

Статья поступила в редакцию 6.07.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-5-11

Информация для цитирования:

Жукова А.Г., Горохова Л.Г. РЕТРОСПЕКТИВА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 5-11

Жукова А.Г., Горохова Л.Г.ФГБУН НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

РЕТРОСПЕКТИВА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

В обзоре обобщены основные направления исследований лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований. Обобщены последние данные по изучению молекулярно-генетических механизмов развития профессионально обусловленной патологии, полученные сотрудниками лаборатории в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: пылевая патология лёгких; хроническая фтористая интоксикация; внутриклеточные защитные белки; полиморфизм генов

Zhukova A.G., Gorokhova L.G.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

A RETROSPECTIVE IN MOLECULAR AND GENETIC STUDIES OF PRODUCTION-RELATED PATHOLOGY

The review summarizes the main research directions at the Molecular-Genetic and Experimental Studies Laboratory. The latest data on the study of the molecular-genetic mechanisms of professionally conditioned pathology development, obtained by the laboratory staff in experimental and clinical studies, are summarized.

Key words: dust pathology of the lungs; chronic fluoride intoxication; intracellular protective proteins; gene polymorphism

Кузбасс является крупным индустриальным центром, в котором состояние здоровья населения подвергается негативному действию вредных производственных факторов, например высоких концентраций фтора, угольно-породной пыли (УПП), приводящих к развитию хронической фтористой интоксикации и пылевой патологии легких соответственно. Поэтому изучение молекулярно-генетических механизмов влияния вредных производственных факторов на организм является одной из важных медико-биологических проблем.

Лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований — научное подразделение НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний — создана в результате объединения лаборатории популяционной генетики и лаборатории экспериментальных гигиенических исследований.

У истоков формирования научных направлений лаборатории стояли Лотош Е.А., Лузина Ф.А., Гафаров Н.И., Михайлова Н.Н. В настоящее время штат лаборатории представлен главным научным сотрудником, 4 ведущими научными сотрудниками, 5 старшими научными сотрудниками, 1 лаборантом-исследователем и 2 инженерами.

Этапы становления лаборатории связаны с изучением:

- биохимического полиморфизма, демографической и популяционно-генетической структуры коренных народов юга Сибири;

- наследственной предрасположенности к профессиональным, профессионально обусловленным и

- мультифакторным заболеваниям населения Кузбасса;

- основных патогенетических звеньев, определяющих стадии развития профессиональных заболеваний с целью разработки эффективных способов профилактики и ранней коррекции метаболических нарушений, вызванных развитием антракосиликоза и флюороза;

- внутриклеточных защитных механизмов в динамике развития профессиональных заболеваний — антракосиликоза и флюороза.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Известно, что приспособление организма к действию вредных производственных факторов обеспечивается высокой активностью компенсаторных механизмов, которые направлены на восстановление гомеостаза и сохранение нормальной жизнедеятельности, то есть адаптивным процессом. При этом, в зависимости от исходного состояния организма и степени отклонения параметров новых условий среды от прежних, возможны различные исходы адаптивного процесса — формирование долговременной адаптации к действию повреждающих факторов и отсутствие клинических проявлений, либо развитие патологических состояний и их хронизация [20, 21].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения профессиональные заболевания любой эти-

ологии можно рассматривать как частное проявление фазы истощения компенсаторных реакций адаптационного синдрома, формирующегося под воздействием вредных производственных факторов.

Экспериментальными работами в лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований было показано, что реакция организма на длительное воздействие УПП и высоких концентраций фтора имеет волнообразный характер и развивается как общий адаптационный синдром [16]. В динамике развития хронической фтористой интоксикации (ХФИ) и пылевой патологии легких (ППЛ) выделены 3 стадии: тревоги, резистентности и истощения. При этом сроки развития этих стадий различны и зависят от специфики повреждающего фактора. Так, в динамике развития экспериментального антракосиликоза стадия тревоги развивается на 1-2 неделе затравки УПП, на 3-8 неделе она переходит в стадию резистентности, а на 12 неделе – в стадию истощения. При ХФИ процесс идет более интенсивно: стадия тревоги развивается на 1-3 неделе затравки фтором, стадия резистентности – на 3-5 неделе, стадия истощения – на 9 неделе эксперимента.

Показано, что сопутствующими факторами патогенеза ХФИ и ППЛ является гипоксия и, как следствие – нарушение энергетического баланса в тканях, изменение путей внутриклеточной сигнализации, в том числе и редокс-сигнальной системы, действие которой опосредовано активацией свободнорадикальных процессов в клетках [17, 22].

Ключевая роль в приспособлении к гипоксии принадлежит специфическому белковому фактору, индуцируемому при гипоксии – HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) [19, 25]. Экспериментальными исследованиями лаборатории показано, что при действии фтора и УПП происходит аккумуляция HIF-1 α в ядре и активация транскрипции HIF-зависимых генов [1, 17, 22, 24]. На ранних сроках развития (3-и сутки – 3 недели) ХФИ и ППЛ индуцируется синтез различных внутриклеточных защитных белков:

- конститутивных форм белков – HSC73, гем-оксигеназа-2 (НОх-2);
- индуцибельных форм белков – HSP72, НОх-1;
- ферментов антиоксидантной защиты – СОД и каталазы.

Показано, что изменение уровня и активности этих белков имеет тканеспецифичный характер и обеспечивает снижение интенсивности свободнорадикальных процессов в легких, миокарде и печени. Увеличение уровня ядерного фактора HIF-1 α и индуцируемых им белков семейства HSP сопровождается также приспособительной перестройкой метаболизма в тканях – повышением активности ферментов, обеспечивающих работу цикла Кребса (аспаратаминотрансфераза), глюкозо-аланинового шунта (аланинаминотрансфераза), липидного (гидроксибутиратдегидрогеназа) и белкового (γ -глутамилтрансфераза) обмена [17, 22].

Кроме того, экспериментальными исследованиями лаборатории показано существование специфических различий в реакции организма на длительное фтористое и угольно-пылевое воздействие. В частности, при длительном действии УПП или соединений фтора прежде всего проявляются стрессорная и гипоксическая компоненты. Однако вклад их в развитие ХФИ и ППЛ различен. Выявлено, что на ранних стадиях ХФИ большее значение имеет стрессорная компонента, опосредованная активацией свободнорадикальных процессов и повышением уровня индуцибельного белка HSP72 – в 4,4 раза выше по сравнению с контролем и в 2,3 раза выше по сравнению с ППЛ. Синтез белков, участвующих в защите органов от гипоксических повреждений, активируется только через 1 неделю и достигает максимума через 3 недели фтористого воздействия – уровни HIF-1 α и НОх-2 выше контрольных значений в 2 раза [1].

На ранних стадиях ППЛ основной составляющей компенсаторных реакций является гипоксическая компонента – на 3-и сутки действия УПП уровень НОх-2 увеличивается почти в три раза по сравнению с контролем и в два раза по сравнению с группой ХФИ. Функции НОх-2 не ограничиваются только защитными свойствами при гипоксических состояниях. Оказалось, что НОх-2 может функционировать как сенсор кислорода и его активных форм, а также регулировать экспрессию белков с антиоксидантными свойствами. В наших экспериментах показана активация ферментов антиоксидантной защиты в органах (сердце, легкие, печень и головной мозг) и увеличение уровня белков, участвующих в регуляции свободнорадикальных процессов в крови – церулоплазмينا и гаптоглобина [27].

Увеличение сроков фтористого или пылевого воздействия на организм больше 3 недели приводит к срыву адаптивного ответа в изученных органах. При этом основными повреждающими факторами на молекулярном уровне являются патологическая перестройка метаболизма (рассогласование активности ферментов, участвующих в регуляции гликолиза, цикла Кребса, липидного и белкового обмена), чрезмерная активация свободнорадикальных процессов и снижение уровня внутриклеточных защитных систем [17, 22]. Длительное воздействие на организм соединений фтора или УПП сопровождается органоспецифическими деструктивными изменениями, выраженность которых зависит от специфики повреждающего фактора. Так, при ХФИ в большей степени повреждается печень по сравнению с сердцем и легкими, тогда как при пылевом воздействии – легкие и головной мозг.

Использование молекулярных и морфологических методов исследования в изучении патогенеза профессиональных заболеваний позволило сотрудникам лаборатории адекватно подойти к подбору средств коррекции и своевременной профилактики ХФИ и ППЛ.

Одним из наиболее эффективных путей ограничения стрессиндуцированных повреждений является

ся непосредственное воздействие на процессы образования энергии и интенсивность свободнорадикального окисления в тканях с помощью средств растительного происхождения, обладающих адаптогенными свойствами [13].

К препаратам, повышающим адаптацию организма к неблагоприятным воздействиям, относятся Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.) и дигидрокверцетин (ДГК). Показано, что воздействие Родиолы розовой на организм затрагивает эндокринную регуляцию и обменные процессы, в результате чего повышается неспецифическая устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды, а ДГК обладает органопротективным и антиоксидантным действием [5, 13].

Ежедневное введение комплексного препарата с ДГК в течение 3, 6 и 9 недель крысам, подвергавшимся длительному воздействию УПП или соединений фтора, привело к снижению выраженности нарушений окислительно-восстановительного баланса в легких и коре головного мозга соответственно [26, 28, 29]: на контрольном уровне поддерживалась интенсивность свободнорадикальных процессов, повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы) и основных метаболических путей. Кроме того, при длительном воздействии УПП на организм комплексный препарат с ДГК в легких снижал выраженность дистрофических изменений и предотвращал формирование пылевых гранул [26, 29]. Такой защитный эффект ДГК при ППЛ и ХФИ связан с его способностью проявлять антиоксидантные свойства и активировать синтез фактора транскрипции HIF-1 α [12] и внутриклеточных защитных белков семейства HSP с шаперонными функциями [9]. Показано, что HIF-1 α опосредует активацию генов, регулирующих окислительно-восстановительный метаболизм [22, 25, 26], а HSP72 при стрессиндуцируемых воздействиях предотвращает окислительные повреждения ферментов основных метаболических путей (ЛДГ, АсАТ и др.) и антиоксидантной защиты (СОД, глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы) [17].

Профилактическое применение экстракта Родиолы розовой при длительном фтористом воздействии стимулировало процессы восстановления как на молекулярном, так и на морфологическом уровнях [5]:

1) улучшалась синтетическая функция печени и повышалась активность ферментов обмена глюкозы, липидов и белков;

2) сохранялась гомеостатическая функция почек – на физиологическом уровне поддерживалась концентрация ионов кальция и магния в крови;

3) в печени и почках выявлено уменьшение дистрофических изменений в клетках и значительное сокращение зон некроза.

Перечисленные положительные эффекты экстракта Родиолы розовой обусловлены стабилизирующим действием на клеточные мембраны тканей и окислительный метаболизм.

В целом защитные эффекты адаптогенов – ди-гидрокверцетина и Родиолы розовой – при производственно обусловленной патологии можно объяснить регуляторным действием на гомеостаз через ряд молекулярных механизмов:

1) индукция защитных белков, обеспечивающих адаптацию организма к стрессорным и гипоксическим повреждениям, например транскрипционного фактора HIF-1 α , участвующего в регуляции активности генов окислительно-восстановительного метаболизма;

2) активирующее действие на внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к повышению экспрессии защитных белков с шаперонной (HSP72 и HSC73) и антиоксидантной активностью (НОх-1, НОх-2, СОД и каталаза).

Таким образом, экспериментальными исследованиями:

- выявлены биохимические и молекулярные маркеры, позволяющие оценивать риск развития пылевой патологии легких и фтористой интоксикации;

- предложены эффективные способы профилактики и коррекции метаболических нарушений в тканях, вызванных длительным угольно-пылевым или фтористым воздействием на организм.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

В лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ведется поиск молекулярно-генетических маркеров, участвующих в патогенетических механизмах развития ХФИ и ППЛ.

Многочисленные исследования показывают, что воздействие одинаковых производственных факторов у одних рабочих приводит к формированию профессиональной патологии, в том числе ППЛ и ХФИ, а у других нет, что может быть связано с генетической предрасположенностью к развитию данных заболеваний [7, 10]. Важную роль в различном ответе на длительное угольно-пылевое или фтористое воздействие играют генетические полиморфизмы, приводящие к появлению белковых продуктов с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности [2, 15].

В настоящее время известно более 100 генов, экспрессию которых изменяют вредные производственные факторы. Среди них гены, белковые продукты которых участвуют в I и II фазах биотрансформации ксенобиотиков (CYP, GST), окислительном метаболизме (SOD, GPX), регуляции сосудистого тонуса (VEGF) и ремоделировании костной ткани (IL1 β , IL6, COL) [2, 4, 6, 15].

Основными ферментами I фазы биотрансформации ксенобиотиков являются изоформы цитохрома P450 – CYP1 и CYP2. После превращений в I фазе метаболиты вступают в реакции II фазы биотрансформации, ферменты которой, в том числе глутатионтрансферазы, участвуют в окончательной детоксикации ксенобиотиков с дальнейшим выведением

из организма. Полиморфизмы генов *CYP1* и *CYP2* приводят к синтезу ферментов с двукратной высокой активностью, в результате чего происходит накопление свободных радикалов, индуцирующих свободнорадикальные процессы и нарушение гомеостаза в клетках. Полиморфизм гена *GST* способствует появлению индивидуальных различий в метаболизме ряда ксенобиотиков, тогда как полиморфизм гена *SOD* приводит к изменению конформации активного центра фермента и как следствие — к снижению его активности.

Полиморфизм генов *CYP*, *GST*, *SOD*, *VEGF*, *IL1β*, *IL6* и *COL* был изучен у больных с ХФИ, ППЛ и лиц контрольной группы без установленного диагноза, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях. При этом были выявлены специфические особенности распределения полиморфных генотипов изученных генов в зависимости от действия вредного производственного фактора.

Так, при ППЛ анализ молекулярно-генетических полиморфизмов генов *CYP1A1* ($\chi^2 = 0,927$; $p = 0,629$; d.f. = 2) и *CYP1A2* ($\chi^2 = 1,274$; $p = 0,529$; d.f. = 2) не выявил статистически значимых различий между лицами основной и контрольной групп. Изучение делеционного полиморфизма *GSTT1* показало, что обладатели варианта *GSTT1*«+», ответственного за нормальную выработку фермента, наиболее подвержены развитию ППЛ. Шанс обнаружить данный вариант гена у лиц с пылевой патологией в 2,5 раза выше, чем в контроле: $\chi^2 = 3,906$; $p = 0,048$; d.f. = 1; OR = 2,52 (CI 95%: 0,99–6,39). В свою очередь обладатели нулевого аллеля *GSTT1* «-» резистентны к формированию этой патологии — $\chi^2 = 3,906$; $p = 0,048$; d.f. = 1; OR = 0,39 (CI 95%: 0,16–1,01) [4].

При ХФИ анализ распределения частот встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP1A1* показал предрасположенность к развитию флюороза у лиц с гетерозиготным генотипом AG — $\chi^2 = 3,91$; $p = 0,016$; OR = 1,98 (CI 95%: 0,50–2,9) [15]. Замена аденина на гуанин в гене *CYP1A1* (локализация 4889) приводит к изменению аминокислотной последовательности каталитического центра в ферменте, в результате чего в два раза повышается его активность [11].

Изучение полиморфизма генов ферментов *GST* показало, что у больных флюорозом превышена частота сочетаний неактивных генов *GSTT1**0/*GSTM1**0, связанных с высокой чувствительностью к токсикантам — $\chi^2 = 5,49$; $p = 0,02$; d.f. = 1; OR = 4,62 (CI 95%: 1,22–18,79).

Фтор является мощным остеотропным элементом, инициирующим патологию осевого и периферического скелета [18], что обуславливает важность исследования предрасположенности к развитию флюороза на генетическом уровне. Так, при ХФИ оценили роль молекулярно-генетических полиморфизмов генов *IL1β*, *IL6*, *COL* и *VEGF* в ремоделировании костной ткани у работников алюминиевого производства с остеопорозом и остеосклерозом [6, 23].

Выбор генов *IL1β* и *IL6* был обусловлен данными об участии провоспалительных цитокинов *IL1β* и *IL6* в регуляции метаболизма, образования и резорбции костной ткани. Было показано, что развитие остеосклероза у работников алюминиевого производства статистически достоверно связано с генотипом TT ($\chi^2 = 4,11$; OR = 2,60; $p \leq 0,05$) для гена *IL1β* и имеет положительную ассоциативную связь с генотипом GC ($\chi^2 = 4,31$; OR = 1,91; $p \leq 0,05$) для гена *IL6*. Преобладание генотипов TT и GC связано с высокими концентрациями цитокинов *IL1β* и *IL6* в крови соответственно [23].

Исследование полиморфизма гена коллагена первого типа α -1, показало статистически значимую сопряженность гомозиготного варианта *GG COL1A1* с вероятностью развития остеосклероза ($\chi^2 = 10,28$; $p = 0,030$; OR = 4,44; CI 95%: 1,28–15,45) [6].

Ведущую роль в процессах регенерации костной ткани играет кровоснабжение [3]. Одним из проявлений ХФИ является развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к ухудшению регионарной микроциркуляции и нарушению остеогенеза. Фактор роста сосудов — *VEGF* — является ключевым медиатором в процессах репарации повреждений костной ткани. Его ингибирование фторид-ионом приводит к снижению активности ангиогенеза в метафизарной зоне, но к интенсификации резорбции. Генотипирование полиморфного локуса гена *VEGF* у больных флюорозом показало статистически значимую взаимосвязь генотипа GC ($\chi^2 = 6,351$; $p = 0,01$, OR = 4,16) с высокой вероятностью развития профессионального флюороза. При этом аллель G ассоциирован со значительным снижением минеральной плотности костной ткани (OR = 3,16; CI 95%: 1,29–7,83) [6].

Таким образом, выявлена связь генетического полиморфизма с риском развития производственно обусловленных заболеваний — ХФИ и ППЛ, их патогенетически значимыми признаками и особенностями течения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время основными направлениями научных исследований лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований являются:

- изучение роли молекулярно-генетических механизмов в развитии профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний;
- экспериментальный поиск молекулярно-генетических и биохимических маркеров, позволяющих оценить предрасположенность к развитию профессиональной патологии;
- разработка эффективных способов профилактики и ранней коррекции метаболических нарушений, вызванных развитием профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников основных профессий угольной и металлургической промышленности;

- изучение наследственной предрасположенности населения Кузбасса к профессионально обусловленным и мультифакторным заболеваниям;

- исследование патогенетики коморбидных заболеваний, поиск генетических маркеров развития патологии сердечно-сосудистой системы при профессионально обусловленных заболеваниях;

- популяционно-генетические исследования коренных народов (шорцев, телеутов) Кемеровской

области, изучение генетической истории населения Сибири на основе структуры линий Y-хромосомы и мтДНК;

- изучение полиморфизмов генов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков у беременных женщин с целью выявления сочетаний, приводящих к активации мутационного процесса, одним из проявлений которого является возникновение и развитие врожденных пороков у плода.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Alekhina DA, Zhukova AG, Sazontova TG. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Technologies of living systems*. 2016; 13(6): 49-56. Russian (Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени //Технологии живых систем. 2016. Т. 13, № 6. С. 49-56.)
2. Gafarov NI, Zakharenkov VV, Panev NI, Kucher AN, Freidin MB, Rudko AA. The role of genetic factors in the development of chronic dust bronchitis in workers of coal mining enterprises of Kuzbass. *Hygiene and sanitation*. 2013; 92(4): 44-47. Russian (Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. Роль генетических факторов в развитии хронического пылевого бронхита у работников угледобывающих предприятий Кузбасса //Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 4. С. 44-47.)
3. Gudyrev OS, Faitelson AV, Pokrovsky MV, Dubrovin GM. Prospects of bone tissue microcirculation study in the search of new osteoporosis pathogenesis elements. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2007; (3): 17-20. Russian (Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В., Дубровин Г.М. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2007. № 3. С. 17-20.)
4. Kazitskaya AS, Panev NI, Yadykina TK, Gulyaeva ON, Evseeva NA. Genetic and biochemical aspects of formation of professional chronic dust bronchitis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 342-347. Russian (Казицкая А.С., Панев Н.И., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Евсеева Н.А. Генетические и биохимические аспекты формирования профессионального хронического пылевого бронхита //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 342-347.)
5. Mikhailova NN, Zhukova AG, Gorokhova LG, Bugaeva MS, Yadykina TK, Kiseleva AV. Assessment of the efficiency of prevention of chronic fluorine intoxication with Rhodiola Rosea L. adaptogen. *Hygiene and sanitation*. 2019; 98(7): 744-747. Russian (Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Ядыкина Т.К., Киселева А.В. Оценка эффективности профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогеном *Rhodiola rosea* L. //Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 7. С. 744-747.)
6. Mikhailova NN, Yadykina TK, Bugaeva MS, Danilov IP, Semenova EA, Doroshilova AV, et al. Clinical and experimental studies of bone tissue in fluorosis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 364-370. Russian (Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Данилов И.П., Семенова Е.А., Дорошилова А.В. и др. Клинико-экспериментальные исследования состояния костной ткани при флюорозе //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 364-370.)
7. Panev NI, Zakharenkov VV, Korotenko OYu, Epifantseva NN. Immune and cytokine mechanisms of the disorders of external respiration function in the miners with occupational dust pulmonary pathology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; (9): 109-110. Russian (Панев Н.И., Захаренков В.В., Коротенко О.Ю., Епифанцева Н.Н. Имунные и цитокиновые механизмы нарушения функции внешнего дыхания у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких //Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 109-110.)
8. Panossian A, Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals*. 2010; 3(1): 188-224.
9. Rogovskii VS, Matyushin AI, Shimanovskii NL, Semeikin AV, Kukhareva TS, Koroteev AM et al. Antiproliferative and antioxidant activity of new dihydroquercetin derivatives. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010; 73(9): 39-42. Russian (Роговский В.С., Матюшин А.И., Шимановский Н.Л., Семейкин А.В., Кухарева Т.С., Коротеев А.М. и др. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрокверцетина //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73, № 9. С. 39-42.)
10. Shpagina LA. Actual problems of occupational lung diseases. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2017; 37(1): 55-60. Russian (Шпагина Л.А. Актуальные проблемы профессиональных заболеваний легких //Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37, № 1. С. 55-60.)

11. Tomaszewski P, Kubiak-Tomaszewska G, Łukaszkiwicz J, Pachecka J. Cytochrome P450 polymorphism-molecular, metabolic, and pharmacogenetic aspects. III. Influence of CYP genetic polymorphism on population differentiation of drug metabolism phenotype. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2008; 65(3): 319-329.
12. Triantafyllou A, Mylonis I, Simos G, Bonanou S, Tsakalof A. Flavonoids induce HIF-1alpha but impair its nuclear accumulation and activity. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008; 44(4): 657-670.
13. Vladimirov YuA, Proskurnina EV, Demin EM, Izmailov DYu, Matveeva NS, Lubitskiy OB et al. Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2009; 74(3): 301-307. Russian (Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Демин Е.М., Матвеева Н.С., Любицкий О.Б., Новиков А.А. и др. Дигидрокверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза //Биохимия. 2009. Т. 74, № 3. С. 372-379.)
14. Wiegant FAC, Limandjaja G, de Poot SAH, Bayda LA, Vorontsova ON, Zenina TA, et al. Plant adaptogens activate cellular adaptive mechanisms by causing mild damage. In: *Adaptation Biology and Medicine. Vol. 5: Health Potentials*. Lukyanova L, Takeda N, Singal PK, eds. New Delhi: Narosa Publ., 2008. P. 319-332.
15. Yadykina TK, Gulyaeva ON, Rumpel OA, Semenova EA, Zhukova AG. Associative connection of molecular genetic and biochemical markers with the character of chronic fluoride intoxication in aluminum industry workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59(6): 324-329. Russian (Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Румпель О.А., Семенова Е.А., Жукова А.Г. Ассоциативная связь молекулярно-генетических и биохимических маркеров с характером течения хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевой промышленности //Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59, № 6. С. 324-329.)
16. Zakharenkov VV, Mikhailova NN, Ulanova EV, Fomenko DV, Zhukova AG. Pathogenesis of occupational diseases from the perspective of the general adaptation syndrome (experimental research). In: *Naukowa mysl informacyjnej powieki-2012: Materialy VIII Miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji*. Przemysl: Nauka i studia, 2012. p. 49-52. Russian (Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Жукова А.Г. Патогенез профессиональных заболеваний с позиции общего адаптационного синдрома (экспериментальные исследования) //Naukowa mysl informacyjnej powieki-2012: Materialy VIII Miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji, Прага, 07-15 марта 2012 года. Пшемысль: Nauka i studia, 2012. С. 49-52.)
17. Zakharenkov VV, Mikhailova NN, Zhdanova NN, Gorokhova LG, Zhukova AG. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracosilicosis development. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015; 159 (4): 431-434. Russian (Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Жданова Н.Н., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Экспериментальное исследование механизмов внутриклеточной защиты кардиомиоцитов, ассоциированной с фазами развития антракосиликоза //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 4. С. 418-422.)
18. Zhovtyak EP, Fedorov AA, Likhacheva EI, Ryabko EV, Gromov AS. Biologic markers of exposure to and effect of fluoride compounds in workers engaged into aluminum industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2010; (2): 20-23. Russian (Жовтяк Е.П., Федоров А.А., Лихачева Е.И., Рябко Е.В., Громов А.С. Биомаркеры экспозиции и эффекта действия фтористых соединений у рабочих алюминиевой промышленности //Медицина труда и промышленная экология. 2010; (2): 20-23.)
19. Zhukova AG, Sazontova TG. Hypoxia inducible factor-1α: function and biological role. *Hypoxia Medical Journal*. 2005; 13 (3-4): 34-41.
20. Zhukova AG, Ulanova EV, Fomenko DV, Kazitskaya AS, Yadykina TK. Specificity of cellular response to various occupational toxicants. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2011; (7): 23-26. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Казитская А.С., Ядыкина Т.К. Специфичность клеточного ответа на действие различных производственных токсикантов //Медицина труда и промышленная экология. 2011. № 7. С. 23-26.)
21. Zhukova AG, Ulanova EV, Shcherbakova DA, Yadykina TK. Dynamics of compensatory mechanisms at early stages of fluorine intoxications. *Technologies of living systems*. 2011; 8(1): 10-17. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Щербакова Д.А., Ядыкина Т.К. Динамика компенсаторных механизмов на ранних стадиях интоксикации фтором //Технологии живых систем. 2011. Т. 8, № 1. С. 10-17.)
22. Zhukova AG, Alekhina DA, Sazontova TG, Prokopyev YA, Gorokhova LG, Stryapko NV et al. Mechanisms of intracellular defense and activity of free radical oxidation in rat myocardium in the dynamics of chronic fluorine intoxication. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013; 156 (2): 224-227. Russian (Жукова А.Г., Алехина Д.А., Сазонтова Т.Г., Прокопьев Ю.А., Горохова Л.Г., Стряпко Н.В. и др. Механизмы внутриклеточной защиты и активность свободнорадикального окисления в миокарде крыс в динамике хронической фтористой интоксикации //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 8. С. 190-194.)
23. Zhukova AG, Semenova EA, Yadykina TK, Gorokhova LG, Bugaeva MS. Clinical and experimental study of the effects of the long-term action of sodium fluoride on the molecular-genetic mechanisms of bone tissue remodeling. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(3): 42-47. Russian (Жукова А.Г., Семенова Е.А., Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Бугаева М.С. Клинико-экспериментальное исследование влияния длительного действия фторида натрия на молекулярно-генетические механизмы ремоделирования костной ткани //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 3. С. 42-47.)
24. Zhukova AG, Gorokhova LG, Kiseleva AV, Sazontova TG, Mikhailova NN. Experimental study of the impact of low fluorine concentrations on the tissue level of HSP family proteins. *Hygiene and sanitation*. 2018; 97(7): 604-608. Russian

- (Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Киселёва А.В., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Экспериментальное исследование действия низких концентраций фтора на уровень белков семейства HSP в тканях //Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 7. С. 604-608.)
25. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, Mikhailova NN. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function, and genetic polymorphism. *Hygiene and sanitation*. 2019; 98(7): 723-728. Russian (Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм //Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 7. С. 723-728.)
26. Zhukova AG, Mikhailova NN, Sazontova TG, Zhdanova NN, Kazitskaya AS, Bugaeva MS et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disorders of lung tissues in the dynamics of coal-rock dust exposure and the adaptive correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 168(10): 420-424. Russian (Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Жданова Н.Н., Казицкая А.С., Бугаева М.С. и др. Участие свободнорадикальных процессов в структурно-метаболических нарушениях ткани лёгких в динамике воздействия угольно-породной пыли и их адаптогенная коррекция //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 10. С. 420-424.)
27. Zhukova AG, Zhdanova NN, Kazitskaya AS, Mikhailova NN, Sazontova TG. Organ-specific expression of protective proteins under the conditions of dust exposure to the body (experimental study). *Hygiene and sanitation*. 2020; 99(7): 750-754. Russian (Жукова А.Г., Жданова Н.Н., Казицкая А.С., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г. Органоспецифическая экспрессия защитных белков в условиях пылевого воздействия на организм (экспериментальное исследование) //Гигиена и санитария. 2020; 99(7): 750-754.)
28. Zhukova AG, Gorokhova LG, Kazitskaya AS, Yadykina TK, Mikhailova NN, Arkhipenko YuV. Adaptogenic correction of free radical brain damage in subchronic exposure to sodium fluoride. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020; 60(6): 381-386. Russian (Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Архипенко Ю.В. Адаптогенная коррекция свободнорадикальных повреждений головного мозга при субхроническом воздействии фторида натрия //Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 6. С. 381-386.)
29. Zhukova AG, Mikhailova NN, Zhdanova NN, Kazitskaya AS, Bugaeva MS, Gorokhova LG, et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disturbances in the lung tissues caused by exposure to coal-rock dust and their adaptogenic correction. *Bull Exp Biol Med*. 2020; 168(4): 439-443.

Сведения об авторах:

ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: nyura_g@mail.ru

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about authors:

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biological sciences, docent, head of the molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura_g@mail.ru

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, leading researcher, molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЖУКОВА Анна Геннадьевна, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППГЗ

E-mail: nyura_g@mail.ru