

ОЦЕНКА НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ГОРНОРУДНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ПОСРЕДСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ-МИШЕНЕЙ

Н. В. Зайцева^{1,4}, А. Г. Фадеев², Д. В. Горяев², М. А. Землянова^{1,3}✉, Е. В. Пескова¹, А. В. Галиulina⁵, О. Н. Захаринская⁵, Н. И. Булатова¹¹ Федеральний научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Пермь, Россия² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, Красноярск, Россия³ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия⁴ Российская академия наук, Москва, Россия⁵ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

Воздействие вредных и опасных производственных факторов на предприятиях горнорудной промышленности формирует риски для здоровья работников при длительной производственной экспозиции химическими веществами с воздухом рабочей зоны. Реализация риска может формировать ущерб здоровью работников основных профессий подземной добычи руд. Целью работы было оценить негативные эффекты у работников предприятия горнорудной промышленности, подвергающихся воздействию металлов с воздухом рабочей зоны, путем исследования белков-мишеней. Методы химико-аналитического, протеомного, статистического и биоинформационного анализа применены для оценки воздействия металлов с воздухом рабочей зоны на работников подземной добычи медно-никелевых руд. Среднесменная экспозиция металлами на уровне до 0,2 мг/м³ (до 4 ПДК) обуславливает повышение концентрации кобальта, хрома, никеля, меди и марганца в супернатанте крови работников группы наблюдения в 1,4–2,6 раза относительно аналогичных показателей группы сравнения. Сравнительный анализ протеомных карт выявил 33 значимо различающихся белковых пятна, из которых в 15 имела место связь изменения интенсивности с повышением концентрации изучаемых металлов в супернатанте. Идентификация и анализ белков, обнаруженных в указанных белковых пятнах, показали, что они ассоциированы с нарушением функций нервной и сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения. Выявленные белки участвуют в развитии окислительного стресса, метаболических и нейродегенеративных нарушений. Внедрение протеомного исследования повышает эффективность прогнозирования и ранней профилактики производственно-обусловленных неблагоприятных исходов у работников горнорудной промышленности.

Ключевые слова: работники горнорудного производства, металлы, экспозиция, протеомное профилирование, неблагоприятные исходы, прогноз и профилактика риска

Финансирование: исследование выполнено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания для ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Благодарности: авторы выражают благодарность работникам профпатологического отделения краевого центра профессиональной патологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск за помощь в организации и проведении исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (отдел биохимических и цитогенетических методов исследования).

Вклад авторов: Н. В. Зайцева — редактирование; А. Г. Фадеев, Д. В. Горяев, М. А. Землянова — концепция и дизайн исследования, редактирование; Е. В. Пескова — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, написание текста статьи; Н. И. Булатова, А. В. Галиulina, О. Н. Захаринская — обработка материала; все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование с участием работников горнорудного предприятия (на примере медно-никелевого производства) проведено в соответствии с представленными международными нормами медицинской деятельности (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 2013, 2024 г.) и одобрено комитетом по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 4 от 24 февраля 2022 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Марина Александровна Землянова
ул. Монастырская, д. 82, г. Пермь, 614045, Россия; zem@fcrisk.ru

Статья получена: 26.05.2025 **Статья принята к печати:** 06.06.2025 **Опубликована онлайн:** 25.06.2025

DOI: 10.24075/rbh.2025.132

EVALUATING THE OCCUPATION-RELATED HARM TO THE HEALTH OF ORE MINING WORKERS USING TARGET PROTEIN ANALYSIS

Zaitseva NV^{1,4}, Fadeev AG², Goryaev DV², Zemlyanova MA^{1,3}✉, Peskova EV¹, Galiulina AV⁵, Zakharinskaya ON⁵, Bulatova NI¹¹ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Perm, Russia² Regional Office of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare of the Russian Federation for Krasnoyarsky Krai, Krasnoyarsk, Russia³ Perm State National Research University, Perm, Russia⁴ Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia⁵ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Exposure to harmful and dangerous factors at ore mining facilities poses health risks to workers that are associated with prolonged exposure to airborne chemicals in the work area. Realized, these risks undermine physical condition of people doing key ore mining jobs underground. Relying on the target protein analysis, this study aimed to assess the job-related harm to the health of ore mining workers resulting from exposure to metals airborne in the work zone. The participants were involved in copper-nickel ores mining. To evaluate the impact of metals from the working zone air on their health, we conducted chemical, proteomic, statistical, and bioinformatic analyses on the collected samples and data. With the mean per-shift exposure to metals of up to 0.2 mg/m³ (up to 4 times the MPC), the blood supernatant concentrations of cobalt, chromium, nickel, copper, and manganese increased by 1.4 to 2.6 times in the study group compared to the control group. Comparison of proteomics datasets revealed 33 significantly different protein spots. In 15 of them, the change in intensity was related to the increased concentration of the considered metals in the supernatant. Identification and analysis of proteins from these spots revealed their association with impairments in the functions of the nervous, cardiovascular, and digestive systems. The identified proteins were involved in the development of oxidative stress, metabolic and neurodegenerative disorders. Proteomic analysis improves the prediction and early prevention of occupational adverse outcomes among the ore mining industry workers.

Keywords: mining workers, metals, exposure, proteomic profiling, adverse outcomes, risk prognosis and prevention

Funding: the study was carried out at the expense of the federal budget as part of a state assignment for the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare of the Russian Federation.

Acknowledgements: the authors express their gratitude to the staff of the Occupational pathology Department of the Regional Center for Occupational Pathology of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital for their assistance in organizing and conducting research by the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Department of Biochemical and Cytogenetic Research Methods).

Author contribution: Zaitseva NV — editing; Fadeev AG, Goryaev DV, Zemlyanova MA — study concept and design, editing; Peskova EV — study concept and design, literature data acquisition, manuscript writing; Bulatova NI, Galiulina AV, Zakharinskaya ON — data processing; all authors — approval of final version of the article, responsibility for consistency of all parts of the article.

Compliance with ethical standards: the study involved employees of a mining facility (copper-nickel production); it was conducted in accordance with international standards of medical practice (Declaration of Helsinki, revision of 2013, 2024) and approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Minutes No. 4 of February 24, 2022).

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina A. Zemlyanova
Monastyrskaya, 82, Perm, 614045, Russia; zem@fcrisk.ru

Received: 26.05.2025 **Accepted:** 06.06.2025 **Published online:** 25.06.2025

DOI: 10.24075/rbh.2025.132

Горнорудная промышленность является одной из ведущих отраслей экономики Российской Федерации. По данным Федеральной службы государственной статистики, в этой отрасли заняты более 1 млн человек. Это обуславливает актуальность сохранения здоровья работников, занятых на производстве по добыче металлических руд (в первую очередь подземным способом). Функционирование металлургических предприятий основывается на комплексе взаимодействующих технологических этапов, охватывающих добычу руды, ее обогащение, стадию металлургического передела, дальнейшую переработку, погрузочно-разгрузочные операции и транспортировку сырья и металлических продуктов. Однако в контексте промышленного производства данной сферы основным процессом является извлечение сырьевых ресурсов с целью их последующей переработки, что предопределяет ключевые вредные и опасные факторы производственной среды и трудового процесса, влияющие на состояние здоровья работников подземной добычи [1, 2].

Подземные горные работы характеризуются воздействием ряда специфических вредных и опасных факторов, включая воздействие пыли, химический и фракционный состав которой зависит от типа добываемой руды [3, 4]. Исследования показали, что дисперсионный состав пыли характеризуется присутствием частиц различного размера, в том числе ультрамелких (0,1–10 мкм). Такие частицы могут оказывать прямое отрицательное воздействие на критические органы и системы после перемещения частиц из легких в системный кровоток [5]. Способность частиц к перемещению обусловлена тем, что они приобретают слой абсорбированных белков с образованием уникальной короны, которая позволяет им преодолевать аэрогематический (воздушно-кровяной) барьер [6]. После попадания в кровоток частицы достигают чувствительных рецепторов, расположенных в критических органах и системах, таких как печень, селезенка, сердце, почки, лимфатические узлы и головной мозг, а затем инициируют нарушения метаболических процессов на клеточно-молекулярном уровне [7, 8].

Для изучения токсического действия химических веществ и раннего выявления негативных эффектов на начальных этапах их развития широко применяются постгеномные технологии, в том числе протеомика [9, 10]. Исследование изменений экспрессии белков и пептидов необходимо для понимания физиологических процессов и нарушений баланса гомеостаза на клеточно-молекулярном уровне [11]. Выявленные изменения белкового состава биосред (плазмы, сыворотки, мочи и т. д.) позволяют изучить реакции молекулярно-динамического равновесия организма и механизмы возникновения и развития негативных эффектов при действии вредных и опасных факторов производственной среды, в том числе химического фактора [12, 13].

Целью работы были ранее выявление и оценка негативных эффектов у работников предприятия горнорудной промышленности, подвергающихся воздействию металлов с воздухом рабочей зоны, посредством исследования белков-мишеней.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, которое проводили с 14 апреля 2024 г. по 15 апреля 2025 г., приняла участие 113 сотрудников предприятия горнорудной промышленности. Критериями включения в группу наблюдения и группу сравнения

были мужской пол; возраст 30–65 лет; стаж работы на предприятии — год и более; удовлетворительные гигиенические условия и социально-экономический уровень проживания; для группы наблюдения — профессиональная деятельность, связанная с подземной добычей медно-никелевых руд; для группы сравнения — деятельность, не связанная с вредными и опасными факторами производственной среды и трудового процесса. Критериями исключения были наличие острых инфекционных заболеваний в течение четырех недель до начала исследования; прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на предполагаемые органы-мишени, менее чем за 30 дней до начала исследования. В соответствии с указанными критериями в группу наблюдения были включены 39 работников (мужчин), занятых в сфере подземной добычи медно-никелевых руд, следующих основных профессий: горнорабочий очистного забоя, взрывник, бурильщик шпуров, проходчик, крепильщик, машинист погрузочно-доставочных работ, машинист буровой установки. Стаж работы на предприятии составил $18,2 \pm 1,0$ лет, средний возраст — $47,95 \pm 0,87$ лет. В группу сравнения вошли 74 работника административного аппарата предприятия. Стаж работы группы составил $17,1 \pm 1,05$ лет, средний возраст — $47,1 \pm 0,83$ лет ($p \leq 0,05$ относительно группы наблюдения в обоих случаях). Группа наблюдения и группа сравнения были сопоставимы по вышеуказанным критериям и различались по наличию экспозиции вредных и опасных факторов производственной среды.

Отбор проб крови осуществляли на базе профпатологического отделения краевого центра профессиональной патологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск (зав. отделением О. Н. Захаринская, врач-профпатолог А. В. Галиулина). Анализ полученных проб выполнен на базе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Факт экспозиции работников подтверждали посредством химико-аналитического исследования концентрации шести металлов (кобальта, марганца, меди, никеля, свинца, хрома), содержащихся в виде ионов в супернатанте, выделенном из цельной крови. Отбор крови из локтевой вены осуществляли с помощью одноразового устройства натошак. Супернатант получали путем разрушения форменных элементов крови с помощью лизирующего буфера в соотношении 3 : 10, двукратного центрифугирования при 14 000 об./мин в течение 10 мин, декантирования (отделения твердой фазы от жидкой). Количественное определение металлов выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ISP-MS) в соответствии с МУК 4.1.3230-14, МУК 4.1.3161-14 на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent Technologies; США). Результаты оценивали относительно значений показателей группы сравнения. Применение супернатанта в качестве биосубстрата в исследовании обусловлено более высокой концентрацией белков по сравнению с цельной кровью.

Протеомное исследование предполагало получение пептидных образцов из супернатанта крови обследованных работников. Супернатант подвергали 2D-электрофорезу в полиакриламидном геле в сочетании с окраской серебром с помощью системы PROTEAN I12 IEF System и камеры для вертикального электрофореза PROTEAN II XL (Bio-Rad; США). Интенсивность белковых пятен определяли с помощью системы гель-документирования GeL Doc XR+ (Bio-Rad; США). Сравнительный анализ протеомных карт

Таблица 1. Сравнительный анализ содержания металлов в супернатанте крови работников основных профессий подземной добычи медно-никелевых руд

Вещество	Среднее значение ($M \pm m$), мг/дм ³		Доля работников группы наблюдения с повышенными показателями относительно группы сравнения, %	Кратность превышения показателя группы сравнения	Значимость различий между группами ($p \leq 0,05$)
	группа наблюдения	группа сравнения			
Кобальт	0,0004 $\pm$ 0,00005	0,0002 $\pm$ 0,00006	66,4	2	0,011
Марганец	0,010 $\pm$ 0,001	0,004 $\pm$ 0,001	79,5	2,5	0,0001
Медь	0,834 $\pm$ 0,034	0,446 $\pm$ 0,041	79,1	1,9	0,0001
Никель	0,0039 $\pm$ 0,001	0,0015 $\pm$ 0,0003	82,2	2,6	0,0001
Свинец	0,113 $\pm$ 0,018	0,081 $\pm$ 0,010	28	1,3	0,994
Хром	0,0038 $\pm$ 0,001	0,0021 $\pm$ 0,0005	95,4	1,8	0,002

(по критерию интенсивности) групп наблюдения и сравнения выполнен с помощью программного обеспечения PDQuest (Bio-Rad; США). Значимо различающиеся белковые пятна вырезали и последовательно анализировали методами ВЭЖХ на хроматографе UltiMate 3000 (Thermo Fisher Scientific; США) и tandemной масс-спектрометрии на масс-спектрометре 4000 QTRAP (AB Sciex; США). Полученные спектры обрабатывали с помощью программы ProteinPilot (AB Sciex; США) с идентификацией по базе данных UniProt и выборкой по таксону Homo sapiens (Human). Оценка нарушений метаболических процессов выполнена с помощью общедоступных биоинформационных ресурсов: UniProt (<http://www.uniprot.org>), Comparative Toxicogenomics Database (<http://ctdbase.org/>) и DisGeNET (<https://www.disgenet.org/dbinfo>).

Анализ результатов выполнен путем статической обработки информации с использованием программы Statistica 10 (StatSoft; США) с учетом определения статистической значимости различий (U -критерий Манна-Уитни, $p \leq 0,05$). Метод регрессионного анализа использовали для построения моделей, отражающих причинно-следственные связи «концентрация металлов в супернатанте — изменение интенсивности белкового пятна». Для оценки статистической адекватности модели использовали коэффициент детерминации (R^2) и критерий Фишера ($F > 3,96$). Критерий Стьюдента ($p \leq 0,05$) применяли для проверки статистической значимости модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительная среднесменная экспозиция металлами (кобальтом, марганцем, медью, никелем, свинцом, хромом) с воздухом рабочей зоны на уровне 0,004–0,2 мг/м³ (0,1–4 ПДК_{р.з.}) обуславливает повышение концентрации данных веществ в супернатанте крови в 1,4–2,6 раза относительно аналогичных показателей группы сравнения ($p = 0,000$ –0,011; табл. 1).

Доля работников с повышенным содержанием в крови металлов в группе наблюдения относительно группы сравнения составила 66,4–95,4% от общего числа обследованных лиц.

По результатам количественного анализа протеомных карт супернатанта крови выявлены 46 белковых пятен, демонстрирующих различия интенсивности между группами наблюдения и сравнения. Сравнительный анализ интенсивности указанных пятен позволил выявить значимые различия для 33 из них. Установлено увеличение синтеза в 1,1–26,3 раза для 15 белковых пятен ($p = 0,000$ –0,021) и снижение в 1,2–38,8 раза для 18 пятен ($p = 0,000$ –0,033). Масс-спектрометрическая идентификация показала, что обнаруженные

аминокислотные последовательности совпадают с 80 белками из банка библиотеки масс-спектрометрических данных ProteinPilot.

Для 15 белковых пятен из 33 выявленных получены модели зависимости вероятности изменения интенсивности при одновременном повышении концентрации всех элементов (кобальта, хрома, никеля, меди и марганца) в супернатанте крови. Это позволило обосновать входящие в состав этих белковых пятен белки как индикаторные (табл. 2).

Методом биоинформационного анализа установлены гены, кодирующие выявленные индикаторные белки и ассоциированные с ними заболевания. Показано, что изменение экспрессии этих генов играет определенную роль в патогенезе негативных эффектов у работников с повышенным содержанием изучаемых металлов в супернатанте — в первую очередь эффектов со стороны нервной (гены *MAP3K9*, *HLA-A*, *LDLR*, *LAMP2*, *AKT2*, *FNDC3B*, *FRRS1L*, *SPTBN4*) и сердечно-сосудистой (гены *MAP3K9*, *HLA-A*, *LDLR*, *LAMP2*, *HRH1*) систем, органов пищеварения (гены *LDLR*, *LAMP2*, *AKT2*). Инициация этих изменений определяет нарушения на молекулярно-клеточном уровне, показателем которых является изменение экспрессии выявленных белков-мишеней (табл. 3).

Таким образом, полученные результаты показывают, что в патогенезе развития заболеваний, ассоциированных с воздействием повышенного содержания металлов в супернатанте крови работников подземной добычи медно-никелевых руд, могут участвовать выявленные белки-мишени. Мониторинг экспрессии данных белков необходим для прогнозирования развития негативных эффектов, обусловленных воздействием изучаемых металлов с воздухом рабочей зоны, а также для разработки мер профилактики таких эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Деятельность на горнорудном предприятии оказывает значительное влияние на здоровье работников подземной добычи из-за присутствия в воздухе рабочей зоны металлов и их соединений в виде пыли и аэрозолей [3, 4]. Ультрамелкие частицы могут задерживаться в альвеолах легких, далее проникают в кровоток, где депонируют в различных органах и тканях [5]. На этом пути перенос частиц осуществляется с помощью абсорбированных на них белков и других биомолекул, которые обеспечивают их проникновение в клеточные структуры [6]. Проведенный протеомный анализ выявил белки *MAP3K9*, *HLA-A*, *LDLR*, *LAMP2*, *AKT2*, *FNDC3B*, *FRRS1L*, *SPTBN4*, *HRH1*, играющие патогенетическую роль в развитии негативных эффектов и связанных с ними нарушений метаболических

Таблица 2. Параметры моделей зависимости вероятности изменения интенсивности белкового пятна при повышении концентрации кобальта, хрома, никеля, меди и марганца в супернатанте крови

Номер пятна	Наименование белка	Направление изменения экспрессии белка относительно показателя в группе сравнения	Ген, кодирующий белок	Параметры модели «концентрация металлов в супернатанте — интенсивность белкового пятна»		Коэффициент детерминации	Показатели адекватности и значимости полученных моделей	
				b_0	b_1		$F > 3,96$	$p \leq 0,05$
3	Белок 2, связанный с дегенерацией мозжечка	↓ 38,8 раза	<i>CDR2</i>	$8507,3 \leq 12250,4$	$-3072176,2 \leq -67257,0$	0,43–0,96	$5,95 \leq 188,43$	0,001–0,041
	Церамидсинтаза 4		<i>CERS4</i>					
	Фактор высвобождения эукариотической пептидной цепи, ГТФ-связывающая субъединица ERF3B		<i>GSPT2</i>					
10	Пептидил-пролил цис-транс-изомераз-подобный 3	↓ 3,2 раза	<i>PPIL3</i>	$11449,7 \leq 16213,4$	$-3194317,1 \leq -74074,2$	0,46–0,90	$6,77 \leq 75,54$	0,001–0,031
	Митоген-активируемая протеинкиназа киназа 9		<i>MAP3K9</i>					
	Цинковый палец белка 316		<i>ZNF316</i>					
	Фактор транскрипции LBX2		<i>LBX2</i>					
	Антиген гистосовместимости HLA класса I, цепь альфа A		<i>HLA-A</i>					
16	Рецептор липопротеинов низкой плотности	↑ 23,3 раза	<i>LDLR</i>	$-6354,7 \leq -2828,8$	$57030,1 \leq 2593427,1$	0,47–0,95	$7,16 \leq 145,11$	0,001–0,028
17	Гомолог DnaJ подсемейства C, член 28	↑ 13,4 раза	<i>DNAJC28</i>	$-7376,8 \leq -3195,7$	$68144,0 \leq 3020105,4$	0,47–0,94	$6,96 \leq 129,64$	0,001–0,030
20	Лизосомально-ассоциированный мембранный гликопротеин 2	↓ 5,9 раза	<i>LAMP2</i>	$929,7 \leq 1286,2$	$-307021,0 \leq -6588,4$	0,12–0,96	$5,67 \leq 217,35$	0,001–0,044
	Цинковый палец белка 862		<i>ZNF862</i>					
25	РАС-бета-серин/треонин-протеинкиназа	↓ 7,4 раза	<i>AKT2</i>	$1864,8 \leq 2551,4$	$-611457,7 \leq -13530,8$	0,44–0,96	$6,16 \leq 215,24$	0,001–0,038
	Гасдермин-А		<i>GSDMA</i>					
28	Кофилин 1	↑ 11,2 раза	<i>CFL1</i>	$-2559,6 \leq -1347,7$	$25239,5 \leq 1174851,9$	0,41–0,97	$5,68 \leq 221,62$	0,001–0,011
	Неохарактеризованный белок C10orf62		<i>C10orf62</i>					
29	Нетрадиционный миозин-Vc	↑ 2,1 раза	<i>MYO5C</i>	$-622,7 \leq 135,5$	$10269,5 \leq 451780,1$	0,46–0,73	$6,42 \leq 21,07$	0,002–0,035
	Член семейства BCLAF1 и THRAP3 3		<i>BCLAF3</i>					
32	Рецептор гистамина H1	↑ 2,9 раза	<i>HRH1</i>	$-412,3 \leq -69,3$	$4725,8 \leq 197127,0$	0,50–0,87	$8,14 \leq 51,47$	0,001–0,021
33	тРНК (аденин(58)-N(1))-метил-трансфераза некаталитическая субъединица TRM6	↑ 1,3 раза	<i>TRMT6</i>	$2510,9 \leq 4491,1$	$26816,7 \leq 1362921,1$	0,48–0,93	$7,21 \leq 102,48$	0,001–0,028
	Фактор 4, ассоциированный с DDB1 и CUL4		<i>DCAF4</i>					
35	Белок 3B, содержащий домен фибронектина типа III	↑ 1,8 раза	<i>FNDC3B</i>	$-701,0 \leq 497,14$	$16066,4 \leq 721429,5$	0,54–0,87	$9,48 \leq 54,18$	0,001–0,015
	Перегрин		<i>BRPF1</i>					
	Микротрубочки Юпитера, ассоциированные гомолог 2		<i>JPT2</i>					
39	Трансформирующий фактор роста бета-1-индуцированный транскрипт 1 белок	↑ 18,7 раза	<i>TGFB11</i>	$-2545,3 \leq -1344,2$	$27486,8 \leq 1244407,3$	0,47–0,91	$7,22 \leq 80,58$	0,001–0,028
40	Субъединица бета протеинфазинзилтрансферазы	↑ 11,9 раза	<i>FNTB</i>	$-3789,4 \leq -1756,6$	$307497 \leq 1648931,6$	0,43–0,97	$6,12 \leq 219,41$	0,001–0,038
42	Белок FRRS1L, содержащий домен DOMON	↑ 3,0 раза	<i>FRRS1L</i>	$-4495,1 \leq -1212,0$	$62630,9 \leq 2912018,4$	0,41–0,96	$5,48 \leq 214,80$	0,001–0,047
	BRISC и BRCA1-A комплексный член 2		<i>BABAM2</i>					
45	Спектрин бета-цепь, неэритроцитарная 4	↓ 19,4 раза	<i>SPTBN4</i>	$4036,9 \leq 5811,8$	$-1414900,1 \leq -31150,5$	0,43–0,96	$6,02 \leq 169,26$	0,001–0,040
	Белок 11, содержащий домен дезинтегрин и металлопротеиназы		<i>ADAM11</i>					

процессов, которое влечет за собой повышение частоты случаев производственно-обусловленных заболеваний.

Известно, что развитие негативных эффектов инициирует воздействие ионов металлов на белковые мишени через усиление генерации активных форм

кислорода (АФК), которое обеспечивает повышение или снижение их экспрессии. Повреждение белков ухудшает активность ферментов, что приводит к повышению уровня эндогенных клеточных перекисей водорода и короткоживущих АФК, оказывающих существенное

Таблица 3. Прогноз негативных эффектов (неблагоприятных исходов), ассоциированных с изменением экспрессии белков-мишеней, при повышенном содержании металлов в супернатанте работников

Ассоциированные с геном негативные эффекты (неблагоприятные исходы)	Ген, кодирующий белок
Заболевания иммунной системы	<i>HLA-A</i>
Заболевания крови	<i>HLA-A, FNDC3B</i>
Заболевания мочевыделительной системы	<i>SPTBN4</i>
Заболевания нервной системы	<i>MAP3K9, HLA-A, LDLR, LAMP2, AKT2, FNDC3B, FRRS1L, SPTBN4</i>
Заболевания органов дыхания	<i>HRH1</i>
Заболевания органов пищеварения	<i>LDLR, LAMP2, AKT2</i>
Заболевания кожи	<i>AKT2</i>
Заболевания сердечно-сосудистой системы	<i>MAP3K9, HLA-A, LDLR, LAMP2, HRH1</i>
Заболевания эндокринной системы	<i>SPTBN4</i>
Когнитивные нарушения	<i>HRH1</i>

влияние на липидный, белковый и углеводный обмен [14]. Обнаруженный в данном исследовании белок MAP3K9 участвует в каскадах клеточных ответов, вызванных изменениями в окружающей среде. Кроме того, он задействован в сигнальном пути, вызванном гибелью митохондрий (включая высвобождение цитохрома C) и приводящем к окислительному стрессу и апоптозу [15]. Биологические функции другого белка, LAMP2, являются спорными. Считается, что он в значительной степени вовлечен в работу лизосом, включая поддержание целостности, pH и катаболизма. Кроме того, одной из функций LAMP2 является защита лизосомальной мембраны от протеолитических ферментов и метилирующих мутагенов, приводящих к развитию окислительного стресса [16].

Воздействие металлов также повышает риск развития метаболического синдрома, характеризующегося гипертензией, непереносимостью инсулина, центральным ожирением и дислипидемией [17]. Считается, что этот эффект связан с чрезмерным окислительным стрессом, возникающим из-за воздействия металлов [18]. Выявленный белок AKT2 играет важную роль в контроле гликогенеза, глюконеогенеза и транспорта глюкозы как части пути передачи сигнала инсулина [19]. Белок LDLR опосредует эндоцитоз богатых холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и таким образом поддерживает их уровень в плазме [20]. Изменение экспрессии данного белка значимо коррелирует с повышением уровня ЛПНП в организме, которое приводит к развитию атеросклероза, метаболического синдрома и стеатогепатита [21]. Белок FNDC3B может быть положительным регулятором адипогенеза [22]. Однако аномальный адипогенез может приводить к патологическим состояниям, таким как ожирение, инсулинорезистентность и другие метаболические нарушения [23].

В структуре нозологических форм нарушений здоровья с временной утратой трудоспособности работников предприятий горнорудной промышленности наибольший удельный вес имеют болезни нервной системы [24]. Обнаруженный белок FRRS1L участвует в сигнальном пути глутамата (главный возбуждающий нейромедиатор) [22]. Повышение экспрессии данного белка может приводить к чрезмерной возбудимости нейронов. Другой белок, HRH1, опосредует сокращение гладких мышц и увеличивает проницаемость капилляров за счет сокращения терминальных венул. Кроме того, он способствует нейротрансмиссии в центральной нервной системе (ЦНС) и тем самым регулирует циркадные

ритмы, эмоциональную и локомоторную активность, а также когнитивные функции [25]. Белок SPTBN4 относится к спектринам — белкам-скаффолдам, связывающим плазматическую мембрану с актиновым цитоскелетом. Они играют решающую роль в определении формы клетки, расположения трансмембранных белков и организации органелл. Изменение синтеза белка SPTBN4 приводит к дисфункции ионных каналов в тканях нервной системы за счет нарушения работы цитоскелетного аппарата [26]. Комплекс HLA, в состав которого входит белок HLA-A, служит единственным связующим звеном между иммунной системой и внутриклеточным состоянием. Экспрессия данного комплекса вызывает нейрональные эффекты в таламусе и гиппокампе, которые приводят к функциональным нарушениям в головном мозге [27, 28].

Полученные результаты подчеркивают важность интеграции протеомного анализа в оценку воздействия химических веществ для обнаружения ключевых молекулярных точек и механизмов развития неблагоприятных исходов с целью разработки мер ранней профилактики производственно-обусловленных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Длительная среднесменная аэрогенная экспозиция металлами (кобальтом, хромом, никелем, медью и марганцем) с воздухом рабочей зоны на уровне 0,004–0,2 мг/м³ (до 4 ПДК) обуславливает повышение концентрации этих веществ в супернатанте крови работников основных профессий подземной добычи медно-никелевых руд до 2,6 раза.

2. Выявленная трансформация протеомного профиля супернатанта крови работников (увеличение экспрессии до 26,3 раза в 15 белковых патчах и снижение до 38,8 раза в 18 патчах) обусловлена повышенной концентрацией указанных металлов в организме.

3. Экспрессия рассмотренных белков ассоциирована с развитием ряда негативных эффектов, в первую очередь, со стороны нервной (гены *MAP3K9, HLA-A, LDLR, LAMP2, AKT2, FNDC3B, FRRS1L, SPTBN4*) и сердечно-сосудистой (гены *MAP3K9, HLA-A, LDLR, LAMP2, HRH1*) систем, органов пищеварения (гены *LDLR, LAMP2, AKT2*), что подтверждает факт развития нарушений на молекулярно-клеточном уровне.

4. Идентифицированные белки-мишени участвуют в патогенезе окислительного стресса, метаболических и нейродегенеративных нарушений, что может обуславливать

повышение частоты производственно-обусловленных заболеваний, связанных с воздействием металлов с воздухом рабочей зоны, у работников подземной добычи медно-никелевых руд.

5. Полученные результаты подчеркивают важность интеграции протеомного анализа в оценку воздействия

металлов на работников подземной добычи медно-никелевых руд для раннего выявления изменений ключевых молекулярных точек и оценки механизмов развития неблагоприятных исходов с целью разработки мер ранней профилактики производственно-обусловленных заболеваний.

Литература

1. Фадеев А. Г., Горяев Д. В., Шур П. З., Зайцева Н. В., Фокин В. А., Редько С. В. Вредные вещества в воздухе рабочей зоны горнодобывающего сектора металлургической промышленности как факторы риска для здоровья работников (аналитический обзор). Анализ риска здоровью. 2024; (2): 153–61. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.14.
2. Измеров Н. Ф., редактор. Профессиональная патология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 784 с.
3. Измеров Н. Ф., редактор. Российская энциклопедия по медицине труда. М.: Медицина, 2005; 653 с.
4. Ушаков К. З., Каледина Н. О., Киринов Б. Ф., Сребный М. А., Диколенько Е. Я., Ильин А. М. и др. Безопасность ведения горных работ и горноспасательное дело. М.: Издательство Московского государственного горного университета, 2002; 487 с.
5. Naota M, Shimada A, Morita T, Inoue K, Takano H. Translocation pathway of the intratracheally instilled C60 fullerene from the lung into the blood circulation in the mouse: possible association of diffusion and caveolae-mediated pinocytosis. Toxicol Pathol. 2009; 37 (4): 456–62. DOI: 10.1177/0192623309335059.
6. Qiu J, Ma J, Dong Z, Ren Q, Shan Q, Liu J. Lung megakaryocytes engulf inhaled airborne particles to promote intrapulmonary inflammation and extrapulmonary distribution. Nat Commun. 2024; 15 (1): 7396. DOI: 10.1038/s41467-024-51686-y.
7. Liu X, Wei W, Liu Z, Song E, Lou J, Feng L, et al. Serum apolipoprotein A-I depletion is causative to silica nanoparticles-induced cardiovascular damage. Proc Natl Acad Sci USA. 2021; 118 (44): e2108131118. DOI: 10.1073/pnas.2108131118.
8. Qi Y, Wei S, Xin T, Huang C, Pu Y, Ma J, et al. Passage of exogenous fine particles from the lung into the brain in humans and animals. Proc Natl Acad Sci USA. 2022; 119 (26): e2117083119. DOI: 10.1073/pnas.2117083119.
9. Cote I, Andersen ME, Ankley GT, Barone S, Birnbaum LS, Boekelheide K, et al. The next generation of risk assessment multi-year study-highlights of findings, applications to risk assessment, and future directions. Environ Health Perspect. 2016; 124 (11): 1671–682. DOI: 10.1289/EHP233.
10. Van Summeren A, Renes J, van Delft JH, Kleinjans JC, Mariman EC. Proteomics in the search for mechanisms and biomarkers of drug-induced hepatotoxicity. Toxicol In Vitro. 2012; 26 (3): 373–85. DOI: 10.1016/j.tiv.2012.01.012.
11. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Долгих О. В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды. Гигиена и санитария. 2020; 99 (1): 6–12. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12.
12. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. Mol Cell Proteomics. 2002; 1 (11): 845–67. DOI: 10.1074/mcp.r200007-mcp200.
13. Corzett TH, Fodor IK, Choi MW, Walsworth VL, Turteltaub KW, McCutchen-Maloney SL, et al. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome. J Biomed Biotechnol. 2010; (2010): 258494. DOI: 10.1155/2010/258494.
14. El Safty AMK, Samir AM, Mekawy MK, Fouad MM. Genotoxic effects due to exposure to chromium and nickel among electroplating workers. Int J Toxicol. 2018; 37 (3): 234–40. DOI: 10.1177/1091581818764084.
15. Durkin JT, Holskin BP, Kopec KK, Reed MS, Spais CM, Steffy BM, et al. Phosphoregulation of mixed-lineage kinase 1 activity by multiple phosphorylation in the activation loop. Biochemistry. 2004; 43 (51): 16348–55. DOI: 10.1021/bi049866y.
16. Stavusis J, Micule I, Grinfelde I, Zdanovica A, Pudulis J, Valeina S, et al. Altered splicing of *LAMP2* in a multigenerational family from Latvia affected by Danon disease. Medicina (Kaunas). 2024; 60 (1): 99. DOI: 10.3390/medicina60010099.
17. Xu P, Liu A, Li F, Tinkov AA, Liu L, Zhou JC. Associations between metabolic syndrome and four heavy metals: a systematic review and meta-analysis. Environ Pollut. 2021; (273): 116480. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116480.
18. Shraideh Z, Badran D, Hunaiti A, Battah A. Association between occupational lead exposure and plasma levels of selected oxidative stress related parameters in Jordanian automobile workers. Int J Occup Med Environ Health. 2018; 31 (4): 517–25. DOI: 10.13075/ijomh.1896.01243.
19. Tsoukas MA, Mantzoros CS. Lipodystrophy syndromes. In: Endocrinology: adult and pediatric. 2016; 648–61.e5. DOI: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00037-8.
20. Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. Atherosclerosis. 2014; 237 (1): 76–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038.
21. Hsieh J, Koseki M, Molusky MM, Yakushiji E, Ichi I, Westerterp M, et al. TTC39B deficiency stabilizes LXR reducing both atherosclerosis and steatohepatitis. Nature. 2016; 535 (7611): 303–7. DOI: 10.1038/nature18628.
22. Tominaga K, Johmura Y, Nishizuka M, Imagawa M. Fad24, a mammalian homolog of Noc3p, is a positive regulator in adipocyte differentiation. J Cell Sci. 2004; 117 (Pt 25): 6217–26. DOI: 10.1242/jcs.01546.
23. Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (3): 282–301. DOI: 10.14341/omet12748.
24. Сюрин С. А., Шилов В. В. Особенности нарушений здоровья горняков северных медно-никелевых рудников. Гигиена и санитария. 2016; 95 (5): 455–9. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-455-459.
25. Xia R, Wang N, Xu Z, Lu Y, Song J, Zhang A, et al. Cryo-EM structure of the human histamine H1 receptor/Gq complex. Nat Commun. 2021; 12 (1): 2086. DOI: 10.1038/s41467-021-22427-2.
26. Buelow M, Süßmuth D, Smith LD, Aryani O, Castiglioni C, Stenzel W, et al. Novel bi-allelic variants expand the SPTBN4-related genetic and phenotypic spectrum. Eur J Hum Genet. 2021; 29 (7): 1121–8. DOI: 10.1038/s41431-021-00846-5.
27. Davis DM. The compatibility gene: how our bodies fight disease, attract others, and define our selves. Oxford: Oxford University Press, 2014; 256 p.
28. Brucato N, Guadalupe T, Franke B, Fisher SE, Francks C. A schizophrenia-associated HLA locus affects thalamus volume and asymmetry. Brain Behav Immun. 2015; (46): 311–8. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.021.

References

1. Fadeev AG, Gorjaev DV, Shur PZ, Zajceva NV, Fokin VA, Redko SV. Vrednye veshhestva v vozduhe rabochej zony gornodobyvajushhego sektora metallurgicheskoy promyshlennosti kak faktory riska dlja zdorov'ja rabotnikov (analiticheskij obzor). Analiz riska zdorov'ju. 2024; (2): 153–61 (in Rus.). DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.14.
2. Izmerov NF, redaktor. Professional'naja patologija: nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media, 2011; 784 p. (in Rus.).
3. Izmerov NF, redaktor. Rossijskaja jenciklopedija po medicene truda. M.: Medicina, 2005; 653 p. (in Rus.).
4. Ushakov KZ, Kaledina NO, Kirin BF, Srebnij M, Dikolenko EJa, Ilin AM, et al. Bezopasnost' vedenija gornyh rabot i gornospasatel'noe delo. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo gornogo universiteta, 2002; 487 p. (in Rus.).
5. Naota M, Shimada A, Morita T, Inoue K, Takano H. Translocation pathway of the intratracheally instilled C60 fullerene from the lung into the blood circulation in the mouse: possible association of diffusion and caveolae-mediated pinocytosis. Toxicol Pathol. 2009; 37 (4): 456–62. DOI: 10.1177/0192623309335059.
6. Qiu J, Ma J, Dong Z, Ren Q, Shan Q, Liu J. Lung megakaryocytes engulf inhaled airborne particles to promote intrapulmonary inflammation and extrapulmonary distribution. Nat Commun. 2024; 15 (1): 7396. DOI: 10.1038/s41467-024-51686-y.
7. Liu X, Wei W, Liu Z, Song E, Lou J, Feng L, et al. Serum apolipoprotein A-I depletion is causative to silica nanoparticles-induced cardiovascular damage. Proc Natl Acad Sci USA. 2021; 118 (44): e2108131118. DOI: 10.1073/pnas.2108131118.
8. Qi Y, Wei S, Xin T, Huang C, Pu Y, Ma J, et al. Passage of exogenous fine particles from the lung into the brain in humans and animals. Proc Natl Acad Sci USA. 2022; 119 (26): e2117083119. DOI: 10.1073/pnas.2117083119.
9. Cote I, Andersen ME, Ankley GT, Barone S, Birnbaum LS, Boekelheide K, et al. The next generation of risk assessment multi-year study-highlights of findings, applications to risk assessment, and future directions. Environ Health Perspect. 2016; 124 (11): 1671–682. DOI: 10.1289/EHP233.
10. Van Summeren A, Renes J, van Delft JH, Kleinjans JC, Mariman EC. Proteomics in the search for mechanisms and biomarkers of drug-induced hepatotoxicity. Toxicol In Vitro. 2012; 26 (3): 373–85. DOI: 10.1016/j.tiv.2012.01.012.
11. Zajceva NV, Zemljanova MA, Dolgih OV. Genomnye, transkriptomnye i proteomnye tehnologii kak sovremennyyj instrument diagnostiki narushenij zdorov'ja, associirovannyh s vozdejstviem faktorov okruzhajushhej sredy. Gigiena i sanitarija. 2020; 99 (1): 6–12 (in Rus.). DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12.
12. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. Mol Cell Proteomics. 2002; 1 (11): 845–67. DOI: 10.1074/mcp.r200007-mcp200.
13. Corzett TH, Fodor IK, Choi MW, Walsworth VL, Turteltaub KW, McCutchen-Maloney SL, et al. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome. J Biomed Biotechnol. 2010; (2010): 258494. DOI: 10.1155/2010/258494.
14. El Safty AMK, Samir AM, Mekawy MK, Fouad MM. Genotoxic effects due to exposure to chromium and nickel among electroplating workers. Int J Toxicol. 2018; 37 (3): 234–40. DOI: 10.1177/1091581818764084.
15. Durkin JT, Holskin BP, Kopec KK, Reed MS, Spais CM, Steffy BM, et al. Phosphoregulation of mixed-lineage kinase 1 activity by multiple phosphorylation in the activation loop. Biochemistry. 2004; 43 (51): 16348–55. DOI: 10.1021/bi049866y.
16. Stavusis J, Micule I, Grinfelde I, Zdanovica A, Pudulis J, Valeina S, et al. Altered splicing of *LAMP2* in a multigenerational family from Latvia affected by Danon disease. Medicina (Kaunas). 2024; 60 (1): 99. DOI: 10.3390/medicina60010099.
17. Xu P, Liu A, Li F, Tinkov AA, Liu L, Zhou JC. Associations between metabolic syndrome and four heavy metals: a systematic review and meta-analysis. Environ Pollut. 2021; (273): 116480. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116480.
18. Shraideh Z, Badran D, Hunaiti A, Battah A. Association between occupational lead exposure and plasma levels of selected oxidative stress related parameters in Jordanian automobile workers. Int J Occup Med Environ Health. 2018; 31 (4): 517–25. DOI: 10.13075/ijomh.1896.01243.
19. Tsoukas MA, Mantzoros CS. Lipodystrophy syndromes. In: Endocrinology: adult and pediatric. 2016; 648–61.e5. DOI: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00037-8.
20. Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. Atherosclerosis. 2014; 237 (1): 76–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038.
21. Hsieh J, Koseki M, Molusky MM, Yakushiji E, Ichi I, Westerterp M, et al. TTC39B deficiency stabilizes LXR reducing both atherosclerosis and steatohepatitis. Nature. 2016; 535 (7611): 303–7. DOI: 10.1038/nature18628.
22. Tominaga K, Johmura Y, Nishizuka M, Imagawa M. Fad24, a mammalian homolog of Noc3p, is a positive regulator in adipocyte differentiation. J Cell Sci. 2004; 117 (Pt 25): 6217–26. DOI: 10.1242/jcs.01546.
23. Romancova TI. Zhirovaja tkan': cveta, depo i funkcii. Ozhirenie i metabolism. 2021; 18 (3): 282–301 (in Rus.). DOI: 10.14341/omet12748.
24. Sjurin SA, Shilov VV. Osobennosti narushenij zdorov'ja gornjakov severnyh medno-nikelevyh rudnikov. Gigiena i sanitarija. 2016; 95 (5): 455–9 (in Rus.). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-455-459.
25. Xia R, Wang N, Xu Z, Lu Y, Song J, Zhang A, et al. Cryo-EM structure of the human histamine H1 receptor/Gq complex. Nat Commun. 2021; 12 (1): 2086. DOI: 10.1038/s41467-021-22427-2.
26. Buelow M, Süßmuth D, Smith LD, Aryani O, Castiglioni C, Stenzel W, et al. Novel bi-allelic variants expand the SPTBN4-related genetic and phenotypic spectrum. Eur J Hum Genet. 2021; 29 (7): 1121–8. DOI: 10.1038/s41431-021-00846-5.
27. Davis DM. The compatibility gene: how our bodies fight disease, attract others, and define our selves. Oxford: Oxford University Press, 2014; 256 p.
28. Brucato N, Guadalupe T, Franke B, Fisher SE, Francks C. A schizophrenia-associated HLA locus affects thalamus volume and asymmetry. Brain Behav Immun. 2015; (46): 311–8. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.021.