

Жукова А.Г.<sup>1,2</sup>, Жданова Н.Н.<sup>1</sup>, Казицкая А.С.<sup>1</sup>, Михайлова Н.Н.<sup>1,2</sup>, Сазонтова Т.Г.<sup>3</sup>

## Органоспецифическая экспрессия защитных белков в условиях пылевого воздействия на организм (экспериментальное исследование)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;

<sup>2</sup>Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк;

<sup>3</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, 119192, Москва

*Цель исследования* – в эксперименте оценить органоспецифические особенности экспрессии защитных белков семейства HSP в ответ на длительное пылевое воздействие.

*Материал и методы.* Эксперименты проведены на 60 самцах крыс линии Вистар массой 200–250 г. Животные были разделены на группы: крысы, вдыхавшие угольно-породную пыль в затравочной пылевой камере ежедневно по 4 ч в течение 6 нед (средняя концентрация 50 мг/м<sup>3</sup>); контрольные крысы (находились в равной по объёму камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без подачи угольно-породной пыли). В цитоплазматической фракции лёгких, сердца, печени и головного мозга определяли уровни HSP72 и гем-оксигеназы-1 (HOx-1) методом Western-блот анализа.

*Результаты.* Длительное воздействие угольно-породной пыли на организм изменяло уровень внутриклеточных белков HSP72 и HOx-1 в лёгких, сердце, печени и мозге. В лёгких и ткани головного мозга происходило увеличение уровня как HSP72, так и HOx-1; в сердце зарегистрировано значительное увеличение уровня HOx-1, а в печени – HSP72. Эти данные свидетельствуют об органоспецифической экспрессии внутриклеточных белков при пылевом воздействии на организм. В развитии ответа на длительное вдыхание угольно-породной пыли участвуют следующие молекулярные механизмы: 1) в лёгких и головном мозге – как стрессорная (HSP72), так и гипоксическая (HOx-1) компоненты; 2) в сердце – гипоксическая компонента, проявляющаяся интенсивным синтезом HOx-1 на протяжении всего периода исследования; 3) в печени – стрессорная компонента, обусловленная значительной экспрессией HSP72, что связано с проявлением защитного действия как для самого органа, так и организма в целом.

*Заключение.* Полученные результаты свидетельствуют об органоспецифичности клеточного ответа организма на длительное воздействие производственной пыли. Изменение уровня экспрессии HSP72 и HOx-1 характеризует степень защиты органов от повреждений, вызываемых вдыханием угольно-породной пыли, которая нарастает в ряду печень < сердце < лёгкие и головной мозг.

*Ключевые слова:* угольно-породная пыль; органоспецифичность; защитные белки HSP72; HOx-1; лёгкие; сердце; печень; головной мозг.

**Для цитирования:** 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. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-750-754>

**Для корреспонденции:** Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, заведующая лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: [nyura\\_g@mail.ru](mailto:nyura_g@mail.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г.; сбор и обработка материала – Жданова Н.Н., Казицкая А.С., Жукова А.Г.; написание текста – Жукова А.Г., Жданова Н.Н.; редактирование – Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 19.03.2020

Принята к печати 19.06.2020

Опубликована 28.08.2020

Anna G. Zhukova<sup>1,2</sup>, Natalya N. Zhdanova<sup>1</sup>, Anastasiya S. Kazitskaya<sup>1</sup>, Nadezhda N. Mikhailova<sup>1,2</sup>, Tat'yana G. Sazontova<sup>3</sup>

## Organ-specific expression of protective proteins under the conditions of dust exposure to the body (experimental study)

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

<sup>2</sup>Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

<sup>3</sup>Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

*The objective of the study* was to evaluate the organ-specific features of the expression of protective proteins of the HSP family in response to prolonged dust exposure in an experiment.

*Material and methods.* The experiments were performed on 60 male Wistar rats weighing 200–250 g. The animals were divided into groups: rats inhaled coal-rock dust in the priming dust chamber for 4 hours daily for 6 weeks (average concentration 50 mg/m<sup>3</sup>), and the control rats (they were in an equal volume chamber, where the same temperature and air exchange conditions were maintained, but without the supply of

coal-rock dust). In the cytoplasmic fraction of the lungs, heart, liver, and brain, the levels of HSP72 and heme oxygenase-1 (HOx-1) were determined by Western blot analysis.

**Results.** The prolonged exposure of coal-rock dust to the body changed the level of intracellular proteins HSP72 and HOx-1 in the lungs, heart, liver, and brain. An increase in both HSP72 and HOx-1 levels occurred in the lungs and brain tissue; a significant increase in HOx-1 was recorded in the heart and HSP72 in the liver. These data indicate the organ-specific expression of intracellular proteins during dust exposure to the body. The following molecular mechanisms are involved in the development of the response to prolonged inhalation of coal-rock dust: 1) in the lungs and brain – both stress (HSP72) and hypoxic (HOx-1) components; 2) in the heart – a hypoxic component, manifested by the intensive synthesis of HOx-1 throughout the study period; 3) in the liver – a stress component due to significant expression of HSP72, which is associated with the manifestation of a protective effect for both the organ itself and the body as a whole.

**Conclusion.** The results obtained indicate the organ-specificity of the cellular response of the body to the prolonged exposure to industrial dust. A change in the expression level of HSP72 and HOx-1 characterizes the degree of protection of organs from damage caused by inhalation of coal-rock dust, which grows in the series as liver < heart < lungs and brain.

*Key words:* coal-rock dust; organ-specificity; protective proteins HSP72; HOx-1; lungs; heart; liver; brain.

**For citation:** Zhukova A.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N., Sazontova T.G. Organ-specific expression of protective proteins under the conditions of dust exposure to the body (experimental study). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (7): 750-754. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-750-754> (In Russian)

**For correspondence:** Anna G. Zhukova, MD, Ph.D., DSci., head of the laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: [nyura\\_g@mail.ru](mailto:nyura_g@mail.ru)

#### Information about the authors:

Zhukova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Kazitskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>; Mikhailova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

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

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

Contribution: Zhukova A.G. – concept and design of the study, collection, and processing of the material, writing the text. Zhdanova N.N. – collection and processing of the material, writing the text. Kazitskaya A.S. – collection and processing of the material. Mikhailova N.N. – writing the text. Sazontova T.G. – concept and design of the study, writing the text. All co-authors – approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Received: March 19, 2020

Accepted: June 19, 2020

Published: August 28, 2020

## Введение

Угольная промышленность относится к числу важных производств в России. Анализ состояния профессиональной заболеваемости показывает, что среди всех отраслей экономики наиболее высокий её уровень характерен для предприятий горнодобывающей промышленности [1]. Основными вредными производственными факторами среды, определяющими формирование профессиональной заболеваемости у работников угольной промышленности, являются угольно-породная пыль (УПП) различного состава, шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат и физические нагрузки [1–4]. Высокие концентрации биотоксичной УПП и длительный контакт с ней приводят к развитию пылевой патологии лёгких – пневмокониозам, разновидностью которых являются антракозы и антракосиликозы [5]. Наибольший уровень профессиональной заболеваемости регистрируется среди горнорабочих, обрабатывающих газовые и жирные угли (ГЖ), интенсивно добываемые на шахтах Кузбасса. Спектральный анализ газовых и жирных углей показал в их составе высокие концентрации биологически агрессивных элементов: кремния, алюминия, кальция, железа, марганца, цинка, свинца, ртути и др. [6]. Эти данные показывают потенциальную опасность избыточного и длительного поступления УПП в организм [7]. Так, многочисленными исследованиями показано, что вдыхание УПП газово-жирного состава оказывает влияние на совокупность всех метаболических процессов, протекающих в организме [8–11].

Наряду с этим мало данных о молекулярных механизмах развития как защитных, так и повреждающих реакций в разных тканях при пылевом воздействии на организм. Перспективным направлением является изучение особенностей экспрессии защитных белков семейства HSP (Heat Shock Protein) в динамике пылевого воздействия. В литературе имеются противоречивые данные по уровню защитных белков семейства HSP в лёгких, сердце или сыворотке крови [12–15]. При этом органоспецифические особенности экспрессии этих белков в динамике пылевого воздействия

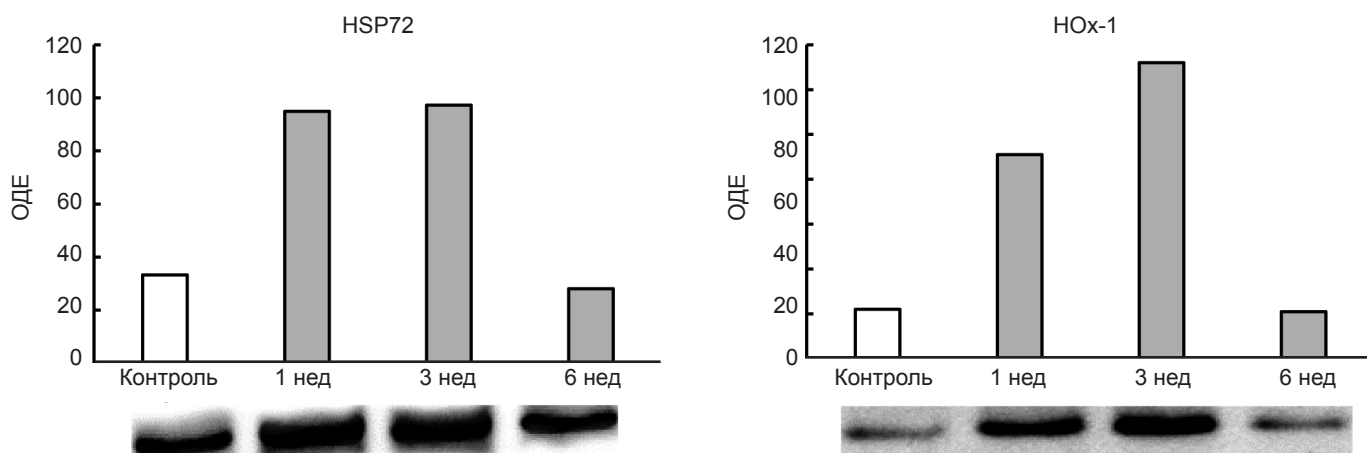
не оценивались, что определило цель нашего исследования – в эксперименте оценить органоспецифические особенности экспрессии защитных белков семейства HSP в ответ на длительное пылевое воздействие.

## Материал и методы

Эксперименты проведены на 60 взрослых самцах крыс линии Вистар (200–250 г). Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996 г.).

Животные были разделены на группы: крысы, вдыхавшие УПП в камере для проведения ингаляционных затравок (объём ≈ 130 л) ежедневно по 4 ч в течение 6 нед (средняя концентрация 50 мг/м<sup>3</sup>, размер пылевых частиц 5 мкр и меньше); контрольные крысы (находились в равной по объёму камере, где поддерживался тот же режим температуры и воздухообмена, но без подачи УПП) [16].

Затравка крыс была ассоциирована с условиями шахтно-угольного производства. Ранее было показано, что концентрация УПП в воздухе рабочей зоны в шахтах г. Новокузнецка превышает предельно допустимую в 10–86 раз (при ПДК = 2–4 мг/м<sup>3</sup>). Это определило выбор концентрации пыли для проведения экспериментальных исследований, варьирующей от 20 до 90 мг/м<sup>3</sup> в зависимости от периода запыления, в среднем составляя ~ 50 мг/м<sup>3</sup> [16]. В эксперименте использовали наиболее добываемый в Кемеровской области уголь газово-жирного состава, характеризующийся высоким выходом летучих (38%), смолистых (14%) веществ и значительной биотоксичностью [6]. Кроме того, в витающей пыли в шахтах, обрабатывающих газовые и жирные угли, содержание частиц размером до 5 мкр составляет 80% от общей массы; частицы такого размера обладают наибольшей агрессивностью и попадают в глубокие разветвления бронхиального дерева [16].



Влияние угольно-породной пыли на уровень HSP72 и HOx-1 в лёгких экспериментальных крыс.  
 ОДЕ – относительные денситометрические единицы.

Для молекулярных исследований у экспериментальных животных после декапитации под эфирным наркозом забирали фрагменты тканей лёгких, сердца, печени и головного мозга с последующей заморозкой в жидком азоте. Изолированные образцы сердца и лёгких измельчали гомогенизатором Ultra-Turrax при 8000 об./мин в течение 40 с в среде, содержащей 50 мМ TRIS-HCl и 100 мМ NaCl (pH 7,2 при 0 °C) в соотношении «ткань:среда», равном 1:8 для сердца и 1:10 для лёгких. Ткань печени и мозга измельчали гомогенизатором «тефлон:стекло» при 800 об./мин в течение 1 мин в стандартной среде при соотношении «ткань:среда», равном 1:12 для печени и 1:10 для мозга [17].

Уровень индуцибельных форм белков HSP72 и HSP32 (гем-оксигеназа-1 – HOx-1) определяли методом Western-блот анализа в цитоплазматической фракции лёгких, сердца, печени и головного мозга. Белки разделяли в 10% полиакриламидном геле и переносили на PVDF мембрану с помощью электрофореза. Использовали первые моноклональные антитела к HSP72 и HOx-1 (Stressgen, Канада; SantaCruz, США) и вторые антитела, конъюгированные с пероксидазной меткой (Jackson ImmunoResearch). Экспонирование HSP72 и HOx-1 осуществляли на плёнку Kodakfilm с использованием реагентов для хемилюминесценции. Плёнку проявляли и фиксировали, используя фотографические реактивы. О содержании HSP72 и HOx-1 судили по плотности окрашивания полосы связывания антител с белком. Количественная

обработка полученных иммуноблотов проводилась путём сканирования и обработки с помощью компьютерной программы Photoshop. Результаты выражали в относительных денситометрических единицах (ОДЕ).

### Результаты

Ранее нашими исследованиями было показано, что длительное вдыхание УПП приводит к развитию морфологических нарушений как в бронхолёгочной системе, так и в сердце, печени и головном мозге [18]. Эти изменения формируются с момента воздействия на организм повреждающего фактора и характеризуются фазовостью развития в зависимости от длительности пылевого воздействия: от компенсаторно-приспособительных реакций до хронизации патологических нарушений [12, 13]. На молекулярном уровне важную роль в ответе на длительное воздействие повреждающих факторов играют белки семейства HSP (Heat Shock Proteins), сверхэкспрессия которых оказывает как защитное действие, так и может свидетельствовать о значительных повреждениях в тканях [19, 20].

В наших экспериментах длительное воздействие УПП на организм приводило к изменению уровня индуцибельных белков семейства HSP: стресс-белка HSP72 и фермента, обладающего антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, – HOx-1 в лёгких, сердце, печени и головном мозге.

Оказалось, что в лёгких крыс контрольной группы исходный уровень HSP72 значительно выше, чем в сердце, печени и головном мозге (см. рисунок, таблицу). На ранних сроках воздействия УПП (с 1-й по 3-ю неделю) происходило увеличение уровня этого белка почти в 3 раза по сравнению с контролем. Однако на 6-й неделе пылевого воздействия активации синтеза HSP72 в лёгких не происходило.

В отличие от лёгких в сердце и печени синтез HSP72 в течение всего периода воздействия УПП поддерживался на высоком уровне (см. таблицу). Так, в сердце уровень HSP72 превышал исходные значения в 2–5 раз, а в печени на 1-й неделе в 6 раз, через 3 и 6 нед пылевого воздействия почти в 4 и 2 раза соответственно.

В мозге на 1-й и 3-й неделях пылевого воздействия экспрессия HSP72 превышала контрольные значения в 1,5–2 раза, однако к 6-й неделе уровень этого белка возвращался к исходному уровню.

Изменение экспрессии индуцибельной формы HOx-1 также зависело от длительности воздействия УПП и имело органоспецифические проявления – выявлены существенные различия в исходной интенсивности синтеза этого белка (в печени контрольных крыс уровень HOx-1 в 2 и 1,5 раза

### Влияние угольно-породной пыли на уровень HSP72 и HOx-1 в ткани сердца, печени и головного мозга экспериментальных крыс

Показатель	Контроль	1 нед	3 нед	6 нед
<i>Сердце</i>				
HSP-72, ОДЕ	3,1	16,1	6,6	6,8
HOx-1, ОДЕ	3,4	16,6	15,7	13,1
<i>Печень</i>				
HSP-72, ОДЕ	3,7	22,8	14,4	7,1
HOx-1, ОДЕ	4,3	5,2	5,4	4,0
<i>Головной мозг</i>				
HSP-72, ОДЕ	1,7	3,2	2,7	1,7
HOx-1, ОДЕ	2,8	4,5	3,9	3,3

Примечание. ОДЕ – относительные денситометрические единицы.



выше, чем в лёгких и мозге), а также различная скорость его индукции в ответ на один и тот же повреждающий фактор (см. рисунок).

В лёгких длительное пылевое воздействие индуцировало экспрессию НОх-1, что привело к максимальному увеличению уровня этого белка к 3-й неделе эксперимента (в 6 раз). Однако к 6-й неделе экспрессия НОх-1 в этом органе резко снижалась. В сердце и мозге один раз произошедшее увеличение экспрессии НОх-1 (в сердце в 5 раз, а в мозге в 1,6 раза) сменяется поддержанием повышенного уровня и через 6 нед воздействия УПП. В печени ответ на пылевое воздействие активируется медленно и характеризуется незначительным изменением уровня НОх-1.

## Обсуждение

Ранее в наших экспериментах было показано, что при длительном пылевом воздействии на организм в развитии компенсаторных реакций важную роль играют как стрессорная, так и гипоксическая компоненты [21]. В реализации стрессорной компоненты участвуют активация свободно-радикальных процессов и увеличение уровня HSP72, тогда как в гипоксическом ответе на пылевое воздействие важную роль играют фактор транскрипции HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor) и НОх-1 [13, 22]. Показано, что фактор транскрипции HIF-1 $\alpha$  и белки семейства HSP являются ключевыми компонентами поддержания клеточного гомеостаза [22–24]. Так, HSP72 и HSP32 играют важную роль в фолдинге и транспорте вновь синтезированных белков и удалении повреждённых, а также в поддержании активности ферментов основных метаболических путей [23, 25]. В настоящем исследовании показаны органоспецифические особенности проявления стрессорной и гипоксической компоненты в ответ на длительное пылевое воздействие.

Анализ полученных результатов показал, что при длительном пылевом воздействии на ранних сроках в лёгких и мозге важную роль играют как стрессорная, так и гипоксическая компоненты, что подтверждается увеличением уровня стресс-индуцибельного (HSP72) и антигипоксического (НОх-1) защитных белков.

В сердце важную роль в адаптации к длительному воздействию УПП играет гипоксическая компонента, проявляющаяся высокими уровнями НОх-1 на протяжении всего периода исследования. Важно, что в сердце НОх-1 экспрессируется как в цитозоле, так и в саркоплазматическом ретикулуме, в связи с чем защищает этот орган не только от гипоксических повреждений, но и участвует в регуляции Ca<sup>2+</sup>-гомеостаза в миокарде [26]. Недавними исследованиями показано, что высокие уровни НОх-1 улучшают функцию сердца при повреждающих воздействиях за счёт снижения интенсивности апоптотической гибели кардиомиоцитов, ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброгенеза [7].

В печени в отличие от сердца преобладает стрессорная компонента, обусловленная значительным синтезом HSP72 в этом органе. Такое увеличение уровня HSP72 яв-

ляется компенсаторным [20] и участвует в снижении интенсивности свободнорадикальных процессов в гепатоцитах [21]. Кроме того, показано, что при повреждающих воздействиях клетки печени экспортируют HSP72 в кровотоки [27]. Во внеклеточной среде HSP72 участвует в активации врождённого иммунитета – стимулирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 [21, 25, 28].

Известно, что экспрессия генов HSP регулируется как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции [29]. Показано, что пылевое воздействие на организм различными веществами вызывает значительные изменения в промоторе генов HSP70 и HSP32 [7, 30], в результате чего активируются их транскрипция и трансляция. Сверхэкспрессия белков HSP с разной молекулярной массой может оказывать не только защитное действие, но и вносить значительный вклад в развитие фиброза, наблюдаемого в органах экспериментальных крыс [18] и работающих в условиях высокой запылённости [4, 7].

Таким образом, длительное пылевое воздействие на организм активирует экспрессию стресс-индуцибельного белка HSP72 и антигипоксического фермента НОх-1 в разных органах. Поэтому эти белки, с одной стороны, защищают различные клетки и ткани от повреждений, а с другой – могут выступать как маркеры цитотоксических и патологических изменений в организме.

## Заключение

При длительном воздействии УПП на организм выявлены органоспецифические особенности изменения уровня защитных белков HSP72 и НОх-1. В развитии ответа на длительное вдыхание УПП участвуют следующие молекулярные механизмы: 1) в лёгких и головном мозге как стрессорная (HSP72), так и гипоксическая (НОх-1) компоненты; 2) в сердце – гипоксическая компонента, проявляющаяся интенсивным синтезом НОх-1 на протяжении всего периода исследования; 3) в печени – стрессорная компонента, обусловленная значительной экспрессией HSP72, что связано с проявлением защитного действия как для самого органа, так и организма в целом.

Изменение уровня экспрессии HSP72 и НОх-1 характеризует степень защиты органов от повреждений, вызываемых вдыханием УПП, которая нарастает в ряду печень < сердце < лёгкие и головной мозг. Регистрация уровня HSP72 и НОх-1 может быть прогностическим маркером активации стрессорной и гипоксической компонент как кратковременного, так и длительного повреждающего воздействия УПП на организм [12, 18, 21].

Полученные результаты расширяют представления о молекулярных механизмах компенсаторных реакций и свидетельствуют об органоспецифичности клеточного ответа организма на длительное повреждающее воздействие производственной пыли, что определяет направленность профилактических и коррекционных мероприятий.

## Литература

(пп. 4, 7–11, 14, 15, 19, 23, 24, 26–28, 30 см. References)

1. Чеботарёв А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий. *Горная промышленность*. 2018; (1): 92–5. DOI: <http://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95>
2. Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржилов Д.В., Панаиотти Е.А., Цай Л.В. Оценка риска заболеваемости рабочих угольных разрезов Кузбасса. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; (6): 13–6.
3. Ворошилов Я.С., Фомин А.И. Влияние угольной пыли на профессиональную заболеваемость работников угольной отрасли. *Уголь*. 2019; (4): 20–4. DOI: <http://doi.org/10.18796/0041-5790-2019-4-20-2>
5. Величковский Б.Т. Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли. *Пульмонология*. 2008; (4): 93–101.
6. Фоменко Д.В., Уланова Е.В., Громов К.Г., Казичкая А.С., Бондарев О.И. Медико-биологическое исследование влияния угольной пыли как фактора интоксикации. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2006; (1): 278–83.
12. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Жданова Н.Н., Казичкая А.С., Бугаева М.С. и соавт. 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; 168(10): 420–24.

13. 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. *Биюлетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 159(4): 418–22.
16. Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Михайлова Н.Н. Способ затравки лабораторных животных пылью промышленного происхождения для моделирования силикоза. Патент РФ № 2546096; 2015.
17. Архипенко Ю.В., Диденко В.В., Сазонтова Т.Г., Меерсон Ф.З. Сравнительная оценка влияния иммобилизационного стресса на динамику устойчивости к индукции перекисного окисления липидов внутренних органов и головного мозга. *Доклады Академии наук СССР*. 1989; 304(6): 1500–3.
18. Михайлова Н.Н., Захаренков В.В., Бугаева М.С., Бондарев О.И., Казницкая А.С., Кизиченко Н.В. и соавт. Специфичность морфологических изменений в органах-мишенях, ассоциированных с воздействием на организм угольно-породной пыли и соединений фтора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (5): 11–5.
20. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Маргулис Б.А. Особенности внутриклеточного содержания и функциональная роль белков теплового шока семейства 70 кДа при стрессе и адаптации. *Технологии живых систем*. 2009; 6(3): 11–8.
21. Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г., Алехина Д.А., Казницкая А.С., Жданова Н.Н., Прокопьев Ю.А. и соавт. Особенности внутриклеточных защитных механизмов при действии на организм различных ксенобиотиков. *Цитокины и воспаление*. 2013; 12(4): 71–5.
22. Жукова А.Г., Казницкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 723–8. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728>
25. Евдонин А.Л., Медведева Н.В. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции. *Цитология*. 2009; 51(2): 130–7.
29. Гарбуз Д.Г., Евгеньев М.Б. Эволюция генов теплового шока и характер экспрессии кодируемых ими белков у видов, обитающих в контрастных температурных условиях. *Генетика*. 2017; 53(1): 12–30. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817010064>

References

1. Chebotarev A.G. Working environment and occupational morbidity of mine personnel. *Gornaya promyshlennost'*. 2018; (1): 92–5. DOI: <http://doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95> (in Russian)
2. Oleshchenko A.M., Zakharenkov V.V., Surzhikov D.V., Panaiotti E.A., Tsay L.V. Evaluating risk of morbidity among workers of coal open-cast mines in Kuzbass. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; (6): 13–6. (in Russian)
3. Voroshilov Ya.S., Fomin A.I. Impact of coal dust on the professional morbidity of coal industry workers. *Ugol'*. 2019; (4): 20–4. DOI: <https://doi.org/10.18796/0041-5790-2019-4-20-2> (in Russian)
4. Perret J.L., Plush B., Lachapelle P., Hinks T.S., Walter C., Clarke P. et al. Coal mine dust lung disease in the modern era. *Respirology*. 2017; 22(4): 662–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13034>
5. Velichkovskiy B.T. Pathogenic classification of occupational respiratory diseases caused by exposure of fibrogenic dust. *Pul'monologiya*. 2008; (4): 93–101. (in Russian)
6. Fomenko D.V., Ulanova E.V., Gromov K.G., Kazitskaya A.S., Bondarev O.I. Medical and biologic research of coal dust exposure as intoxication factor. *Byulleten' VSN Ts SO RAMN*. 2006; (1): 278–83. (in Russian)
7. Shan H., Li T., Zhang L., Yang R., Li Yu., Zhang M., et al. Heme oxygenase-1 prevents heart against myocardial infarction by attenuating ischemic injury-induced cardiomyocytes senescence. *EBioMedicine*. 2019; 39: 59–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.056>
8. Pinho R.A., Bonatto F., Andrades M., Frota M.L., Ritter C., Klamt F. et al. Lung oxidative response after acute coal dust exposure. *Environ Res*. 2004; 96(3): 290–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.10.006>
9. Xing J.C., Chen W.H., Han W.H., Guo M.F., Rehn S., Bruch J. Changes of tumor necrosis factor, surfactant protein A, and phospholipids in bronchoalveolar lavage fluid in the development and progression of coal workers' pneumoconiosis. *Biomed Environ Sci*. 2006; 19(2): 124–9.
10. Ulker O., Yucesoy B., Demir O., Tekin I., Karakaya A. Serum and BAL cytokine and antioxidant enzyme levels at different stages of pneumoconiosis in coal workers. *Hum Exp Toxicol*. 2008; 27(12): 871–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327108098332>
11. Pandey J.K., Agarwal D. Biomarkers: A potential prognostic tool for silicosis. *Indian J Occup Environ Med*. 2012; 16(3): 101–7. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-5278.111746>
12. Zhukova A.G., Mikhaylova N.N., Sazontova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S. 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 adaptogenic correction. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2019; 168(10): 420–24. (in Russian)
13. Zakharenkov V.V., Mikhaylova N.N., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracosilicosis development. *Bulletin of Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2019; 159(4): 418–22. (in Russian)
14. Xing J.C., Chen W.H., Wang F., Han W.H., Ren H.M., Wu T.C. [Relationship between dust exposure and chronic obstructive pulmonary diseases and heat shock protein 72 and 73 in lymphocytes among coal miners]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2006; 24(9): 540–3. (in Chinese)
15. Wang H., Xing J., Wang F., Han W., Ren H., Wu T. et al. Expression of Hsp27 and Hsp70 in lymphocytes and plasma in healthy workers and coal miners with lung cancer. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2010; 30(4): 415–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-010-0441-5>
16. Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Ulanova E.V., Fomenko D.V., Kizichenko N.V., Mikhaylova N.N. Method of priming laboratory animals with industrial dust for modeling silicosis. Patent RF № 2546096; 2015. (in Russian)
17. Arkhipenko Yu.V., Didenko V.V., Sazontova T.G., Meerson F.Z. Comparative assessment of the effect of immobilization stress on the dynamics of resistance to induction of lipid peroxidation of internal organs and the brain. *Doklady Akademii nauk SSSR*. 1989; 304(6): 1500–3. (in Russian)
18. Mikhaylova N.N., Zakharenkov V.V., Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Kazitskaya A.S., Kizichenko N.V. et al. Specificity of morphologic changes in target organs associated with exposure to coal rock dust and fluorine compounds. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (5): 11–5. (in Russian)
19. Belkina L.M., Lakomkin V.L., Zhukova A.G., Kirillina T.N., Saltykova V.A., Sazontova T.G. et al. Heart resistance to oxidative stress in rats of different genetic strains. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(3): 219–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0003-1>
20. Andreeva L.I., Boykova A.A., Margulis B.A. Peculiarities of intracellular content and functional role of heat shock proteins 70 kDa under stress and adaptation. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2009; 6(3): 11–8. (in Russian)
21. Mikhaylova N.N., Sazontova T.G., Alekhina D.A., Kazitskaya A.S., Zhdanova N.N., Prokop'ev Yu.A. et al. Features of intracellular protective mechanisms under the action of various xenobiotics on the body. *Tsitokiny i vospalenie*. 2013; 12(4): 71–5. (in Russian)
22. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhaylova N.N. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function, and genetic polymorphism. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(7): 723–8. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728> (in Russian)
23. Pittala V., Vanella L., Salerno L., Romeo G., Marrazzo A., Di Giacomo C. et al. Effects of polyphenolic derivatives on heme oxygenase-system in metabolic dysfunctions. *Curr Med Chem*. 2018; 25(13): 1577–95. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170616110748>
24. Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 8267234. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
25. Evdonin A.L., Medvedeva N.V. The extracellular heat shock protein 70 and its functions. *Tsitologiya*. 2009; 51(2): 130–7. (in Russian)
26. Cornelussen R.N., Knowlton A.A. Heme-oxygenase-1: versatile sentinel against injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2002; 34(10): 1297–300. DOI: <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2099>
27. Melling C.W., Thorp D.B., Milne K.J., Krause M.P., Noble E.G. Exercise-mediated regulation of Hsp70 expression following aerobic exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(6): H3692–8. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00827.2007>
28. Tsan M.F., Gao B. Heat-shock proteins and immune system. *J Leukoc Biol*. 2009; 85(6): 905–10. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0109005>
29. Garbuz D.G., Evgen'ev M.B. The evolution of heat shock genes and expression patterns of heat shock proteins in the species from temperature contrasting habitats. *Genetika*. 2017; 53(1): 12–30. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817010064> (in Russian)
30. Hfaiedh N., Allagui M.S., El Feki A., Gaubin Y., Murat J.C., Soleilhavoup J.P. et al. Effects of nickel poisoning on expression pattern of the 72/73 and 94 kDa stress proteins in rat organs and in the COS-7, HepG2, and A549 cell lines. *J Biochem Mol Toxicol*. 2005; 19(1): 12–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.20056>