

Научная статья

ОЦЕНКА РИСКА НАРУШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА БУТИЛОВОГО КАУЧУКА С УЧЕТОМ АНАЛИЗА ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА rs1052133 ГЕНА *OGG1***Э.Р. Кудояров¹, Д.О. Каримов¹, А.Б. Бакиров^{1,2}, Г.Ф. Мухаммадиева¹,
Л.К. Каримова¹, Р.Р. Галимова^{1,2}**¹Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94²Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Несмотря на строгий контроль за содержанием вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны на современных нефтехимических производствах, химический фактор остается одним из основных факторов рабочей среды и может оказывать негативное влияние на состояние здоровья работников, в том числе увеличивая риск развития общесоматических заболеваний. В связи с этим актуальной задачей медицины труда является профилактика хронических неинфекционных заболеваний у работников на химических производствах путем своевременного выявления лиц групп риска, в том числе на основании анализа генетических особенностей организма работника.

*Представлено научное исследование, проведенное с добровольным участием 140 работников основных профессий современного производства бутилового каучука в рамках периодического медицинского осмотра с использованием современных гигиенических, клиничко-лабораторных и генетических методов. В ходе исследования выполнена гигиеническая оценка химического фактора на производстве, исследованы гематологические и биохимические показатели крови работников, определены генетический статус по полиморфному варианту rs1052133 гена *OGG1* и выраженность разрывов ДНК.*

В результате исследования выявлено негативное воздействие химического фактора на здоровье работников основных профессий на основании отклонений показателей биохимического анализа крови, включающего определение индикаторных ферментов, и повреждения ДНК. На основании исследований сформирована группа риска по состоянию гепатобилиарной системы. Для сохранения здоровья работников необходимо проведение профилактических мероприятий, включающих обеспечение безопасных условий труда по химическому фактору, своевременное выявление лиц групп риска и реабилитационные мероприятия.

Ключевые слова: здоровье, работники, кровь, печень, полиморфный вариант, ген *OGG1*, разрывы ДНК, профилактическая медицина.

© Кудояров Э.Р., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Мухаммадиева Г.Ф., Каримова Л.К., Галимова Р.Р., 2022

Кудояров Эльдар Ренатович – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: karimovdo@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

Бакиров Ахат Бариевич – доктор медицинских наук, профессор, советник директора, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: fbun@uniimtech.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

Мухаммадиева Гузель Фанисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ufniiimt@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

Каримова Лилия Казымовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела медицины труда (e-mail: iao-karimova@rambler.ru; тел.: 8 (347) 255-57-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>).

Галимова Расима Расиховна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медицины труда, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: rasima75@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-30-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4658-545X>).

Многие химические вещества, используемые в промышленности, способны нарушать такие биологические процессы в клетках, как синтез и модификация биомолекул, клеточное дыхание, метаболические превращения, внутриядерные процессы, процессы передачи клеточных сигналов [1–4]. Поступление ксенобиотиков в организм человека часто приводит к образованию активных форм кислорода, которые ускоряют процесс перекисного окисления липидов, прежде всего нарушая морфофункциональные свойства клеток с активным метаболизмом, одними из которых являются гепатоциты [5–8]. Как следствие токсического действия химических веществ, в том числе и в малых количествах, в печени происходят цитотоксические и холестатические повреждения [8–19].

Окисление биомолекул в печени стимулирует увеличение числа нейтрофилов в крови, которые в совокупности с другими непаренхимными клетками печени являются существенным источником прооксидантных химических соединений, повреждающих ДНК остальных клеток [8, 20]. К настоящему времени из источников в научной литературе известно об изменениях в молекулах ДНК лейкоцитов, проявляющихся в форме разрывов, aberrаций хромосом, увеличения доли модифицированных оснований, микроядер и сестринских хроматидных обменов у работников, контактирующих с токсичными веществами, в том числе в нефтехимических производствах [21–23].

Одним из факторов риска является снижение активности репарации вследствие существования полиморфных вариантов в специализированной группе генов [24, 25]. Ген *OGG1* человека (хромосома 3, короткое плечо р25.3, 9749944–9788246 п.н., плюс-цепь) кодирует белок 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазу (молекулярная масса 38782 Да, 345 аминокислот), который участвует в репарации двухцепочечных молекул ДНК путем разрезания по остаткам 8-оксогуанина из нуклеотидной цепи ДНК и удаления 7,8-дигидро-8-оксогуанина и 2,6-диамино-4-гидрокси-5-N-метилформамидопиримидина [26]¹. Продукты гена *OGG1* участвуют в патогенезе многих заболеваний, в том числе заболеваний гепатобилиарной системы: холангиокарциномы, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), цирроза печени, рака желчного пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы².

В случае замены аллеля С на аллель G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* наблюдается изменение в белковой последовательности 326 аминокислотного остатка серина на остаток цистеина, что может быть связано с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [27]. У пациентов с хро-

ническим гепатитом С и гепатоцеллюлярной карциномой наряду с наличием 8-оксогуанина в моче были значительно выше частоты генотипа GG (Cys/Cys) и аллеля G по гену *OGG1*, в отличие от группы сравнения [28]. Предполагаемое снижение активности репарации может быть связано, прежде всего, с димеризацией гомозиготного рецессивного варианта (GG) фермента *OGG1* и его устойчивостью к стимуляции белком APE1 (AP-эндонуклеаза 1), который также участвует в репарации [29]. По другим сведениям, наличие доминантного гомозиготного генотипа CC ассоциировано с развитием рака легких и онкозаболеваний в области головы и шеи у курящих лиц, что, вероятно, связано в данном варианте генотипа с высоким уровнем активности фермента *OGG1* [30].

За последние годы не менее важным становится применение метода ДНК-«комет» для исследования состояния здоровья человека. В ходе реализации проекта hCOMET Европейской группой по валидации метода ДНК-«комет», поддержанного в 2016 г. Европейской кооперацией науки и технологии, была продолжена разработка международной базы данных ComNet (с 2011 г.), содержащей сведения об исследовании ДНК-«комет» человека с 1999 по 2019 г. [31].

Изучение молекулярно-генетических повреждений и их репарация у работников, подвергающихся воздействию вредных веществ на производстве, является актуальным направлением научного исследования, так как позволяет выявлять значимые повреждения ДНК на самых ранних сроках развития токсического процесса.

Цель исследования – изучить связь полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* с формированием состояния гепатобилиарной системы у работников производства бутилового каучука.

Материалы и методы. Исследование выполнено при добровольном участии 107 работников (мужчины), проходивших углубленный медицинский осмотр, из одного предприятия, специализирующегося на производстве бутилового каучука, возраст которых составил от 21 до 66 лет. В качестве группы сравнения были выбраны 33 инженерно-технических работника производства, которые не подвергались воздействию химического фактора производства и имели тот же возраст. С каждым работником было оформлено добровольное информированное согласие.

Работники, не подвергавшиеся воздействию химического фактора в процессе трудовой деятельности и включенные в группу сравнения, не отличались по значениям среднего возраста и стажа от работников основных профессий ($p > 0,05$). Сформи-

¹ O15527. OGG1_HUMAN [Электронный ресурс] // UniProt: freely accessible resource of protein sequence and functional information. – URL: <https://www.uniprot.org/uniprot/O15527> (дата обращения: 20.06.2022).

² OGG1 [Электронный ресурс] // MalaCards: human disease database. – URL: <https://www.malacards.org/search/results?query=ogg1> (дата обращения: 12.07.2022).

рованные группы не имеют статистически значимых различий по возрасту и стажу при сравнении с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок ($p > 0,05$). Среди 107 работников представлены следующие профессии: 31,78 % – аппаратчики, 34,58 % – слесари по ремонту технологического оборудования (РТО), 33,64 % – слесари по контрольно-измерительным приборам и автоматике (КИПиА).

Санитарно-гигиенические исследования выполнены с применением утвержденных методик в соответствии с нормативными актами. Клинические исследования биохимических показателей крови выполнены с использованием стандартизированных и унифицированных методов лабораторной диагностики на автоматическом анализаторе Humolyzer-900 Plus³. Подсчет форменных элементов крови, в том числе измерение концентрации гемоглобина, проводился на гематологическом анализаторе DREW-3 (Drew Scientific, США). Определение скорости оседания эритроцитов осуществлялось по методу Панченкова.

Лейкоциты были выделены из крови работников методом экстракции в градиенте фикола (1,077 г/см³, «ПанЭко», Россия). Из 100 мкл свежее выделенной клеточной суспензии были приготовлены микропрепараты лейкоцитов в 1%-ной легкоплавкой агарозе. Микропрепараты были погружены в охлажденный лизирующий солевой раствор (рН = 10) на 1,5–2 ч (+2...+8 °С), инкубированы в течение 20–25 мин в охлажденном щелочном буферном растворе для электрофореза (рН > 13), и далее был проведен электрофорез ДНК одиночных клеток (при напряженности 0,9–1 В/см). По окончании электрофореза микропрепараты фиксировали в этаноле, высушивали, окрашивали бромистым этидием, фотографировали с помощью микроскопа Zeiss Axio Imager.D2 (увеличение 100х) и цифровой камеры AxioCam MRc5. В каждом образце было сфотографировано не менее 150 «комет». Определение относительного содержания ДНК в хвостах «комет» (%) проводили в программе ImageJ 1.48 (Wayne Rasband).

Для анализа полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* использовалась ДНК лейкоцитов крови, выделенная с помощью набора Extract DNA Blood («Евроген», Россия). Для определения аллелей однонуклеотидного полиморфного варианта rs1052133 в последовательности ДНК гена репарации *OGG1* были сконструированы пара праймеров (прямой, обратный) и пара флуоресцентных зондов, различающихся по одному нуклеотиду, для выявления аллелей G и C.

Аmplификацию и детекцию проводили на термоциклере Rotor-Gene Q (Qiagen). Специально для амплификации участка каждого гена и детекции

флуоресцентного свечения зондов были подобраны оптимальные условия реакции, при которых достигается высокий уровень свечения накопленного продукта. Полученные кривые накопления флуоресцентного свечения были проанализированы в программе Rotor-Gene 6000 Series Software.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена в программе SPSS Statistics 25.0.

Результаты и их обсуждение. Бутиловый каучук является одним из важнейших продуктов нефтехимического синтеза, используемых в различных отраслях экономики. В технологии производства бутилового каучука присутствуют химические вещества с общетоксическим, раздражающим и гепатотропным действием.

На производстве бутилового каучука на работников воздействует комплекс вредных факторов рабочей среды, среди которых ведущим является химический. Химический фактор обусловлен поступлением химических веществ, обладающих общетоксическим, раздражающим, наркотическим и гепатотропным действием, в рабочую зону с последующим проникновением в организм работника при вдыхании и при контакте с кожей. Основными химическими веществами на производстве бутилового каучука являются олефины (в том числе бутadiен, этилен, изобутилен) и алканы (метан, пропан, бутан, пентан), метил хлористый, ароматические углеводороды (бензол, толуол).

Условия труда аппаратчиков на производстве бутилового каучука по химическому фактору (хлористый метил, ароматические углеводороды) соответствовали классу 3.2. Наиболее интенсивное загрязнение воздуха рабочей зоны отмечено при выполнении некоторых газоопасных работ (отбор технологических проб, чистка и ремонт оборудования). В ходе химического анализа воздуха рабочей зоны на рабочих местах слесарей РТО выявлено, что при текущем ремонте концентрации предельных углеводородов, как правило, не превышали ПДК. Содержание непредельных углеводородов достигало 2 ПДК (35–39 % проб), а хлористого метила – до 3 ПДК (80 % отобранных проб). При проведении капитального ремонта со вскрытием корпусов аппаратов и трубопроводов наблюдался максимальный подъем содержания хлористого метила в воздухе рабочей зоны слесарей РТО – до 4 ПДК, что дало основание для оценки химического фактора на их рабочих местах как соответствующего классам 3.2–3.3. В воздухе рабочей зоны слесарей КИПиА не было зарегистрировано превышений ПДК нормируемых химических веществ, что позволило оценить их условия труда по химическому фактору как допустимые (класс 2).

Наличие вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны обусловило значимость исследо-

³ Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 798 с.

вания гематологических и биохимических показателей крови работников, результаты которого представлены в табл. 1.

По результатам, полученным в ходе исследования гематологических и биохимических показателей, стоит отметить выраженное изменение негативного характера в показателях индикаторных ферментов печени у слесарей по ремонту технологического оборудования и аппаратчиков, по отношению к группе сравнения (см. табл. 1). Наиболее выраженным изменением, по отношению к группе сравнения, является повышение в 1,5 раза активности аланинаминотрансферазы у слесарей РТО и аппаратчиков ($p < 0,05$). В группе слесарей КИПиА статистически значимых отличий по гематологическим и биохимическим показателям крови от группы сравнения не выявлено ($p > 0,05$). Кроме того, обнаружено статистически значимое повышение в 1,1–1,4 раза среднего содержания ДНК в хвосте «кометы», в отличие от группы сравнения, во всех профессиональных группах работников, контактирующих с гепатотропными химическими веществами, что указывает на наличие повышенной химиче-

ской нагрузки (табл. 2). Медианное содержание ДНК в хвосте «кометы» было повышено в 1,3–1,4 раза у слесарей РТО и аппаратчиков, по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Также средняя представленность «комет» с повреждениями более 5 % ДНК у слесарей РТО в 2,2 раза превышала аналогичное значение в группе сравнения ($p < 0,05$).

По результатам амплификации участка гена *OGGI* было рассчитано отношение шансов для оценки риска нарушения репарации при наличии определенного генотипа полиморфного варианта rs1052133 у работников основных профессий. Обнаружено, что рисковым фактором является наличие рецессивного аллеля G в полиморфном варианте rs1052133 у аппаратчиков (ОШ = 4,464; 95 % ДИ: 1,564–12,744), слесарей РТО (ОШ = 5,134; 95 % ДИ: 1,820–14,481) и слесарей КИПиА (ОШ = 3,906; 95 % ДИ: 1,391–10,969) по отношению к группе сравнения (табл. 3).

Риски снижения репарации ДНК могут быть связаны прежде всего с димеризацией гомозиготного рецессивного варианта (GG) фермента *OGGI*, что представлено в литературе [29].

Таблица 1

Гематологические и биохимические показатели крови работников нефтехимического предприятия

Показатель	Аппаратчики	Слесари РТО	Слесари КИПиА	Группа сравнения
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,41 \pm 2,36$	$7,47 \pm 1,43^*$	$6,47 \pm 1,34$	$6,46 \pm 1,22$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,03 \pm 0,34$	$5,18 \pm 0,52$	$5,12 \pm 0,45$	$4,98 \pm 0,39$
Гемоглобин, г/л	$138,79 \pm 8,83$	$144,43 \pm 7,41$	$140,28 \pm 3,82$	$141,48 \pm 5,67$
Тромбоциты, $10^9/л$	$227,38 \pm 36,19$	$225,70 \pm 39,10$	$212,33 \pm 32,93$	$218,36 \pm 33,17$
СОЭ, мм/ч	$6,94 \pm 3,83$	$7,30 \pm 2,71$	$6,06 \pm 1,12$	$6,67 \pm 1,43$
АСТ, Ед/л	$25,24 \pm 3,26$	$25,84 \pm 3,11^*$	$22,78 \pm 1,76$	$23,85 \pm 2,96$
АЛТ, Ед/л	$28,88 \pm 4,26^*$	$29,68 \pm 3,33^*$	$18,94 \pm 2,53$	$19,76 \pm 2,50$
Коэффициент де Ритиса	$0,89 \pm 0,16^*$	$0,88 \pm 0,14^*$	$1,21 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,07$
ГГТП, Ед/л	$25,49 \pm 1,50$	$26,08 \pm 1,57^*$	$24,70 \pm 1,61$	$24,53 \pm 1,59$
ЩФ, Ед/л	$89,65 \pm 5,49^*$	$90,86 \pm 3,03^*$	$73,33 \pm 3,35$	$72,21 \pm 4,57$
Холестерин, ммоль/л	$4,86 \pm 0,63^*$	$5,22 \pm 0,44^*$	$4,35 \pm 0,63$	$4,06 \pm 0,40$
Глюкоза, ммоль/л	$4,89 \pm 0,35$	$5,02 \pm 0,65$	$5,06 \pm 0,34$	$4,91 \pm 0,40$
Билирубин общий, мкмоль/л	$11,24 \pm 5,32$	$11,62 \pm 6,05$	$11,03 \pm 3,32$	$10,81 \pm 3,81$

Примечание: * – статистически значимое различие с группой сравнения ($p < 0,05$); СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Таблица 2

Показатели разрывов ДНК лейкоцитов периферической крови работников нефтехимического предприятия

Группа	Среднее содержание ДНК в хвосте «кометы» \pm стандартное отклонение, %	Медианное содержание ДНК в хвосте «кометы» (межквартильный интервал 25–75), %	Средняя представленность «комет» с повреждениями более 5 % ДНК в хвосте \pm стандартная ошибка среднего, %
Слесари РТО	$4,43 \pm 1,31^*$	$3,69 (2,92–3,98)^*$	$27,30 \pm 3,80^*$
Аппаратчики	$4,09 \pm 0,73^*$	$3,45 (3,10–3,86)^*$	$15,59 \pm 3,43$
Слесари КИПиА	$3,45 \pm 0,80^*$	$2,85 (2,46–3,25)$	$14,96 \pm 2,08$
Группа сравнения	$3,28 \pm 0,50$	$2,73 (2,38–2,94)$	$12,36 \pm 5,16$

Примечание: * – статистически значимое различие с группой сравнения по критерию Краскела – Уоллиса ($p < 0,05$).

Риски влияния аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* на репарацию ДНК у работников, контактирующих с гепатотропными веществами

Профессия	Отношение шансов	95 % ДИ
Слесари РТО	5,134	1,820–14,481
Аппаратчики	4,464	1,564–12,744
Слесари КИПиА	3,906	1,391–10,969

Таким образом, при наличии аллеля G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* работники, имеющие изменения негативного характера в активностях индикаторных ферментов и показателях повреждений ДНК, могут быть отнесены к группе риска и взяты под динамическое медицинское наблюдение.

Выводы:

1. Химический фактор на рабочих местах, представленный вредными веществами преимущественно общетоксического и гепатотропного действия, оценен у аппаратчиков как вредный класс 2-й степени, у слесарей по ремонту технологического оборудования – вредный класс 3-й степени.

2. Выявленные отклонения в состоянии здоровья у работников с профессиями «аппаратчик» или «слесарь по ремонту технологического оборудования» в виде значимого повышения активностей таких индикаторных ферментов, как аспартат- и аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, по отношению к груп-

пе сравнения указывают на развитие нарушений гепатобилиарной системы под воздействием вредных веществ.

3. В результате определения показателей разрывов ДНК лейкоцитов в периферической крови работников обнаружено повышение поврежденности ДНК, что может использоваться в качестве биологического маркера негативного воздействия вредных веществ в условиях нефтехимических производств.

4. По полиморфным вариантам rs1052133 гена *OGG1* в результате проведенных генетических исследований к группам риска по состоянию гепатобилиарной системы отнесены работники, имеющие в генотипе рецессивный аллель G (ОШ = 4,474; 95 % ДИ: 1,848–10,835).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Weber L.W.D., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 105–136. DOI: 10.1080/713611034
- Döring B., Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism // Drug Metab. Rev. – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 261–282. DOI: 10.3109/03602532.2014.882353
- In vivo imaging of systemic transport and elimination of xenobiotics and endogenous molecules in mice / R. Reif, A. Ghallab, L. Beattie, G. Günther, L. Kuepfer, P.M. Kaye, J.G. Hengstler // Arch. Toxicol. – 2017. – Vol. 91, № 3. – P. 1335–1352. DOI: 10.1007/s00204-016-1906-5
- Xu C., Li C.Y.-T., Kong A.-N.T. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics // Arch. Pharm. Res. – 2005. – Vol. 28, № 3. – P. 249–268. DOI: 10.1007/BF02977789
- Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях. – Уфа: Мир печати, 2010. – 176 с.
- Свободнорадикальное окисление и старение / В.Х. Хавинсон, В.А. Бакиров, А.В. Арутюнян, В.В. Малинин. – СПб: Наука. Ленинградское отделение, 2003. – 328 с.
- Клинико-биохимические и генетические маркеры токсического поражения печени на производствах нефтехимии / Р.Р. Галимова, Э.Т. Валеева, Г.В. Тимашева, А.Б. Бакиров, Л.И. Селезнева, Л.К. Каримова, Л.М. Карамова. – Уфа: ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, 2012. – 35 с.
- Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences / S. Joshi-Barve, I. Kirpich, M.C. Cave, L.S. Marsano, C.J. McClain // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 1, № 4. – P. 356–367. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.05.006
- Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 147–152. DOI: 10.1172/JCI22422
- Alison M.R. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis // Stem Cell Rev. – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 253–260. DOI: 10.1385/SCR:1:3:253
- Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification // Semin. Ultrasound CT MR. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 501–510. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003
- Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways / D. Mezale, I. Strumfa, A. Vanags, M. Mezals, I. Fridrihsone, B. Strumfs, D. Balodis // Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges / ed. by G. Tsoulfas. – London: InTech, 2017. – P. 1–35. DOI: 10.5772/intechopen.68771
- Bile acids affect liver mitochondrial bioenergetics: possible relevance for cholestasis therapy / A.P. Rolo, P.J. Oliveira, A.J. Moreno, C.M. Palmeira // Toxicol. Sci. – 2000. – Vol. 57, № 1. – P. 177–185. DOI: 10.1093/toxsci/57.1.177

14. Caro A.A., Cederbaum A.I. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1 // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 27–42. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121704
15. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo / F.C. McGillicuddy, M. de la Llera Moya, C.C. Hinkle, M.R. Joshi, E.H. Chiquoine, J.T. Billheimer, G.H. Rothblat, M.P. Reilly // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 1135–1145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721
16. Liver and biliary problems in cystic fibrosis / C. Colombo, P.M. Battezzati, M. Strazzabosco, M. Podda // *Semin. Liver Dis.* – 1998. – Vol. 18, № 3. – P. 227–235. DOI: 10.1055/s-2007-1007159
17. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease / T. Pérez Fernández, P. López Serrano, E. Tomás, M.L. Gutiérrez, J.L. Lledó, G. Cacho, C. Santander, C.M. Fernández Rodríguez // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2004. – Vol. 96, № 1. – P. 60–73. DOI: 10.4321/s1130-01082004000100008
18. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 25. – P. 7683–7708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683
19. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease / P.L.M. Jansen, A. Ghallab, N. Vartak, R. Reif, F.G. Schaap, J. Hampe, J.G. Hengstler // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 722–738. DOI: 10.1002/hep.28965
20. Henkel R.R., Solomon M.C. Jr. Chapter 1.5 – Leucocytes as a cause of oxidative stress // *Oxydants, antioxydants and impact of the oxidative status in male reproduction* / ed. by R. Henkel, L. Samanta, A. Agarwal. – London: Elsevier, Academic Press, 2019. – P. 37–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-812501-4.00005-5
21. Valverde M., Rojas E. Chapter 11. Comet assay in human biomonitoring // *The Comet Assay in Toxicology: Edition 2.* – 2017. – Vol. 30. – P. 264–313. DOI: 10.1039/9781782622895-00264
22. Biomonitoring of genotoxic risk in workers in a rubber factory: Comparison of the Comet assay with cytogenetic methods and immunology / M. Somorovská, E. Szabová, P. Vodička, J. Tulinská, M. Barančoková, R. Fábry, A. Lísková, Z. Riegerová [et al.] // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 445, № 2. – P. 181–192. DOI: 10.1016/S1383-5718(99)00125-4
23. A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer / A.K. Kumar, V. Balachandar, M. Arun, S.A.K.M. Ahamed, S.S. Kumar, B. Balamuralikrishnan, K. Sankar, K. Sasikala // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 652–658. DOI: 10.1007/s00244-012-9857-1
24. Boiteux S., Radicella J.P. The human *OGG1* gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol. 377, № 1. – P. 1–8. DOI: 10.1006/abbi.2000.1773
25. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in relation to *XRCC1* rs25487 G/A (Arg399Gln) and *OGG1* rs1052133 C/G (Ser326Cys) DNA repair genes polymorphisms in patients with chronic hepatitis C and related hepatocellular carcinoma / A.A. Mahmoud, M.H. Hassan, A.A. Ghweil, A. Abdelrahman, A.N. Mohammad, H.H. Ameen // *Cancer Manag. Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 5343–5351. DOI: 10.2147/CMAR.S209112
26. Sampath H., Lloyd R.S. Roles of *OGG1* in transcriptional regulation and maintenance of metabolic homeostasis // *DNA Repair.* – 2019. – Vol. 81. – P. 102667. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102667
27. Guo J., Yang J., Li Y. Association of *hOGG1* Ser326Cys polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 8977–8985.
28. Association between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and cancer risk: Evidence from 152 case-control studies / H. Zou, Q. Li, W. Xia, Y. Liu, X. Wei, D. Wang // *J. Cancer.* – 2016. – Vol. 7, № 10. – P. 1273–1280. DOI: 10.7150/jca.15035
29. Hill J.W., Evans M.K. Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic S326C *OGG1* glycosylase // *Nucleic Acids Res.* – 2006. – Vol. 34, № 5. – P. 1620–1632. DOI: 10.1093/nar/gkl060
30. Multiple pathway-based genetic variations associated with tobacco related multiple primary neoplasms / A. Kotnis, J. Namkung, S. Kannan, N. Jayakrupakar, T. Park, R. Sarin, R. Mulherkar // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e30013. DOI: 10.1371/journal.pone.0030013
31. The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders / M. Milić, M. Ceppi, M. Bruzzone, A. Azqueta, G. Brunborg, R. Godschalk, G. Koppen, S. Langie [et al.] // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* – 2021. – Vol. 787. – P. 108371. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108371

Оценка риска нарушения состояния гепатобилиарной системы у работников производства бутилового каучука с учетом анализа полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* / Э.Р. Кудояров, Д.О. Каримов, А.Б. Бакиров, Г.Ф. Мухаммадиева, Л.К. Каримова, Р.Р. Галимова // *Анализ риска здоровью.* – 2022. – № 4. – С. 177–185. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.17



Research article

ASSESSING RISKS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN WORKERS EMPLOYED AT BUTYL RUBBER PRODUCTION ALLOWING FOR ANALYSIS OF THE *OGG1* GENE POLYMORPHIC VARIANT rs1052133**E.R. Kudoyarov¹, D.O. Karimov¹, A.B. Bakirov^{1,2}, G.F. Mukhammadieva¹, L.K. Karimova¹, R.R. Galimova^{1,2}**¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation²Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

Contemporary petrochemical productions maintain strict control over contents of adverse chemicals in workplace air. Despite that, the chemical factor remains one of the major harmful occupational factors and can produce adverse effects on workers' health by increasing, among other things, risks of general somatic diseases. Given that, prevention of chronic non-communicable diseases in workers employed at chemical productions remains a vital challenge for occupational medicine. A way to tackle it is to timely detect risk groups relying on, among other things, analysis of workers' genetic peculiarities.

*This article presents a study with 140 volunteers participating in it; they had basic occupations required at contemporary butyl rubber production. It was conducted within a periodical medical examination that involved using up-to-date hygienic, clinical-laboratory and genetic methods. The study included hygienic assessment of the chemical factor at the analyzed production, examination of hematologic and biochemical blood indicators, identification of workers' genetic status as per the rs1052133 polymorphic variant of the *OGG1* gene and the severity of DNA breaks.*

The study revealed adverse effects produced by the chemical factors on health of workers with basic occupations based on deviations in biochemical blood indicators obtained by tests that included indicator enzyme identification, and DNA damage. Following the study results, a risk group was created as per the state of the hepatobiliary system. To preserve workers' health, it is necessary to implement certain preventive measures that include providing safe working conditions as regards the chemical factor, timely detection of risk groups and rehabilitation activities.

Keywords: health, workers, blood, liver, polymorphic variant, *OGG1* gene, DNA breaks, preventive medicine.

References

1. Weber L.W.D., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2003, vol. 33, no. 2, pp. 105–136. DOI: 10.1080/713611034
2. Döring B., Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab. Rev.*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 261–282. DOI: 10.3109/03602532.2014.882353

© Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Bakirov A.B., Mukhammadieva G.F., Karimova L.K., Galimova R.R., 2022

Eldar R. Kudoyarov – Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

Denis O. Karimov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: karimovdo@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

Akhat B. Bakirov – Doctor of Medical Sciences, Professor, director's adviser; Head of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of additional training for work (e-mail: fbun@uniimtech.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

Guzel F. Mukhammadieva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ufniiimt@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

Liliya K. Karimova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Occupational Medicine Department (e-mail: iao-karimova@rambler.ru; tel.: +7 (347) 255-57-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>).

Rasima R. Galimova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Occupational Medicine Department; Associate Professor at the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of additional training for work (e-mail: rasima75@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-30-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4658-545X>).

3. Reif R, Ghallab A., Beattie L., Günther G., Kuepfer L., Kaye P.M., Hengstler J.G. In vivo imaging of systemic transport and elimination of xenobiotics and endogenous molecules in mice. *Arch. Toxicol.*, 2017, vol. 91, no. 3, pp. 1335–1352. DOI: 10.1007/s00204-016-1906-5
4. Xu C., Li C.Y.-T., Kong A.-N.T. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch. Pharm. Res.*, 2005, vol. 28, no. 3, pp. 249–268. DOI: 10.1007/BF02977789
5. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Okislitel'nyi stress i povrezhdenie pecheni pri khimicheskikh vozdeistviyakh [Oxidative stress and liver damage from chemical exposures]. Ufa, Mir pechati, 2010, 176 p. (in Russian).
6. Khavinson V.Kh., Barinov V.A., Arutyunyan A.V., Malinin V.V. Svobodnoradikal'noe okislenie i starenie [Free radical oxidation and aging]. St. Petersburg, Nauka, 2003, 327 p. (in Russian).
7. Galimova R.R., Valeeva E.T., Timasheva G.V., Bakirov A.B., Selezneva L.I., Karimova L.K., Karamova L.M. Kliniko-biokhimicheskie i geneticheskie markery toksicheskogo porazheniya pecheni na proizvodstvakh neftekhimii [Clinical, biochemical and genetic markers of toxic liver damage in petrochemical industries]. Ufa, FBUN Ufimskii NII meditsiny truda i ekologii cheloveka Publ., 2012, 35 p. (in Russian).
8. Joshi-Barve S., Kirpich I., Cave M.C., Marsano L.S., McClain C.J. Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, vol. 1, no. 4, pp. 356–367. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.05.006
9. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 114, no. 2, pp. 147–152. DOI: 10.1172/JCI22422
10. Alison M.R. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis. *Stem Cell Rev.*, 2005, vol. 1, no. 3, pp. 253–260. DOI: 10.1385/SCR:1:3:253
11. Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification. *Semin. Ultrasound CT MR*, 2016, vol. 37, no. 6, pp. 501–510. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003
12. Mezale D., Strumfa I., Vanags A., Mezals M., Fridrihsone I., Strumfs B., Balodis D. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways. *Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges*. In: G. Tsoulfas ed. London, InTech, 2017, pp. 1–35. DOI: 10.5772/intechopen.68771
13. Rolo A.P., Oliveira P.J., Moreno A.J., Palmeira C.M. Bile acids affect liver mitochondrial bioenergetics: possible relevance for cholestasis therapy. *Toxicol. Sci.*, 2000, vol. 57, no. 1, pp. 177–185. DOI: 10.1093/toxsci/57.1.177
14. Caro A.A., Cederbaum A.I. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2004, vol. 44, no. 1, pp. 27–42. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121704
15. McGillicuddy F.C., de la Llera Moya M., Hinkle C.C., Joshi M.R., Chiquoine E.H., Billheimer J.T., Rothblat G.H., Reilly M.P. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*, 2009, vol. 119, no. 8, pp. 1135–1145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721
16. Colombo C., Battezzati P.M., Strazzabosco M., Podda M. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Semin. Liver Dis.*, 1998, vol. 18, no. 3, pp. 227–235. DOI: 10.1055/s-2007-1007159
17. Pérez Fernández T., López Serrano P., Tomás E., Gutiérrez M.L., Lledó J.L., Cacho G., Santander C., Fernández Rodríguez C.M. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2004, vol. 96, no. 1, pp. 60–73. DOI: 10.4321/s1130-01082004000100008
18. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, no. 25, pp. 7683–7708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683
19. Jansen P.L.M., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F.G., Hampe J., Hengstler J.G. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*, 2017, vol. 65, no. 2, pp. 722–738. DOI: 10.1002/hep.28965
20. Henkel R.R., Solomon M.C. Chapter 1.5 – Leucocytes as a cause of oxidative stress. *Oxydants, antioxydants and impact of the oxidative status in male reproduction*. In: R. Henkel, L. Samanta, A. Agarwal eds. London, Elsevier, Academic Press, 2019, pp. 37–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-812501-4.00005-5
21. Valverde M., Rojas E. Chapter 11. Comet assay in human biomonitring. *The Comet Assay in Toxicology*, 2017, vol. 30, pp. 264–313. DOI: 10.1039/9781782622895-00264
22. Somorovská M., Szabová E., Vodička P., Tulinská J., Barančoková M., Fábry R., Lísková A., Riegerová Z. [et al.]. Biomonitoring of genotoxic risk in workers in a rubber factory: Comparison of the Comet assay with cytogenetic methods and immunology. *Mutat. Res.*, 1999, vol. 445, no. 2, pp. 181–192. DOI: 10.1016/s1383-5718(99)00125-4
23. Kumar A.K., Balachandar V., Arun M., Ahamed S.A.K.M., Kumar S.S., Balamuralikrishnan B., Sankar K., Sasikala K. A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2013, vol. 64, no. 4, pp. 652–658. DOI: 10.1007/s00244-012-9857-1
24. Boiteux S., Radicella J.P. The human *OGG1* gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, vol. 377, no. 1, pp. 1–8. DOI: 10.1006/abbi.2000.1773
25. Mahmoud A.A., Hassan M.H., Ghweil A.A., Abdelrahman A., Mohammad A.N., Ameen H.H. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in relation to *XRCC1* rs25487 G/A (Arg399Gln) and *OGG1* rs1052133 C/G (Ser326Cys) DNA repair genes polymorphisms in patients with chronic hepatitis C and related hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag. Res.*, 2019, vol. 11, pp. 5343–5351. DOI: 10.2147/CMAR.S209112
26. Sampath H., Lloyd R.S. Roles of *OGG1* in transcriptional regulation and maintenance of metabolic homeostasis. *DNA Repair*, 2019, vol. 81, pp. 102667. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102667
27. Guo J., Yang J., Li Y. Association of *hOGG1* Ser326Cys polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 6, pp. 8977–8985.

28. Zou H., Li Q., Xia W., Liu Y., Wei X., Wang D. Association between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and cancer risk: Evidence from 152 case-control studies. *J. Cancer*, 2016, vol. 7, no. 10, pp. 1273–1280. DOI: 10.7150/jca.15035
29. Hill J.W., Evans M.K. Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic S326C *OGG1* glycosylase. *Nucleic Acids Res.*, 2006, vol. 34, no. 5, pp. 1620–1632. DOI: 10.1093/nar/gkl060
30. Kotnis A., Namkung J., Kannan S., Jayakrupakar N., Park T., Sarin R., Mulherkar R. Multiple pathway-based genetic variations associated with tobacco related multiple primary neoplasms. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. e30013. DOI: 10.1371/journal.pone.0030013
31. Milić M., Ceppi M., Bruzzone M., Azqueta A., Brunborg G., Godschalk R., Koppen G., Langie S. [et al.]. The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, 2021, vol. 787, pp. 108371. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108371

Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Bakirov A.B., Mukhammadieva G.F., Karimova L.K., Galimova R.R. Assessing risks of functional disorders of hepatobiliary system in workers employed at butyl rubber production allowing for analysis of the OGG1 gene polymorphic variant rs1052133. Health Risk Analysis, 2022, no. 4, pp. 177–185. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.17.eng

Получена: 26.09.2022

Одобрена: 08.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022