12337> <https://elibrary.ru/plcchh>
- 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>
- Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний. *Медицинская генетика*. 2003; 2(4): 146–56.
- Зайцева Н.В., Долгих О.В., Костарев В.Г., Ширинкина А.С. *Геномные и постгеномные технологии ранней диагностики нарушений здоровья работников, связанных с вредными условиями труда*. Пермь; 2022. <https://elibrary.ru/bkqnzz>
- 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>
- Каримов Д.Д., Шайхлисламова Э.Р., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Байгильдин С.С., Гизатуллина А.А. Полиморфизм генов цитохимической системы в патогенезе вибрационной болезни у работников горнообогатительных предприятий. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(1): 52–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-1-52-57> <https://elibrary.ru/keodiu>
- Будкарь Л.Н., Гурвич В.Б., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Ильина М.И., Шмонина О.Г. и др. Прогнозирование профессионального флюороза с учетом коморбидных нарушений у работников алюминиевого производства. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО*. 2023; 31(1): 39–44. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-1-39-44> <https://elibrary.ru/gbmicw>
- Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Шмонина О.Г., Овчинникова Е.Е., Таланкина А.А., Кудрина К.С. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства. *Уральский медицинский журнал*. 2018; (10): 66–71. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.10.23> <https://elibrary.ru/yphput>
- Мухамеджанов Р.Ш., Разумов В.В., Лукьянова М.В., Мандрова Р.Р., Задорожная М.П. О кардиомиотропности фторидов у рабочих алюминиевого производства. В кн.: *Клинические аспекты профессиональной патологии*. Томск; 2002: 27–8. <https://elibrary.ru/uhezvz>
- Шестаков А.К., Петров П.А., Николаев М.Ю. Автоматическая система обнаружения видимых выбросов в электролизном цехе алюминиевого завода на основе технического зрения и нейронной сети. *Металлург*. 2022; (10): 105–12. https://doi.org/10.52351/00260827_2022_10_105 <https://elibrary.ru/vsobbw>
- Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Голиков Р.А., Ликонцева Ю.С., Штайгер В.А. Оценка риска для здоровья населения, обусловленного воздействием атмосферных выбросов алюминиевого завода. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(9): 595–602. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-595-602> <https://elibrary.ru/lkahwz>
- 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://elibrary.ru/zbdzdl>
- Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С., Семёнова Е.А., Лузина Ф.А. и др. Гены ферментов метаболизма ксенобиотиков GSTT1 и GSTM1 у работников алюминиевого завода, больных флюорозом. В кн.: *Актуальные вопросы профпатологии, гигиены и экологии человека. Материалы XLV научно-практической конференции с международным участием и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии»*. Кемерово; 2010: 23–5. <https://elibrary.ru/smbhkv>
- Бабушкина Н.П., Буйкин С.В., Боткина О.Ю., Маркова В.В., Жейкова Т.В., Голубенко М.В. и др. Анализ полиморфизма генов подверженности к многофакторным заболеваниям человека в онтогенетическом аспекте. *Медицинская генетика*. 2012; 11(11): 21–31. <https://elibrary.ru/tjixic>
- Черняк Ю.И., Меринова А.П. Полиморфные локусы генов-кандидатов у пациентов с профессиональными болезнями. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 689–94. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-689-694> <https://elibrary.ru/glwiaa>
- Останко В.Л., Калачева Т.П., Каложина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(4): 264–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280> <https://elibrary.ru/mjqssl>

21. Бугаева М.С., Бондарев О.И. Основные внутриклеточные механизмы формирования морфологических изменений внутренних органов при флюорозе (обзор литературы). *Медицина в Кузбассе*. 2024; 23(4): 90–6. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2024-4-90-96> <https://elibrary.ru/jvomwc>
22. Гайдаш А.А., Апчел В.Я., Ивченко Е.В. Ультраструктура кардиомиоцитов при действии малых доз фтора. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; (2): 138–45. <https://elibrary.ru/txpcjk>
26. Гуманова Н.Г. Оксид азота и его циркулирующие метаболиты NOx, их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (Часть II). *Профилактическая медицина*. 2021; 24(10): 119–25. <https://doi.org/10.17116/profmed202124101119> <https://elibrary.ru/otgnes>
27. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022; 21(2): 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15> <https://elibrary.ru/zshesh>
28. Бейгель Е.А., Кудяева 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>
31. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия. *Омский научный вестник*. 2005; 13(1): 20–2.
32. 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/yululks>
33. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Жалсанова И.Ж., Немеров Е.В., Назаренко М.С., Фрейдин М.Б. и др. Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы. *Артериальная гипертензия*. 2022; 28(1): 87–95. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95> <https://elibrary.ru/qxdomy>
34. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015; (2): 4–8. <https://elibrary.ru/uxdrrr>
35. Дунай В.И., Глинская Н.А., Жук О.Н., Сильченко Е.С. Полиморфизм гена NOS3 эндотелиальной (eNOS) синтазы оксида азота как предиктор формирования сосудистых патологий. *Вестник Полесского государственного университета. Серия природоведческих наук*. 2024; (1): 56–65. <https://elibrary.ru/anbwma>
37. Павлова О.С., Коробко И.Ю., Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Затолюка Н.В., Ковш Е.В. и др. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2018; 15(3): 32–8. <https://elibrary.ru/yakeyx>
39. Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина О.С. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6(2): 47–9. <https://elibrary.ru/oxsxd>
45. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование*. Пер. с англ. М.: Мир; 1984.
46. Вейр Б. *Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки*. Пер. с англ. М.: Мир; 1995.
1. Izmerov N.F., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M., Lazarashvili N.A. Molecular genetic research in occupational medicine. *Gigiena i sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2011; 90(5): 10–4. <https://elibrary.ru/mweywa> (in Russian)
2. Bukhtiyarov I.V., Kuzmina L.P., Golovkova N.P., Chebotarev A.G., Leskina L.M., Kotova N.I., et al. Implementation of the provisions of the methodological platform standards for the assessment and management of occupational health risk for employees. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62(5): 278–84. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-278-284> <https://elibrary.ru/bmoial> (in Russian)
3. Schwarzkopf N.V. Problems and prospects of development of the aluminum industry in Russia. *Epokha nauki*. 2020; (23): 146–8. <https://doi.org/10.24411/2409-3203-2020-12337> <https://elibrary.ru/plcohh> (in Russian)
4. 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://www.elibrary.ru/hqvra> (in Russian)
5. Ginter E.K. Evolution of ideas about the genetic nature of multifactorial diseases. *Meditsinskaya genetika*. 2003; 2(4): 146–56. (in Russian)
6. 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/bkqnzz> (in Russian)
7. 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)
8. Karimov D.D., Shaykhlislamova E.R., Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Baigildin S.S., Gizatullina A.A. Polymorphism of cytokine system genes in the pathogenesis of vibration disease in workers of mining and processing enterprises. *Gigiena i sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2025; 104(1): 52–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-1-52-57> <https://elibrary.ru/keodiu> (in Russian)
9. Kumar S., Shenoy S., Swamy R.S., Ravichandiran V., Kumar N. Fluoride-induced mitochondrial dysfunction and approaches for its intervention. *Biol. Trace Elem. Res.* 2024; 202(3): 835–49. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03720-1>
10. Johnston N.R., Strobel S.A. Principles of fluoride toxicity and the cellular response: a review. *Arch. Toxicol.* 2020; 94(4): 1051–69. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02687-5>
11. Budkar L.N., Gurvich V.B., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Ilyina M.I., Shmonina O.G. et al. Prediction of Occupational Fluorosis in Aluminum Production Workers in View of Comorbidities. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2023; 31(1): 39–44. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-1-39-44> <https://elibrary.ru/gbmicw> (in Russian)
12. 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://doi.org/10.25694/URMJ.2018.10.23> <https://elibrary.ru/yphput> (in Russian)
13. Mukhamedzhanov R.Sh., Razumov V.V., Lukyanova M.V., Mandrova R.R., Zadorozhnaya M.P. On the cardiomyotropy of fluorides in aluminum production workers. In: *Clinical Aspects of Occupational Pathology [Klinicheskie aspekty professional'noi patologii]*. Tomsk; 2002: 27–8. <https://elibrary.ru/uhezvz> (in Russian)
14. Shestakov A.K., Petrov P.A., Nikolaev M.Yu. Automatic system for detecting visible outlets in electrolysis shop of aluminum plant based on technical vision and a neural network. *Metallurg*. 2022; (10): 105–12. https://doi.org/10.52351/00260827_2022_10_105 <https://elibrary.ru/vsobvv> (in Russian)
15. Surzhikov D.V., Kisilitsyna V.V., Golikov R.A., Likontseva Yu.S., Shtager V.A. Assessment of the public health risk caused by exposure to atmospheric emissions from an aluminum plant. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2024; 64(9): 595–602. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-595-602> <https://elibrary.ru/lkahwz> (in Russian)
16. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. Prevalence of cardiovascular pathology in workers of the aluminum industry. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(3): 276–9. <https://elibrary.ru/zbdzln> (in Russian)
17. Gafarov N.I., Zakharchenkov V.V., Yadykina T.K., Kazitskaya A.S., Semenova E.A., Luzina F.A., et al. Genes of xenobiotic metabolism enzymes *GSTT1* and *GSTM1* in aluminum plant workers with fluorosis. In: *Current Issues in Occupational Pathology, Hygiene and Human Ecology. Proceedings of the XLV Scientific and Practical Conference with International Participation and Seminar «Current Issues of Modern Occupational Pathology» [Aktual'nye voprosy profpatologii, gigieny i ekologii cheloveka. Materialy XLV nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem i seminar «Aktual'nye voprosy sovremennoi profpatologii»]*. Kemerovo; 2010: 23–5. <https://elibrary.ru/smbhkv> (in Russian)
18. Babushkina N.P., Buikin S.V., Botkina O.Yu., Markova V.V., Zheikova T.V., Golubenko M.V., et al. Ontogenetic analysis of polymorphism of genes responsible for predisposition to human multifactorial diseases. *Meditsinskaya genetika*. 2012; 11(11): 21–31. <https://elibrary.ru/tjixix> (in Russian)
19. Chernyak Yu.I., Merinova A.P. Analysis of polymorphic loci of candidate genes in patients with occupational diseases. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 689–94. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-689-694> <https://elibrary.ru/glwiya> (in Russian)
20. Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kaluzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E., et al. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2018; 17(4): 264–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280> <https://elibrary.ru/mjqssl> (in Russian)
21. Bugaeva M.S., Bondarev O.I. Basic intracellular mechanisms of formation of morphological changes of internal organs in fluorosis (literature review). *Meditsina v Kuzbasse*. 2024; 23(4): 90–6. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2024-4-90-96> <https://elibrary.ru/jvomwc> (in Russian)
22. Gaidash A.A., Apchel V.Ya., Ivchenko E.V. Cardiomyocytes ultrastructure in course of fluorine action. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2016; (2): 138–45. <https://elibrary.ru/txpcjk> (in Russian)
23. Wang J., Yang J., Cheng X., Xiao R., Zhao Y., Xu H., et al. Calcium alleviates fluoride-induced bone damage by inhibiting endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. *J. Agric. Food Chem.* 2019; 67(39): 10832–43. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04295>
24. Cicek E., Aydin G., Akdogan M., Okutan H. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; 24(2): 79–87. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht5050a>
25. 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>

Original article

26. Gumanova N.G. Nitrogen oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (Part II). *Profilakticheskaya meditsina*. 2021; 24(10): 119–25. <https://doi.org/10.17116/profmed202124101119> <https://elibrary.ru/otgnes> (in Russian)
27. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2022; 21(2): 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15> <https://elibrary.ru/zsheshs> (in Russian)
28. 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)
29. Zhang M.X., Ou H., Shen Y.H., Wang J., Wang J., Coselli J., et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by small RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102(47): 16967–72. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503853102>
30. Stephens J.W., Bain S.C., Humphries S.E. Gene-environment interaction and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008; 200(2): 229–38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.003>
31. Petrishchev N.N. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2005; 13(1): 20–2. (in Russian)
32. Grigoryeva N.U., Petrova M.O., Vilkova 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/ylulks> (in Russian)
33. Bragina E.Yu., Goncharova I.A., Zhalsanova I.Zh., Nemerov E.V., Nazarenko M.S., Freidin M.B., et al. Genetic comorbidity of hypertension and bronchial asthma. *Arterial'naya gipertenziya*. 2022; 28(1): 87–95. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95> <https://elibrary.ru/qxdomy> (in Russian)
34. Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2015; (2): 4–8. <https://elibrary.ru/uxqppp> (in Russian)
35. Dunai V.I., Glinskaya N.A., Zhuk O.N., Silchenko E.S. Polymorphism of the NOS3 gene of endothelial (NO) nitric oxide synthase as a predictor of the formation of vascular pathologies. *Vestnik Poleskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya prirodovedcheskikh nauk*. 2024; (1): 56–65. <https://elibrary.ru/anbwma> (in Russian)
36. Soccio M., Toniato E., Evangelista V., Carluccio M., De Caterina R. Oxidative stress and cardiovascular risk: the role of vascular NAD(P)H oxidase and its genetic variants. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35(5): 305–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01500.x>
37. Pavlova O.S., Korobko I.Yu., Nechesova T.A., Liventseva M.M., Zatoloka N.V., Kovsh E.V., et al. The progression of carotid vascular remodeling risk factors in patients with arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2018; 15(3): 32–8. <https://elibrary.ru/yakeyx> (in Russian)
38. Gamil S., Erdmann J., Abdalrahman I.B., Mohamed A.O. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. *BMC Med. Genet.* 2017; 18(1): 128. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0491-7>
39. Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Polunina O.S. Polymorphism of gene in endothelial nitric synthetase oxynitrogen. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2011; 6(2): 47–9. <https://elibrary.ru/oxcxod> (in Russian)
40. Yasujima M., Tsutaya S., Shoji M. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and hypertension. *Rinsho Byori*. 1998; 46(12): 1199–204. (in Japanese)
41. Miyamoto Y., Saito Y., Kajiyama N., Yoshimura M., Shimasaki Y., Nakayama M., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension*. 1998; 32(1): 3–8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.1.3>
42. Wang Y., Kikuchi S., Suzuki H., Nagase S., Koyama A. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14(12): 2898–902. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.12.2898>
43. Matyar S.S., Attila G., Acartürk E., Akpınar O., Inal T. eNOS gene intron 4 a/b VNTR polymorphism is a risk factor for coronary artery disease in southern Turkey. *Clin. Chim. Acta*. 2005; 354(1–2): 153–8. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.11.022>
44. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A., Lehto S., Vauhkonen I., Laakso M. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with elevated blood pressure in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2000; 78(7): 372–9. <https://doi.org/10.1007/s001090000124>
45. Maniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1982.
46. Weir B.S. *Genetic Data Analysis: Methods for Discrete Population Genetic Data*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 1990.
47. Ajuwon O.R., Adeleke T.A., Ajiboye B.O., Lawal A.O., Folorunso I., Brai B., et al. Fermented rooibos tea (*Aspalathus linearis*) ameliorates sodium fluoride-induced cardiorenal toxicity, oxidative stress, and inflammation via modulation of NF- κ B/I κ B/I κ KB signaling pathway in Wistar rats. *Cardiovasc. Toxicol.* 2024; 24(3): 240–57. <https://doi.org/10.1007/s12012-024-09826-9>
48. Kato N., Sugiyama T., Morita H., Nabika T., Kurihara H., Yamori Y., et al. Lack of evidence for association between the endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension. *Hypertension*. 1999; 33(4): 933–6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.33.4.933>
49. Hoffmann I.S., Tavares-Mordwinkin R., Castejon A.M., Alfieri A.B., Cubeddu L.X. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19(3): 233–40. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001801>

Сведения об авторах

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

Казичкая Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Лuzина Фаина Анисимовна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: luzina45@mail.ru

Панев Николай Иванович, доктор мед. наук, начальник научно-клинического отд. медицины труда ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: panevni@gmail.com

Information about the authors

Tatyana K. Yadykina, PhD (Biology), 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

Anastasiya S. Kazitskaya, PhD (Biology), 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/0000-0001-8292-4810> E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Olga N. Gulyaeva, senior 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/0000-0003-2225-6923> E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Faina A. Luzina, PhD (Biology), 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/0000-0001-9299-4652> E-mail: luzina45@mail.ru

Nikolay I. Panev, DSc (Medicine), head of the scientific and clinical Department of occupational medicine, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5775-2615> E-mail: panevni@gmail.com