

 pismavavilov.ru

doi 10.18699/letvjgb-2025-11-10

Оригинальное исследование

Цитогенетические повреждения и эпигенетический статус промоторов генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* у работников угольных предприятий

А.В. Марущак¹✉, М.В. Астафьева^{1, 2}, А.Н. Глушков¹, В.И. Минина^{1, 2}

Аннотация: Человек подвергается воздействию различных химических соединений на протяжении жизни, однако профессиональная специализация обуславливает наиболее опасное воздействие на организм. Важной проблемой является понимание влияния промышленной среды на геномную стабильность у работников. Известно, что контакт с угольной пылью и продуктами сжигания угля (особенно интенсивный в производственных условиях) способен негативно воздействовать на генетический аппарат человека. Тем не менее многие аспекты такого воздействия остаются малоизученными. В частности, пока мало известны эпигенетические эффекты действия производственных факторов и их взаимосвязь с накоплением геномных нарушений. Были обследованы 455 работников угольных теплоэлектростанций г. Кемерово и 448 жителей той же местности, не занятых на производстве. Генетические нарушения оценивались с помощью микроядерного теста с блоком цитокinesis в лимфоцитах крови. В анализ были включены такие показатели, как микроядра, нуклеоплазматические мосты и протрузии. Оценку статуса метилирования промоторных зон генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* проводили при помощи метил-специфической полимеразной цепной реакции. В результате исследования обнаружено повышение частоты встречаемости цитогенетических повреждений в клетках крови у работников угольных теплоэлектростанций, в отличие от группы сравнения. При изучении распределения степени метилирования промоторных областей генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* установлена наибольшая частота случаев гиперметилирования промоторов всех изученных генов у работников, в отличие от группы сравнения, что говорит о влиянии производственной среды угольных теплоэлектростанций. Выявлено увеличение частоты встречаемости микроядер, мостов и протрузий у рабочих с гиперметилированными промоторами генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2*. Наиболее выраженное изменение профиля метилирования наблюдалось у рабочих, возраст которых был более 50 лет, с производственным стажем выше 25 лет. Полученные данные свидетельствуют о наличии генетических и эпигенетических эффектов действия факторов производственной среды угольных теплоэлектростанций на геномную стабильность работников.

Ключевые слова: уголь; метилирование ДНК; микроядра; *TP53*; *BRCA1*; *ERCC2*

Для цитирования: Марущак А.В., Астафьева М.В., Глушков А.Н., Минина В.И. Цитогенетические повреждения и эпигенетический статус промоторов генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* у работников угольных предприятий. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;11(2):63-72. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-10

Original article

Cytogenetic damage and epigenetic status of the promoters of *TP53*, *BRCA1* and *ERCC2* gene promoters in coal workers

A.V. Marushchak¹✉, M.V. Astafyeva^{1, 2}, A.N. Glushkov¹, V.I. Minina^{1, 2}

Abstract: A person is exposed to various chemical compounds throughout life, however, professional specialization determines the most dangerous impact on the body. An important problem is understanding the impact of the industrial environment on the genomic stability among the workers. It is known that contact with coal dust and coal combustion products (especially intense in industrial conditions) can negatively affect the human genetic apparatus. However, many aspects of such impact remain poorly studied. In particular, the epigenetic effects of industrial factors and their relationship with the accumulation of genomic disorders are still poorly known. 455 workers of coal-fired thermal power plants in Kemerovo and 448 residents of the same area not employed in production were examined. Genetic disorders were assessed using a micronucleus test with a cytokinesis block in blood lymphocytes. The analysis included such parameters as micronuclei, nucleoplasmic bridges and protrusions. The methylation status of the promoter zones of the

¹ Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук, Кемерово, Россия
The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia

² Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия
Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

✉ marushchak.av@mail.ru

© Марущак А.В., Астафьева М.В., Глушков А.Н., Минина В.И., 2025

TP53, *BRCA1* and *ERCC2* genes was assessed using methylation-specific polymerase chain reaction. The study revealed an increased frequency of micronuclei, bridges and protrusions in workers of coal-fired thermal power plants in contrast to the comparison group. When studying the distribution of the methylation degree of the promoter regions of the *TP53*, *BRCA1* and *ERCC2* genes, the highest frequency of hypermethylation of the promoters of all the studied genes was found in workers in contrast to the comparison group, which indicates the influence of the industrial environment of coal-fired thermal power plants. The study revealed an increase in the frequency of micronuclei, bridges and protrusions in workers with hypermethylated promoters of the *TP53*, *BRCA1* and *ERCC2* genes. The most pronounced change in the methylation profile was observed in workers over 50 years of age and with more than 25 years of work experience. The data obtained indicate the presence of genetic and epigenetic effects of the factors of the working environment of coal-fired thermal power plants on the genomic stability of workers.

Key words: coal; DNA methylation; micronuclei; *TP53*; *BRCA1*; *ERCC2*

For citation: Marushchak A.V., Astafyeva M.V., Glushkov A.N., Minina V.I. Cytogenetic damage and epigenetic status of the promoters of *TP53*, *BRCA1* and *ERCC2* gene promoters in coal workers. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Lett Vavilov J Genet Breed*. 2025;11(2):63-72. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-10 (in Russian)

Введение

Уголь и продукты его сжигания способны оказывать выраженное негативное воздействие на здоровье человека, приводя к поражению бронхов, легких, кожи, желудочно-кишечного тракта, вызывая метаболические нарушения на фоне профессионального стресса (Li Z. et al., 2011; Landrigan et al., 2020; Wang W. et al., 2022). Исследования в области генетической токсикологии факторов производственной среды угольных теплоэлектростанций свидетельствуют о повышении у рабочих уровня структурных нарушений хромосом, росте частоты цитогенетических нарушений в клетках крови, снижении пролиферативной активности лимфоцитов крови и повышении частоты встречаемости клеток в апоптозе (Sinitsky et al., 2016; Savchenko et al., 2018; Минина и др., 2019; Федосеев и др., 2021; Марущак, Минин, 2024).

Примеров изучения эффектов воздействия факторов производственной среды угольных предприятий на уровне эпигенома значительно меньше, хотя их последствия также могут быть весьма существенными для здоровья человека. Так, исследования, направленные на определение уровня метилирования ДНК у работников коксовых печей, демонстрируют гиперметилирование промоторов генов *TP53* (Pavanello et al., 2010), *p14*, *p15*, *p16* (Zhang et al., 2015). Помимо этого, существуют работы, сообщающие о гиперметилировании повторяющихся последовательностей *Alu* и *LINE-1* в группе работников коксовых печей (Pavanello et al., 2009). Известно, что тяжелые металлы влияют на профиль метилирования ДНК, что способствует изменению уровня экспрессии генов у лиц, связанных с производством автомобильных аккумуляторов (Devóz et al., 2017). Бензо(а)пирен, содержащийся в воздухе угольных теплоэлектростанций, может нарушать уровень метилирования генома в целом (Bukowska, Sicińska, 2021; Pandelides et al., 2023), а также изменять характер метилирования CpG островков промоторов отдельных генов (Tian et al., 2016; Liu et al., 2022).

Эпигенетические изменения могут быть тесно связаны с уровнем геномной нестабильности. Например, резкое снижение глобального уровня метилирования при воздействии 5-азациитидина *in vitro* оказалось связано с нарастанием частоты анеуплоидии (Suzuki et al., 2002). У персонала радиохимического производства (хроническое воздействие ионизирующего излучения с инкорпорированным плутонием-239) наблюдали отрицательную корреляцию индекса

метилования *LINE-1* с частотой aberrаций хроматидного типа и сестринских хроматидных обменов (Васильев и др., 2024).

В ряде исследований была изучена взаимосвязь изменения степени метилирования промоторов генов *MGMT*, *XRCC1*, *HOGG1*, *ERCC3*, *RAD51* (Hu et al., 2018), *TRIM*, *TP53* (Wang W. et al., 2022), *BAX*, *APAF1* (Isbakova et al., 2021) с геномными повреждениями в условиях осуществления профессиональной деятельности на производствах. На сегодняшний день не было выполнено работ, посвященных изучению нарушений ДНК в связи с уровнем метилирования промоторов генов, контролирующих процессы репарации ДНК, клеточный цикл и апоптоз у работников угольных производств. Целью нашей работы стало изучение взаимосвязи эпигенетических изменений генов *TP53*, *BRCA1*, *ERCC2* и повреждений генома у работников угольных теплоэлектростанций.

Материалы и методы

Работа проводилась в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 2660). Дизайн исследования (кандидатное исследование по принципу «случай-контроль») был одобрен локальным этическим комитетом Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (г. Кемерово). Участие людей в исследовании базировалось на принципах добровольности и информированности о целях, методах и результатах работы.

Материалом для изучения послужила цельная периферическая кровь, которую забирали из локтевой вены в асептических условиях с использованием разовых вакуумных систем (пробирки «Вакутейнер»). Для постановки клеточных культур кровь распределяли в пробирку с Na-гепарином, а для выделения образцов геномной ДНК – в пробирку с K2-ЭДТА. Образцы крови транспортировали в лабораторию цитогенетики Института экологии человека ФИЦ угля и углехимии СО РАН в термokonтейнере (+4 °C).

Выборку исследования составили 903 человека, в числе которых 455 работников угольных теплоэлектростанций

Таблица 1. Характеристика исследованных групп
Table 1. Characteristics of the studied groups

| Группа/характеристика | | Работники ТЭС | Группа сравнения |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Пол | Мужчины | 354 | 329 |
| | Женщины | 101 | 119 |
| Средний возраст, $\mu \pm \text{SEM}$ | | 51.6 ± 0.4 | 47.2 ± 0.4 |
| Возраст | 50 лет и старше | 259 | 151 |
| | Моложе 50 лет | 196 | 297 |
| Статус курения | Курят | 169 | 161 |
| | Не курят | 286 | 285 |

Примечание. ТЭС – теплоэлектростанция; μ – среднее значение; SEM – стандартная ошибка среднего.

Таблица 2. Программа амплификации исследуемых
фрагментов
Table 2. Amplification program for the fragments studied

| Программа амплификации | | |
|------------------------|-------|-----------------|
| Количество циклов | Время | Температура, °C |
| 1 | 5 мин | 92 |
| | 45 с | 92 |
| 25 | 45 с | 60–64 |
| | 1 мин | 72 |
| 1 | 5 мин | 72 |

г. Кемерово, выполняющих основные производственные операции, и 448 жителей той же области, не связанных с производством, составивших группу сравнения (табл. 1).

Микроядерный тест с цитокинетическим блоком в лимфоцитах осуществлялся в соответствии с протоколом, описанным нами ранее (Марущак и др., 2024). Критерии отбора двуядерных лимфоцитов и оценки клеток в апоптозе/с цитогенетическими повреждениями (микроядро, нуклеоплазменный мост, протрузия) соответствовали общепринятым рекомендациям (Fenech et al., 2003).

ДНК выделяли фенол-хлороформным методом (Sambrook, Russell, 2006). Проведен анализ метилирования промоторных областей генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2*. Образцы ДНК объемом 300 нг и уровнем поглощения при соотноше-

нии длин волн 260/280 в диапазоне 1.6–2.0 обрабатывали метабисульфитом натрия (Darst et al., 2010) и подвергали амплификации (табл. 2) при помощи полимеразной цепной реакции с использованием оригинальных пар праймеров, подобранных с применением ресурса MethPrimer (<http://urogene.org/cgi-bin/methprimer/methprimer.cgi>):

| | |
|---|---|
| Ген <i>TP53</i> (chr17: 7685581-7686311) | |
| Метилированный | F: 5'-TTCGGTAGCGGATTATTTG-3' R: 5'-AAATATCCCGAAACCCAAC-3' |
| Неметилированный | F: 5'-TTGGTAGGTGGATTATTTGTTT-3' R: 5'-CCAATCCAAAAAACATATCAC-3' |
| Ген <i>BRCA1</i> (chr17: 43125290-43125654) | |
| Метилированный | F: 5'-TCGTGTAACGGAAGCGC-3' R: 5'-AAATCTCAACGAACACGCCG-3' |
| Неметилированный | F: 5'-TTGGTTTTGTGGTAATGGAAGTGT-3' R: 5'-CAAAAAATCTCAACAACTCACACCA-3' |
| Ген <i>ERCC2</i> (chr19: 45370374-45371078) | |
| Метилированный | F: 5'-GACGTTTTTCGTATCGTTTATTC-3' R: 5'-AAACCATTAACCTACCCGTC-3' |
| Неметилированный | F: 5'-ATGTTTTTTGTATTGTTTATTTGA-3' R: 5'-AACCATTAACTAACCTACCCATC-3' |

В качестве внутреннего контроля были образцы ДНК, метилирование которых было верифицировано ранее посредством бисульфитной обработки набором производства EpiJET Bisulfite Conversion Kit (Thermo Scientific, США). Для каждой постановки использовали три контрольных образца: отрицательный контроль, образец с гиперметилированием изучаемого участка и образец с деметилированием участка ДНК. Разделение продуктов амплификации выполняли горизонтальным гель-электрофорезом в 3 % агарозном геле с последующей детекцией в системе геледокументирования Gel Doc (рис. 1). Для 10 % образцов проводились переопределение и верификация другими исследователями.

Полученные данные проходили проверку на соответствие нормальному распределению согласно критерию Колмогорова–Смирнова. Статистическую обработку результатов выполняли с применением непараметрических методов. Различия параметров микроядерного теста (количественные показатели) определяли путем попарного

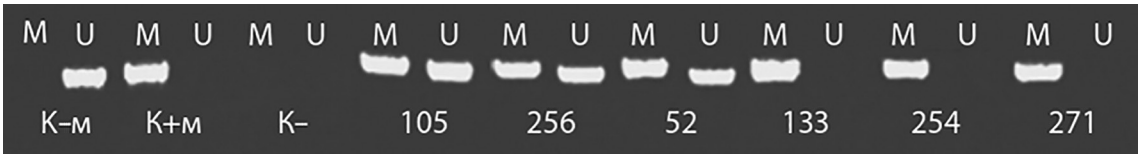


Рис. 1. Визуализация результатов гель-электрофореза гена *BRCA1*.

М – метил-специфичная пара праймеров; U – неметил-специфичная пара праймеров; «К–м» – деметилированный контрольный образец; «К+м» – гиперметилированный контрольный образец; «К–» – отрицательный контроль. Образцы 133, 254, 271 оценивались как гиперметилированные; образцы 105, 256 и 52 – как частично метилированные

Fig. 1. Visualization of the *BRCA1* gene gel electrophoresis results.

M – methylation-specific primer pair; U – non-methylation-specific primer pair; «K–m» – demethylated control sample; «K+m» – hypermethylated control sample; «K–» – negative control. Samples 133, 254, 271 were assessed as hypermethylated; samples 105, 256 and 52 as partially methylated

Таблица 3. Частота встречаемости двуядерных лимфоцитов с цитогенетическими нарушениями, %
Table 3. Frequency of occurrence of binuclear lymphocytes with cytogenetic disorders, %

| Группа/показатель | Работники (n = 455) | | Группа сравнения (n = 448) | |
|-------------------------|---------------------|---------|----------------------------|---------|
| | Me ± SD | Q1–Q3 | Me ± SD | Q1–Q3 |
| Микроядра | 2.3 ± 1.5* | 0.9–3.6 | 0.6 ± 0.4 | 0.4–0.9 |
| Мосты | 1.4 ± 1.0* | 0.9–2.2 | 0.3 ± 0.3 | 0.1–0.5 |
| Протрузии | 2.2 ± 1.8* | 1.3–3.5 | 0.3 ± 0.3 | 0–0.5 |
| Клетки в апоптозе | 1.0 ± 0.8* | 0.4–1.8 | 0.6 ± 0.5 | 0.2–1.0 |
| Клетки на стадии митоза | 1.0 ± 1.0 | 0.6–1.8 | 2.6 ± 1.5* | 1.2–3.7 |

Примечание. n – количество; Me – медиана; Q1–Q3 – нижний и верхний квартили.

* Статистически значимые отличия при U-критерии Манна–Уитни, $p < 0.000001$.

сравнения (группы рабочие-контроль) с использованием U-критерия Манна–Уитни. Различия групп по статусу метилирования, а также отличия группы рабочих в зависимости от стажа работы рассчитывали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Формирование цитогенетических нарушений в зависимости от степени метилирования генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* оценивали при помощи критерия Краскела–Уоллиса. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимался равным 0.05.

Результаты

Выявлено повышение частоты встречаемости микроядер, мостов, протрузий, а также двуядерных лимфоцитов в апоптозе ($p < 0.000001$) у работников теплоэлектростанций по сравнению с индивидами, не занятыми на производстве (табл. 3). При этом частота встречаемости клеток на стадии митоза у работников была понижена ($p < 0.000001$). Установлено различие профиля метилирования промоторов генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* в сравниваемых группах (табл. 4) ($p < 0.001$).

Анализ формирования повреждений ДНК в связи со статусом метилирования в обеих группах (рис. 2) установил увеличение частоты встречаемости микроядер, мостов и протрузий у работников с гиперметилированными и мети-

лированными ($p < 0.003$) промоторами генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2*. При этом в группе сравнения значимые отличия обнаружены в частоте встречаемости протрузий у обладателей частично метилированного и деметилированного промоторов гена *ERCC2* ($p < 0.04$).

Гендерный фактор не оказывал влияния на наблюдаемые эффекты ($p > 0.05$) ни в одной из изученных групп. Простой корреляционной связи между возрастом и изучаемыми параметрами не обнаружено. Для выявления других возможных отличий обследуемые разделялись на группы: менее 50 и 50 лет и более.

Изучение профиля метилирования промоторных зон генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* в исследуемых группах (табл. 5) позволило установить отличия в его распределении у работников старше 50 лет ($p < 0.03$, $p < 0.09$ и $p < 0.03$ соответственно) от работников до 50 лет. При этом в группе сравнения статистически значимых отличий не обнаружено ($p > 0.05$). Работники отличались от группы сравнения как в подгруппе лиц моложе 50 лет, так и в старшей подгруппе ($p < 0.001$).

При распределении уровня метилирования промоторов изученных генов в зависимости от стажа работы на ТЭС установлено увеличение частоты гиперметилированных и уменьшение частоты деметилированных промоторных об-

Таблица 4. Распределение статуса метилирования промоторов исследуемых генов в обеих группах
Table 4. Distribution of methylation status of promoters of the studied genes in both groups

| Статус метилирования/ген | Группа | M+, % (n) | M–, % (n) | U, % (n) | p |
|--------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| <i>TP53</i> | Работники | 33.0 (150) | 40.7 (185) | 26.3 (120) | 0.001 |
| | Группа сравнения | 13.2 (59) | 26.3 (118) | 60.5 (271) | |
| <i>BRCA1</i> | Работники | 19.3 (88) | 65.7 (299) | 15.0 (68) | 0.001 |
| | Группа сравнения | 9.4 (42) | 11.1 (50) | 79.5 (356) | |
| <i>ERCC2</i> | Работники | 28.8 (131) | 43.5 (198) | 27.7 (126) | 0.001 |
| | Группа сравнения | 18.1 (81) | 9.4 (42) | 72.5 (325) | |

Примечание. Здесь и в табл. 5: n – количество; «M+» – гиперметилированный промотор; «M–» – частично метилированный промотор; U – деметилированный промотор. Частичное метилирование определялось как случай, когда образец был положительным как для метилированных, так и неметилированных условий.

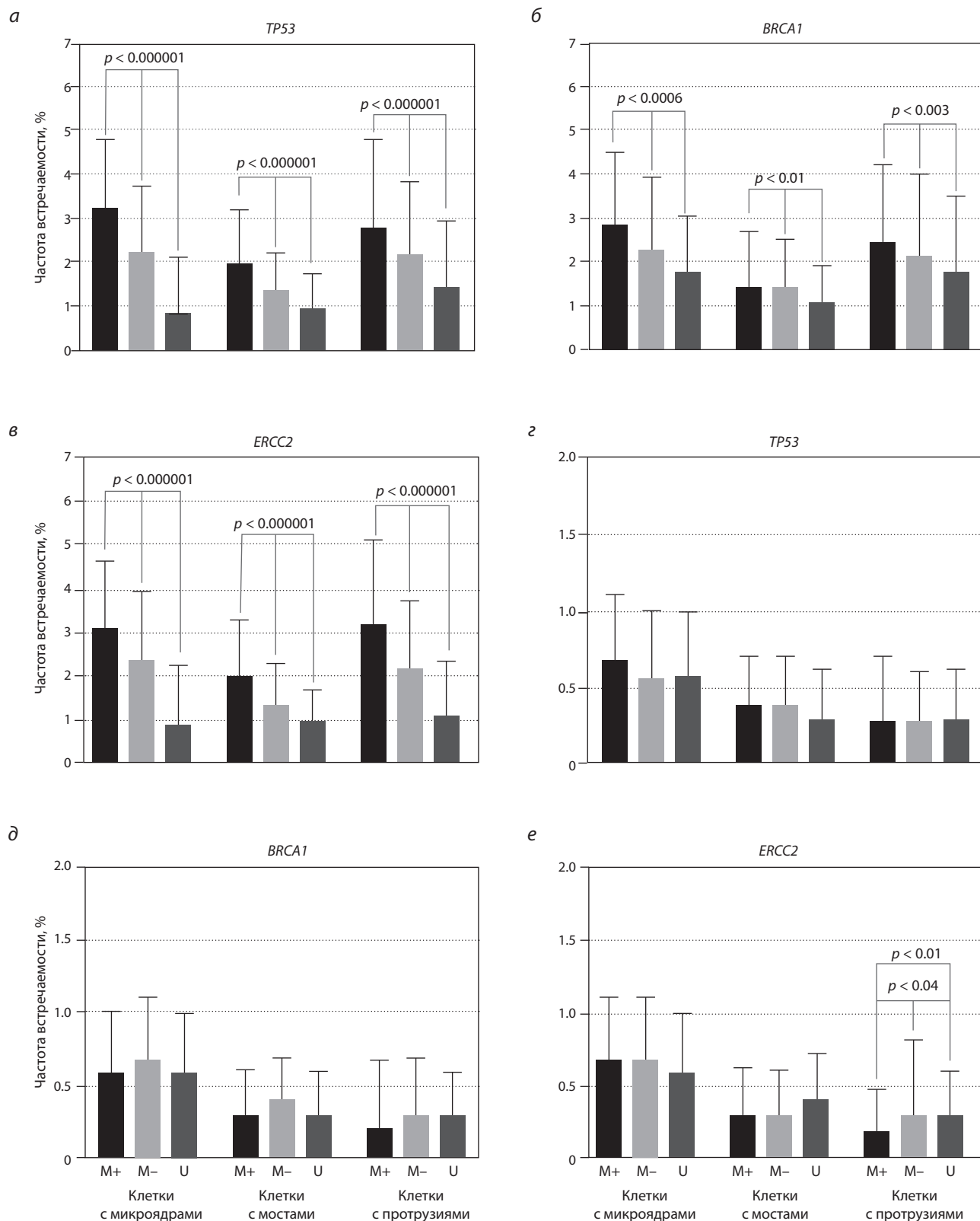


Рис. 2. Распределение частоты встречаемости клеток с цитогенетическими нарушениями у рабочих в зависимости от статуса метилирования изучаемых генов.

Здесь и на рис. 3: *a–в* – рабочие ТЭС; *г–е* – группа сравнения. «М+» – гиперметилированный промотор; «М–» – частично метилированный промотор; U – деметилированный промотор

Fig. 2. Distribution of the frequency of occurrence of cells with cytogenetic abnormalities in workers depending on the methylation status of the studied genes.

Here and in Fig. 3: *a–в* – working TES; *д–е* – comparison group; «M+» – hypermethylated promoter; «M–» – partially methylated promoter; U – demethylated promoter

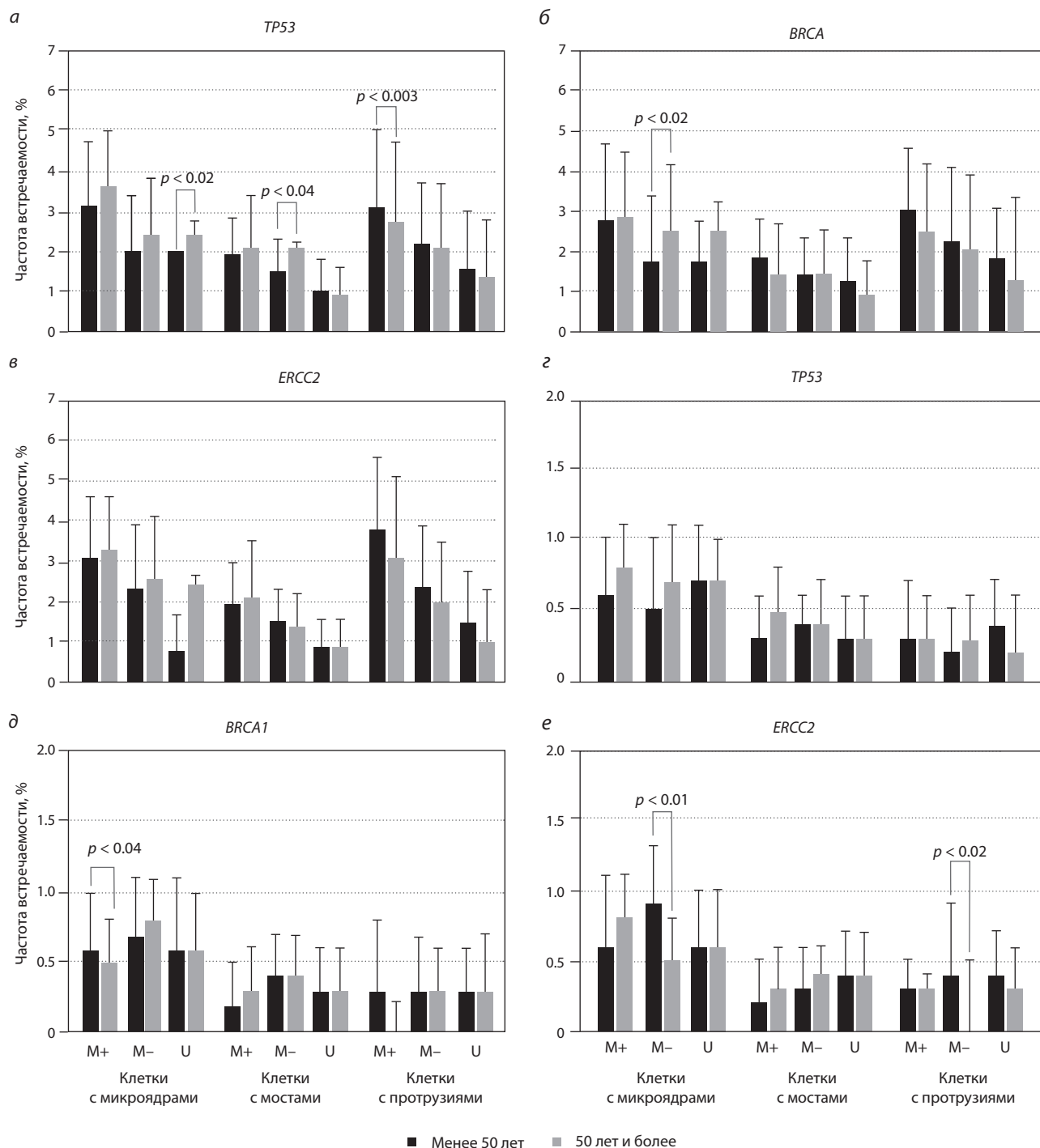


Рис. 3. Распределение частоты встречаемости клеток с цитогенетическими нарушениями в обеих группах в связи со статусом метилирования изучаемых генов в зависимости от возраста

Fig. 3. Distribution of the frequency of occurrence of cells with cytogenetic abnormalities in both groups in connection with the methylation status of the studied genes depending on age

ластей *TP53* и *ERCC2* ($p < 0.03$) у работников со стажем больше 25 лет (15.2 и 5.3 % для гена *TP53* и 13.4 и 5.9 % для гена *ERCC2*) по сравнению с работниками, имеющими стаж до 25 лет включительно (17.8 и 21.1 % для гена *TP53* и 15.4 и 21.8 % для гена *ERCC2*).

При сравнении цитогенетических нарушений в связи с уровнем метилирования промоторов изучаемых генов

у работников угольных теплоэлектростанций (рис. 3, а–в) в зависимости от возраста выявлено повышение частоты микроядер у работников старше 50 лет при метилированном статусе гена *BRCA1* ($p < 0.004$) и клеток с протрузиями с деметилированным статусом *TP53* ($p < 0.003$).

В группе сравнения (см. рис. 3, г–е) обнаружено повышение частоты клеток с микроядрами и протрузиями у лиц

Таблица 5. Распределение статуса метилирования промоторных зон изучаемых генов в зависимости от возраста
Table 5. Distribution of methylation status of promoter regions of the studied genes depending on age

| Группа/ген | Работники, % (n) | | <i>p</i> | Группа сравнения, % (n) | | <i>p</i> |
|--------------|------------------|----------------|----------|-------------------------|----------------|----------|
| | Менее 50 лет | 50 лет и более | | Менее 50 лет | 50 лет и более | |
| <i>TP53</i> | M+ | 27.0* (53) | 0.03 | 14.1 (42) | 11.3 (17) | 0.9 |
| | M– | 40.3 (79) | | 24.9 (74) | 29.1 (44) | |
| | U | 32.7 (64) | | 61.0 (181) | 59.6 (90) | |
| <i>BRCA1</i> | M+ | 11.2* (22) | 0.09 | 10.1 (30) | 8.0 (12) | 0.5 |
| | M– | 72.0 (141) | | 11.8 (35) | 9.9 (15) | |
| | U | 16.8 (33) | | 78.1 (232) | 82.1 (124) | |
| <i>ERCC2</i> | M+ | 24.5* (48) | 0.03 | 19.2 (57) | 15.9 (24) | 0.6 |
| | M– | 40.8 (80) | | 9.1 (27) | 9.9 (15) | |
| | U | 34.7 (68) | | 71.7 (213) | 74.2 (112) | |

* Статистически значимые отличия группы работников от группы сравнения согласно критерию χ^2 от контроля, $p < 0.001$.

Таблица 6. Распределение статуса метилирования промоторов изучаемых генов у работников
в зависимости от стажа работы

Table 6. Distribution of methylation status of promoters of the studied genes in workers depending on work experience

| Статус метилирования/стаж работы | M+, % (n) | M–, % (n) | U, % (n) | p-уровень |
|----------------------------------|--------------|---------------|--------------|-----------|
| Ген TP53 | | | | |
| До 25 лет | 17.8 (81) | 27 (123) | 21.1 (96) | 0.02 |
| 26 лет и более | 15.2 (69) | 13.6 (62) | 5.3 (24) | |
| Ген BRCA1 | | | | |
| До 25 лет | 10.3 (47) | 43.9 (200) | 11.0 (50) | 0.3 |
| 26 лет и более | 8.8 (40) | 21.8 (99) | 4.2 (19) | |
| Ген ERCC2 | | | | |
| До 25 лет | 15.4 (70) | 28.6 (130) | 21.8 (99) | 0.03 |
| 26 лет и более | 13.4 (61) | 14.9 (68) | 5.9 (27) | |

моложе 50 лет, обладающих метилированным промотором гена *ERCC2* ($p < 0.01$ и $p < 0.002$ соответственно). В этой же подгруппе наблюдается увеличение частоты микроядер при гиперметилированном статусе промотора гена *BRCA1* ($p < 0.04$).

Обсуждение

Ранее при помощи микроядерного теста было установлено угнетающее воздействие рабочей среды угольных теплоэлектростанций на стабильность генома у работников (Федосеев и др., 2021; Марущак, Минин, 2024). При этом существенное влияние оказывали стаж работы и профессиональная специализация работника (Марущак, Минин, 2024).

Большое внимание посвящено уровню метилирования ДНК у работников различных профессиональных сфер (Silva et al., 2019; Rossnerova et al., 2020). Так, в некоторых работах

по изучению влияния производственной среды на паттерны метилирования ДНК работников обнаружено увеличение метилирования промоторов *MGMT*, *hMLH1* (Ren et al., 2019), *GSTP1*, *p14*, *p15*, *p16* (Yu et al., 2018), *KEAP1*, *NFE2L2* (Janasik et al., 2018). Также отмечено уменьшение уровня метилирования промоторных зон *LINE1* (Li C. et al., 2013; Ren et al., 2019).

В настоящем исследовании изучено влияние производственной среды на статус метилирования генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2*. У работников чаще наблюдается гиперметилирование промоторных участков *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2*, в отличие от группы сравнения, что говорит о влиянии производственной среды угольных теплоэлектростанций. Наиболее выраженное изменение профиля метилирования отмечено у рабочих, возраст которых был более 50 лет, с производственным стажем выше 25 лет. При этом в группе сравнения возраст не оказывал влияния на степень метилирования

промоторов изученных генов, что позволяет предположить преобладающее влияние факторов, сопровождающих производственный процесс угольных теплоэлектростанций, на паттерны метилирования *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2*.

Существует ограниченное количество работ, посвященных влиянию генотоксических соединений на статус метилирования изучаемых генов. В исследовании (Wang W. et al., 2022) у работников из Китая, подверженных воздействию свинца, установлены положительные ассоциации клеток с микроядрами с метилированием гена *TP53* и комет с метилированием *TP53* и *BRCA1*. S. Paul с коллегами (2014) продемонстрировали генотоксическое воздействие мышьяка на метилирование *ERCC2* и увеличение его экспрессии, что влияет на механизмы репарации ДНК.

Нами выявлена ассоциация уровней метилирования генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* с возникновением цитогенетических повреждений у лиц, связанных с работой на угольных теплоэлектростанциях. Профиль метилирования промоторов генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* у работников ТЭС не различался в подгруппах мужчин и женщин, что согласуется с данными литературы, согласно которым характер метилирования одних и тех же элементов генома изменяется с возрастом как у мужчин, так и у женщин (Paul et al., 2014; Unnikrishnan et al., 2019; Wei et al., 2019).

Согласно данным литературы, известен факт снижения уровня глобального метилирования ДНК с возрастом (Horvath, 2013; King et al., 2022). При этом с увеличением возраста промоторные области различных генов демонстрируют локально повышенный уровень метилирования (Dou et al., 2019). В работах продемонстрировано повышение с возрастом уровня метилирования промоторов генов *ERCC2* (Polosak et al., 2010) и *TP53* у лиц с ишемическим инсультом (Wei et al., 2019), что подтверждается полученными нами данными ($p < 0.03$). Ген *TP53* включен в «основную ось старения», в которую также входят укорочение длины теломер и митохондриальная дисфункция (Van Der Stukken et al., 2022). Активация белка p53 приводит к апоптозу и, как следствие, к клеточному старению (Sahin, DePinho, 2012; Carugno et al., 2019).

Гиперметилирование промоторных зон специфических генов подавляет их экспрессию, что в случае генов, контролирующих процессы репарации, может способствовать повышению нестабильности генома (Langie et al., 2015) и развитию заболеваний (Heun et al., 2012). Так, в исследовании, подтверждающем связь метилирования промотора *ERCC2* с возрастом, выдвинуто предположение о связи его пониженной экспрессии со старением (Polosak et al., 2010).

Известно, что увеличение стажа работы на производстве сопровождается увеличением длительности воздействия генотоксикантов и нарастанием генетической нестабильности у работников. При этом паттерны метилирования ДНК также изменяются. J. Ren с коллегами (2019) выявили уменьшение степени метилирования промотора *hMLH1* у работников в условиях воздействия бензола (в 2013 г. по сравнению с 2009 г.). В этом же исследовании наблюдали увеличение метилирования промоторной зоны *LINE1*. V. Bollati с коллегами (2010) в исследовании, посвященном оценке влияния сменной профессиональной деятельности

на паттерны метилирования у работников химических заводов в Северной Италии, отмечали повышение уровня метилирования *IFN-γ* с увеличением трудового стажа, а также уменьшение степени метилирования *Alu*.

В нашем исследовании установлено повышение уровня метилирования промоторных зон генов *TP53* и *ERCC2* с увеличением стажа работы на угольных теплоэлектростанциях. В работе (Kile et al., 2013) показаны аналогичные результаты изменения степени метилирования промотора гена *iNOS* у лиц, профессионально связанных со сварочными работами. Помимо этого, известно угнетающее влияние краткосрочного эффекта промышленной среды на уровень метилирования промоторов генов *CDKN2A* (Silva et al., 2020), пути MAPK (Carmona et al., 2014).

В результате проведенного исследования впервые выявлено повышение частоты встречаемости цитогенетических повреждений в клетках крови работников угольных теплоэлектростанций с гиперметилированными промоторами генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2*, что согласуется с представлениями о связи метилирования промоторов ключевых генов репарации ДНК и нестабильности генома (Langie et al., 2015).

Ген *ERCC2* кодирует фермент хеликазу, играющую ключевую роль в эксцизионной репарации нуклеотидов (Barbour et al., 2024). Ген *BRCA1* – незаменимый регулятор репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (Dias et al., 2023). Ген *TP53* кодирует фермент, функционирующий как супрессор опухоли, играющий роль в иницировании репарационных механизмов или апоптоза (Santini et al., 2024). Инактивация работы этих генов способна приводить к накоплению повреждений ДНК (van de Kooij et al., 2024; Zhao et al., 2024), что объясняет рост показателей цитогенетической нестабильности, выявляемых методом микроядерного теста с блоком цитокинеза у рабочих ТЭС.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений: во-первых, небольшое число генов-кандидатов, которое при проведении следующих исследований необходимо расширить; во-вторых, выполнена оценка уровня метилирования промоторных зон включенных в анализ генов при помощи метил-специфической полимеразной цепной реакции. В то же время перспективно применять и другие информативные методы изучения метилирования (как глобального, так и ген-специфического), способные предоставить дополнительную информацию к текущему исследованию; в-третьих, возможно провести оценку влияния обнаруженного гиперметилирования на экспрессию генов на уровне транскриптов и белков.

Заключение

Промышленная среда угольных теплоэлектростанций влияет на статус метилирования промоторных областей генов *TP53*, *BRCA1* и *ERCC2* и индуцирует накопление микроядер, мостов и протрузий в клетках крови рабочих. Впервые выявлено, что с повышением уровня метилирования промоторных областей изученных генов у работников угольных теплоэлектростанций увеличивается частота геномных повреждений. Установлено влияние стажа работы на изменение статуса метилирования промоторов генов *TP53* и *ERCC2* в условиях угольных теплоэлектростанций. Полученные

результаты свидетельствует о взаимосвязи генетических и эпигенетических эффектов действия факторов производственной среды угольных теплостанций на рабочих, выполняющих основные производственные операции.

Список литературы / References

- Васильев С.А., Толмачева Е.Н., Саженова Е.А., Суханова Н.Н., Яковлева Ю.С., Торхова Н.Б., Плаксин М.Б., Лебедев И.Н. Индекс метилирования ретротранспозона LINE-1 коррелирует с уровнем сестринских хроматидных обменов и частотой aberrаций хроматидного типа у персонала радиохимического производства с инкорпорированным плутонием-239. *Генетика*. 2024;60(4):114-122. doi 10.31857/S0016675824040106 [Vasilyev S.A., Tolmacheva E.N., Sazhenova E.A., Suhanova N.N., Yakovleva Yu.S., Torkhova N.B., Plaksin M.B., Lebedev I.N. LINE-1 methylation index correlates with sister chromatid exchanges and chromatid but not chromosome aberrations in personnel from a nuclear chemical facility with incorporated plutonium-239. *Russ J Genet*. 2024;60(4):543-550. doi 10.1134/S1022795424040148]
- Марущак А.В., Минин А.В. Анализ цитогенетических нарушений у жителей промышленного региона в связи с работой на угольных теплостанциях. *Экологическая генетика*. 2024;22(4):383-397. doi 10.17816/ecogen636243 [Marushchak A.V., Minin A.V. Analysis of cytogenetic disorders in residents of an industrial region in connection with work at coal-fired thermal power plants. *Ekologicheskaya Genetika = Ecological Genetics*. 2024;22(4):383-397. doi 10.17816/ecogen636243 (in Russian)]
- Марущак А.В., Торгунакова А.В., Титов Р.А., Соболева О.А., Минина В.И. Ассоциации нарушений ядерной ДНК с индивидуальными вариантами генов системы репарации ДНК *APEX1*, *ERCC2*, *ERCC5*, *PARP1* и *hOGG1* у работников угольных теплостанций. *Вестник Пермского университета. Серия Биология*. 2024;4:421-432. doi 10.17072/1994-9952-2024-4-421-432 [Marushchak A.V., Torgunakova A.V., Titov R.A., Soboleva O.A., Minina V.I. Associations of nuclear DNA disorders with individual variants of the DNA repair system genes *APEX1*, *ERCC2*, *ERCC5*, *PARP1* and *hOGG1* in workers of coal thermal power plants. *Vestnik Permskogo Universiteta. Seriya Biologiya = Bulletin of Perm University. Biology*. 2024;4:421-432. doi 10.17072/1994-9952-2024-4-421-432 (in Russian)]
- Минина В.И., Нелюбова Ю.А., Савченко Я.А., Тимофеева А.А., Астафьева Е.А., Баканова М.Л., Мейер А.В., Глушков А.Н. Оценка повреждений хромосом у рабочих угольной теплостанции. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(3):149-154. doi 10.31089/1026-9428-2019-59-3-149-154 [Minina V.I., Nelyubova Yu.A., Savchenko Ya.A., Timofeeva A.A., Astafieva Ye.A., Bakanova M.L., Meier A.V., Glushkov A.N. Estimation of chromosome disorders in workers at coal thermal power plant. *Meditcina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(3):149-154. doi 10.31089/1026-9428-2019-59-3-149-154 (in Russian)]
- Федосеев В.И., Степанов Д.Д., Минина В.И. Изучение генотоксических эффектов действия производственной среды на рабочих угольной теплостанции с помощью микроядерного теста на лимфоцитах крови. *Экологическая генетика*. 2021;19(1):77-88. doi 10.17816/ecogen42363 [Fedoseev V.I., Stepanov D.D., Minina V.I. Examination of the working environment genotoxic effects on the workers of a coal-fired power plant using the micronucleus test in blood lymphocytes. *Ekologicheskaya Genetika = Ecological Genetics*. 2021;19(1):77-88. doi 10.17816/ecogen42363 (in Russian)]
- Barbour J.A., Ou T., Yang H., Fang H., Yue N.C., Zhu X., Wong-Brown M.W., Wong Y.T., Bowden N.A., Wu S., Wong J.W.H. *ERCC2* mutations alter the genomic distribution pattern of somatic mutations and are independently prognostic in bladder cancer. *Cell Genom*. 2024;4(8):100627. doi 10.1016/j.xgen.2024.100627
- Bollati V., Baccarelli A., Sartori S., Tarantini L., Motta V., Rota F., Costa G. Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation. *Chronobiol Int*. 2010;27(5):1093-1104. doi 10.3109/07420528.2010.490065
- Bukowska B., Sicińska P. Influence of benzo(a)pyrene on different epigenetic processes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13453. doi 10.3390/ijms222413453
- Carmona J.J., Sofer T., Hutchinson J., Cantone L., Coull B., Maity A., Vokonas P., Lin X., Schwartz J., Baccarelli A.A. Short-term airborne particulate matter exposure alters the epigenetic landscape of human genes associated with the mitogen-activated protein kinase network: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2014;13:94. doi 10.1186/1476-069X-13-94
- Carugno M., Maggioni C., Crespi E., Bonzini M., Cuocina S., Dioni L., Tarantini L., Consonni D., Ferrari L., Pesatori A.C. Night shift work, DNA methylation and telomere length: an investigation on hospital female nurses. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(13):2292. doi 10.3390/ijerph16132292
- Darst R.P., Pardo C.E., Ai L., Brown K.D., Kladde M.P. Bisulfite sequencing of DNA. *Curr Protoc Mol Biol*. 2010;91:7.9.1-7.9.17. doi 10.1002/0471142727.mb0709s91
- Devóz P.P., Gomes W.R., De Araújo M.L., Ribeiro D.L., Pedron T., Greggi Antunes L.M., Batista B.L., Barbosa F. Jr., Barcelos G.R.M. Lead (Pb) exposure induces disturbances in epigenetic status in workers exposed to this metal. *J Toxicol Environ Health A*. 2017;80(19-21):1098-1105. doi 10.1080/15287394.2017.1357364
- Dias Nunes J., Demeestere I., Devos M. BRCA mutations and fertility preservation. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):204. doi 10.3390/ijms25010204
- Dou X., Boyd-Kirkup J.D., McDermott J., Zhang X., Li F., Rong B., Zhang R., Miao B., Chen P., Cheng H., Xue J., Bennett D., Wong J., Lan F., Han J.J. The strand-biased mitochondrial DNA methylome and its regulation by DNMT3A. *Genome Res*. 2019;29(10):1622-1634. doi 10.1101/gr.234021.117
- Fenech M., Chang W., Kirsch-Volders M., Holland N., Bonassi S., Zeiger E. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Res*. 2003;534(1-2):65-75. doi 10.1016/s1383-5718(02)00249-8
- Heyn H., Li N., Ferreira H.J., Moran S., Pisano D.G., Gomez A., Diez J., ... Heath S.C., Valencia A., Gut I.G., Wang J., Esteller M. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(26):10522-10527. doi 10.1073/pnas.1120658109
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115. doi 10.1186/gb-2013-14-10-r115
- Hu G., Li P., Cui X., Li Y., Zhang J., Zhai X., Yu S., Tang S., Zhao Z., Wang J., Jia G. Cr(VI)-induced methylation and down-regulation of DNA repair genes and its association with markers of genetic damage in workers and 16HBE cells. *Environ Pollut*. 2018;238:833-843. doi 10.1016/j.envpol.2018.03.046
- Isubakova D.S., Tsybmal O.S., Bronikovskaya E.V., Litviakov N.V., Milto I.V., Takhaouov R.M. Methylation of promoters of apoptosis-related genes in blood lymphocytes of workers exposed to occupational external irradiation. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(3):357-361. doi 10.1007/s10517-021-05227-y
- Janasik B., Reszka E., Stanislawski M., Jablonska E., Kuras R., Wiczorek E., Malachowska B., Fendler W., Wasowicz W. Effect of arsenic exposure on NRF2-KEAP1 pathway and epigenetic modification. *Biol Trace Elem Res*. 2018;185(1):11-19. doi 10.1007/s12011-017-1219-4
- Kile M.L., Fang S., Baccarelli A.A., Tarantini L., Cavallari J., Christiani D.C. A panel study of occupational exposure to fine particulate matter and changes in DNA methylation over a single workday and years worked in boilermaker welders. *Environ Health*. 2013;12(1):47. doi 10.1186/1476-069X-12-47

- King D.E., Sparling A.C., Lloyd D., Satusky M.J., Martinez M., Grenier C., Bergemann C.M., Maguire R., Hoyo C., Meyer J.N., Murphy S.K. Sex-specific DNA methylation and associations with in utero tobacco smoke exposure at nuclear-encoded mitochondrial genes. *Epigenetics*. 2022;17(12):1573-1589. doi 10.1080/15592294.2022.2043591
- Landrigan P.J., Stegeman J.J., Fleming L.E., Allemand D., Anderson D.M., Backer L.C., Brucker-Davis F., ... Vezzulli L., Weihe P., Zeka A., Raps H., Rampal P. Human health and ocean pollution. *Ann Glob Health*. 2020;86(1):151. doi 10.5334/aogh.2831
- Langie S.A., Koppen G., Desaulniers D., Al-Mulla F., Al-Temaimi R., Amedei A., Azqueta A., ... Woodruff J., Zhang L., van Larebeke N., Kirsch-Volders M., Collins A.R. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis*. 2015;36(S1):S61-S88. doi 10.1093/carcin/bgv031
- Li C., Yang X., Xu M., Zhang J., Sun N. Epigenetic marker (LINE-1 promoter) methylation level was associated with occupational lead exposure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(4):225-259. doi 10.3109/15563650.2013.782410
- Li Z., Wu Y., Zhao Y., Wang L., Zhu H., Qin L., Feng F., Wang W., Wu Y. Analysis of coal tar pitch and smoke extract components and their cytotoxicity on human bronchial epithelial cells. *J Hazard Mater*. 2011;186(2-3):1277-1282. doi 10.1016/j.jhazmat.2010.11.123
- Liu A., Li X., Hao Z., Cao J., Li H., Sun M., Zhang Z., Liang R., Zhang H. Alterations of DNA methylation and mRNA levels of *CYP1A1*, *GSTP1*, and *GSTM1* in human bronchial epithelial cells induced by benzo[a]pyrene. *Toxicol Ind Health*. 2022;38(3):127-138. doi 10.1177/07482337211069233
- Pandelides Z., Sturgis M.C., Thornton C., Aluru N., Willett K.L. Benzo[a]pyrene-induced multigenerational changes in gene expression, behavior, and DNA methylation are primarily influenced by paternal exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023;469:116545. doi 10.1016/j.taap.2023.116545
- Paul S., Banerjee N., Chatterjee A., Sau T.J., Das J.K., Mishra P.K., Chakrabarti P., Bandyopadhyay A., Giri A.K. Arsenic-induced promoter hypomethylation and over-expression of *ERCC2* reduces DNA repair capacity in humans by non-disjunction of the ERCC2-Cdk7 complex. *Metallomics*. 2014;6(4):864-873. doi 10.1039/c3mt00328k
- Pavanello S., Bollati V., Pesatori A.C., Kapka L., Bolognesi C., Bertazzi P.A., Baccarelli A. Global and gene-specific promoter methylation changes are related to anti-B[a]PDE-DNA adduct levels and influence micronuclei levels in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed individuals. *Int J Cancer*. 2009;125(7):1692-1697. doi 10.1002/ijc.24492
- Pavanello S., Pesatori A.C., Dioni L., Hoxha M., Bollati V., Siwinska E., Mielżyńska D., Bolognesi C., Bertazzi P.A., Baccarelli A. Shorter telomere length in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis*. 2010;31(2):216-221. doi 10.1093/carcin/bgp278
- Polosak J., Roszkowska-Gancarz M., Kurylowicz A., Owczar M., Dobosz P., Mossakowska M., Szybinska A., Puzianowska-Kuznicka M. Decreased expression and the Lys751Gln polymorphism of the *XPB* gene are associated with extreme longevity. *Biogerontology*. 2010;11(3):287-297. doi 10.1007/s10522-009-9246-y
- Ren J., Cui J.P., Luo M., Liu H., Hao P., Wang X., Zhang G.H. The prevalence and persistence of aberrant promoter DNA methylation in benzene-exposed Chinese workers. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220500. doi 10.1371/journal.pone.0220500
- Rossnerova A., Honkova K., Pelclova D., Zdimal V., Hubacek J.A., Chvojkoval I., Vrbova K., ... Ondracek J., Ondrackova L., Kostejn M., Klema J., Dvorackova S. DNA methylation profiles in a group of workers occupationally exposed to nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2420. doi 10.3390/ijms21072420
- Sahin E., DePinho R.A. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(6):397-404. doi 10.1038/nrm3352
- Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc*. 2006;1:pdb.prot4455. doi 10.1101/pdb.prot4455
- Santini V., Stahl M., Sallman D.A. *TP53* mutations in acute leukemias and myelodysplastic syndromes: insights and treatment updates. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;44(3):e432650. doi 10.1200/EDBK_432650
- Savchenko Y.A., Minina V.I., Bakanova M.L., Ryzhkova A.V., Soboleva O.A., Kulemin Y.E., Voronina E.N., Glushkov A.N., Vafin I.A. Role of gene-gene interactions in the chromosomal instability in workers at coal thermal power plants. *Russ J Genet*. 2018;54(1):91-102. doi 10.1134/S1022795418010106
- Silva I.R., Ramos M.C.A.S., Arantes L.M.R.B., Lengert A.V.H., Oliveira M.A., Cury F.P., Martins Pereira G., Santos A.G., Barbosa F. Jr., Vasconcellos P.C., Cuenin C., Herceg Z., Silveira H.C.S. Evaluation of DNA methylation changes and micronuclei in workers exposed to a construction environment. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6):902. doi 10.3390/ijerph16060902
- Silva I.R., Francisco L.F.V., Bernardo C., Oliveira M.A., Barbosa F. Jr., Silveira H.C.S. DNA methylation changes in promoter region of *CDKN2A* gene in workers exposed in construction environment. *Biomarkers*. 2020;25(7):594-602. doi 10.1080/1354750X.2020.1817981
- Sinitsky M.Y., Minina V.I., Gafarov N.I., Asanov M.A., Larionov A.V., Ponasenkov A.V., Volobaev V.P., Druzhinin V.G. Assessment of DNA damage in underground coal miners using the cytokinesis-block micronucleus assay in peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2016;31(6):669-675. doi 10.1093/mutage/gew038
- Suzuki T., Fujii M., Ayusawa D. Demethylation of classical satellite 2 and 3 DNA with chromosomal instability in senescent human fibroblasts. *Exp Gerontol*. 2002;37(8-9):1005-1014. doi 10.1016/s0531-5565(02)00061-x
- Tian M., Zhao B., Zhang J., Martin F.L., Huang Q., Liu L., Shen H. Association of environmental benzo[a]pyrene exposure and DNA methylation alterations in hepatocellular carcinoma: a Chinese case-control study. *Sci Total Environ*. 2016;541:1243-1252. doi 10.1016/j.scitotenv.2015.10.003
- Unnikrishnan A., Freeman W.M., Jackson J., Wren J.D., Porter H., Richardson A. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacol Ther*. 2019;195:172-185. doi 10.1016/j.pharmthera.2018.11.001
- van de Kooij B., Schreuder A., Pavani R., Garzero V., Uruci S., Wendel T.J., van Hoeck A., ... Luijsterburg M.S., van Vugt M.A.T.M., Nussenzweig A., van Attikum H., Noordermeer S.M. EXO1 protects BRCA1-deficient cells against toxic DNA lesions. *Mol Cell*. 2024;84(4):659-674.e7. doi 10.1016/j.molcel.2023.12.039
- Van Der Stukken C., Nawrot T.S., Alfano R., Wang C., Langie S.A.S., Plusquin M., Janssen B.G., Martens D.S. The telomere-mitochondrial axis of aging in newborns. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(4):1627-1650. doi 10.18632/aging.203897
- Wang W., Mu M., Zou Y., Deng S., Lu Y., Li Q., Li Z., Tao H., Wang Y., Tao X. Glycogen metabolism reprogramming promotes inflammation in coal dust-exposed lung. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;242:113913. doi 10.1016/j.ecoenv.2022.113913
- Wei Y., Sun Z., Wang Y., Xie Z., Xu S., Xu Y., Zhou X., Bi J., Zhu Z. Methylation in the TP53 promoter is associated with ischemic stroke. *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1404-1410. doi 10.3892/mmr.2019.10348
- Yu L.B., Tu Y.T., Huang J.W., Zhang Y.N., Zheng G.Q., Xu X.W., Wang J.W., Xiao J.Q., Christiani D.C., Xia Z.L. Hypermethylation of CpG islands is associated with increasing chromosomal damage in Chinese lead-exposed workers. *Environ Mol Mutagen*. 2018;59(6):549-556. doi 10.1002/em.22194
- Zhang H., Li X., Ge L., Yang J., Sun J., Niu Q. Methylation of CpG island of p14: p15(INK4b) and p16(INK4a) genes in coke oven workers. *Hum Exp Toxicol*. 2015;34(2):191-197. doi 10.1177/0960327114533576
- Zhao M., Wang T., Gleber-Netto F.O., Chen Z., McGrail D.J., Gomez J.A., Ju W., ... Multani A.S., Pickering C.R., Chen J., Myers J.N., Zhou G. Mutant p53 gains oncogenic functions through a chromosomal instability-induced cytosolic DNA response. *Nat Commun*. 2024;15(1):180. doi 10.1038/s41467-023-44239-2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 25.12.2024. После доработки 06.03.2025. Принята к публикации 30.04.2025.