

УДК 613.6:575

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *CPOX* С УРОВНЕМ КОПРОПОРФИРИНА И ЭРИТРОПОЭЗА У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА СВИНЦА ИЗ ВТОРИЧНОГО СЫРЬЯ

Шаихова Д.Р.<sup>1</sup>, Кикоть А.М.<sup>1</sup>, Берёза И.А.<sup>1</sup>, Полянина Д.Д.<sup>1</sup>, Боковой В.Д.<sup>1,2</sup>,  
Сутункова М.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Свинец остаётся значимым фактором профессионального риска. Полиморфизмы в генах, участвующих в токсикокинетике свинца, в антиоксидантной защите и регуляции сосудистого тонуса могут модифицировать накопление металла и окислительный стресс, а гены порфиринового пути рассматриваются как ключевое звено. Копропорфириногеноксидаза (*CPOX*) чувствительна к действию тяжёлых металлов, а её полиморфизмы (*CPOX4* и *CPOX5*) ранее связывали с изменениями профиля порфиринов и чувствительности к ртути, однако вклад вариаций *CPOX* в индивидуальную восприимчивость к токсическому действию свинца практически не изучен.

**Цель исследования** – исследовать ассоциации полиморфизмов *CPOX* (rs1131857, rs1729995) с уровнем копропорфирина, гемоглобина и числом эритроцитов у работников производства свинца из вторичного сырья.

**Материалы и методы.** Были обследованы стажированные мужчины, работающие на предприятии по производству свинца из вторичного сырья. В основную группу вошли работники металлургического цеха (110 человек), в группу сравнения вошли мужчины (122 человека), работающие на этом же предприятии и не имеющие контакта с вредными факторами производства. ДНК выделяли из периферической крови солевым методом, определение полиморфизма было проведено с помощью ПЦР в реальном времени. Для оценки полученных данных использовался критерий Манна-Уитни в пакете программ Statistica 12.

**Результаты.** В результате проведённого исследования было установлено, что уровень копропорфирина в моче у работников основной группы был в 1,57 раза выше, чем у работников из группы сравнения. При рассмотрении показателей

системы крови относительно полиморфизмов гена *CPOX* в группе сравнения не было обнаружено статистически значимых различий, однако в основной группе уровень гемоглобина был статистически ниже у носителей мутантного гомозиготного и гетерозиготного вариантов *CPOX5*. Снижение уровня гемоглобина у носителей мутантного аллеля в условиях вредного производства может свидетельствовать о нарушении синтеза гема.

**Ограничения исследования.** В данном исследовании не определялась этническая принадлежность и не определялись уровни свинца в крови как биомаркер экспозиции.

**Заключение.** Впервые выявленная связь между мутантным аллелем *CPOX5* и снижением уровня гемоглобина указывает на то, что данный полиморфизм может снижать эффективность синтеза гема в условиях действия вредных факторов производства свинца из вторичного сырья.

Полученные результаты расширяют понимание влияния полиморфизма *CPOX5* на активность ферментативных систем, которые ранее считались малоизученными или неактивными в подобных условиях.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, свинец, биомаркеры, профессиональный риск, гемоглобин, копропорфирин, *CPOX*, генетическая предрасположенность

**Соблюдение этических стандартов:** этическое одобрение исследования было получено от локального этического комитета Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 26.02.2021). Работа выполнялась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.).

**Использование инструментов искусственного интеллекта:** авторы заявляют, что при подготовке настоящей рукописи системы искусственного интеллекта не применялись.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Шаихова Д.Р., Кикоть А.М., Берёза И.А., Полянина Д.Д., Боковой В.Д., Сутункова М.П. Взаимосвязь полиморфизмов гена *CPOX* с уровнем

копропорфирина и эритропоеза у работников производства свинца из вторичного сырья. Медицина труда и экология человека, 2026; 3:106-123.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10306>

Для корреспонденции: Дарья Рамильевна Шаихова, e-mail: [darya.booo@mail.ru](mailto:darya.booo@mail.ru)

## RELATIONSHIP BETWEEN *CPOX* GENE POLYMORPHISMS AND INDICATORS OF COPROPORPHYRIN LEVELS AND ERYTHROPOIESIS IN WORKERS ENGAGED IN SECONDARY LEAD SMELTING

Shaikhova D.R.<sup>1</sup>, Kikot A.M.<sup>1</sup>, Bereza I.A.<sup>1</sup>, Polianina D.D.<sup>1</sup>, Bokovoy V.D.<sup>1,2</sup>, Sutunkova M.P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Lead remains a significant occupational hazard. Polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics antioxidant defense, and vascular tone regulation can modify metal accumulation and oxidative stress, with genes in the porphyrin pathway considered a key link. Coproporphyrinogen-III oxidase (*CPOX*) is sensitive to effects of heavy metals, while its polymorphisms (*CPOX4* and *CPOX5*) have previously been linked to changes in porphyrin profiles and mercury sensitivity. However, the contribution of *CPOX* variants to individual susceptibility to lead toxicity remains largely unstudied.

**The purpose of the study** was to investigate the associations between *CPOX* polymorphisms (rs1131857, rs1729995) and coproporphyrin levels, hemoglobin, and red blood cell counts in workers producing lead from secondary raw materials.

**Materials and methods.** Experienced male workers employed at a lead production facility using recycled raw materials were examined. The main group included 110 workers from the metallurgical shop, while the reference group included 122 men working at the same facility but not occupationally exposed to lead-related production hazards. DNA was isolated from peripheral blood using the salting-out method, and polymorphisms were determined using real-time PCR. The Mann-Whitney test in Statistica 12 was used to evaluate the obtained data.

**Results.** We established that urinary coproporphyrin levels in the exposed workers were 1.57 times higher than those in the controls. When examining blood parameters in terms of *CPOX* gene polymorphisms in the reference group, no statistically significant differences were found but in the main group, hemoglobin levels were statistically lower in carriers of the homozygous and carriers of the AG or AA genotypes of *CPOX5*. A decrease in hemoglobin levels in carriers of the mutant allele in hazardous production conditions may suggest a possible impairment of heme synthesis.

**Study limitations.** Neither ethnicity nor blood lead levels as biomarkers of exposure were determined in the study.

**Conclusions.** The newly identified association between the mutant *CPOX5* allele and decreased hemoglobin levels suggests that this polymorphism may reduce the efficiency of heme synthesis following the exposure to occupational hazards of secondary lead smelting. The findings contribute to understanding the role of *CPOX5* polymorphism, which remains poorly characterized under conditions of occupational lead exposure.

**Keywords:** gene polymorphism, lead, biomarkers, occupational risk, hemoglobin, coproporphyrin, *CPOX*, genetic predisposition

**Compliance with ethical standards:** Ethics approval was provided by the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No. 1 of February 26, 2021). The study was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (2013).

**Declaration of AI use:** The authors declare that no artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

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

**Funding:** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Shaikhova D.R., Kikot A.M., Bereza I.A., Polianina D.D., Bokovoy V.D., Sutunkova M.P. Relationship between *CPOX* gene polymorphisms and indicators of porphyrin metabolism and erythropoiesis in workers engaged in secondary lead smelting. *Occupational Health and Human Ecology*.2026; 3:106-123.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10306>

**For correspondence:** Daria R. Shaikhova, e-mail: [darya.booo@mail.ru](mailto:darya.booo@mail.ru)

Тяжёлые металлы, и прежде всего свинец (Pb), остаются значимым фактором профессионального риска, несмотря на снижение его использования в ряде отраслей. Даже низкие уровни хронического воздействия свинца ассоциируются с нарушениями нервной системы, сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями, а также с генотоксическими эффектами, при этом безопасного порогового уровня экспозиции не установлено [1-6].

При сходных дозах воздействия у разных людей наблюдается выраженная вариабельность клинических проявлений, что может объясняться влиянием генетических и эпигенетических детерминант токсикокинетики и токсикодинамики свинца [1, 7-10].

Гены порфиринового пути рассматриваются как ключевое звено, поскольку свинец ингибирует несколько ферментов биосинтеза гема и вызывает характерные порфиринурии, используемые в биомониторинге [11]. Копропорфириногеноксидаза (CPOX), шестой фермент пути, чувствительна к действию тяжёлых металлов, а её полиморфизмы (в частности *CPOX 4* и *CPOX 5*) ранее связывали с изменениями профиля порфиринов и чувствительности к ртути [11].

Тем не менее, вклад вариаций *CPOX* в индивидуальную восприимчивость к токсическому действию свинца практически не изучен, в то время как основное внимание уделялось *ALAD* и другим генам [1-2, 12-14].

С учётом центральной роли *CPOX* в синтезе гема, потенциальной металлочувствительности фермента и важности поиска ранних генетических маркёров уязвимости к свинцу, исследование ассоциации полиморфизмов *CPOX* с биомаркерами эффекта свинца в условиях профессионального воздействия является актуальной задачей.

Такое исследование может углубить понимание механизмов взаимодействия ген-среда и помочь в формировании персонализированных стратегий профилактики для групп повышенного риска.

**Цель работы** – исследовать ассоциации полиморфизмов *CPOX* (rs1131857, rs1729995) с уровнем копропорфирина, гемоглобина и числом эритроцитов у работников производства свинца из вторичного сырья.

**Материалы и методы.** Были обследованы стажированные мужчины, работающие на предприятии по производству свинца из вторичного сырья. В основную группу

вошли работники металлургического цеха (110 человек): плавильщики отделения рафинирования, плавильщики, сушильщики и шихтовщики отделения черного свинца (средний возраст  $39,01 \pm 8,91$  года. В группу сравнения вошли мужчины (122 человека), работающие на этом же предприятии (средний возраст  $44,06 \pm 9,73$ ) и не имеющие контакта с вредными факторами производства. Выборка была сопоставима по возрасту. Вредные производственные факторы были определены по материалам СОУТ и КИ, описаны ранее [15]. Кратко, уровни максимально разовых/ среднесменных концентраций химических веществ определены по результатам: отделение рафинирования – 0,113-2,4221 мг/м<sup>3</sup>, отделение черного свинца – 0,495 мг/м<sup>3</sup>. В исследование включали работников на основании следующих критериев:

- информированное письменное согласие на клинико-лабораторное обследование;
- мужской пол;
- общий стаж работы более 5 лет;
- отсутствие профессиональных заболеваний;
- отсутствие обострения хронических заболеваний.

Данные по уровням копропорфирина и гемоглобина, количеству эритроцитов в крови были взяты из карт периодического медицинского осмотра (ПМО), который проводится на базе Центра.

*Определение полиморфизмов гена CPOX (CPOX4 - rs1131857, CPOX5 - rs1729995).*

Выделение ДНК из образцов цельной крови проводили солевым методом по стандартной методике. Концентрацию и чистоту выделенной ДНК определяли с использованием спектрофотометра NanoDrop-ONE (Thermo Fisher Scientific, США). Амплификацию проводили в режиме реального времени с зондами и праймерами, представленными в Таблице 1.

Таблица 1. Последовательность праймеров и зондов [11]

Table 1. Sequence of primers and probes [11]

| Ген / Gene                   | Направление / Direction               | Последовательность / Sequence<br>5' → 3' |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| Homo sapiens                 |                                       |                                          |
| <i>CPOX4 -<br/>rs1131857</i> | Прямой / Direct                       | CCAGTAATGCTGAATCTCAAAAGTCC               |
|                              | Обратный / Reverse                    | GGACAGCGTCTTCTTGATTCAAGTAT               |
|                              | Зонд (аллель A) / Probe<br>(allele A) | ACCACTGCTTGTTGCCTACCAAATCA               |
|                              | Зонд (аллель C) / Probe<br>(allele C) | ACCACTGCTTGTTGGCCTACCAAATC               |
| <i>CPOX5 -<br/>rs1729995</i> | Прямой / Direct                       | GCTGTGTTTTCCAGGTGTGATGA                  |
|                              | Обратный / Reverse                    | GGAATGTAAGAAGGAAGTACAGCCCT               |
|                              | Зонд (аллель A) / Probe<br>(allele A) | CCCCGCCGTTCTCCACGAT                      |
|                              | Зонд (аллель G) / Probe<br>(allele G) | CCCCGCCGCTCTCCACG                        |

После обработки первичных данных, для каждого образца был присвоен один из генотипов: CPOX4 – rs1131857: A/A – нормальный гомозиготный вариант; A/C; C/C – гетерозиготный и мутантный гомозиготный вариант; CPOX5 – rs1729995: G/G – нормальный гомозиготный вариант; A/G; A/A – гетерозиготный и мутантный гомозиготный вариант. В исследовании использовалась доминантная модель: нормальный гомозиготный вариант против гетерозиготного и мутантного

гомозиготного варианта для сохранения статистической мощности при низкой частоте минорного аллеля.

### Статистический анализ

Нормальность распределения выборочных данных проверяли с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Для статистической обработки экспериментальных данных использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых групп в программе Statistica (StatSoft). Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В результате проведённого исследования было установлено, что уровень копропорфирина в моче у работников основной группы был в 1,57 раз выше (Рисунок 1), чем у работников из группы сравнения ( $p=0,015$ ).

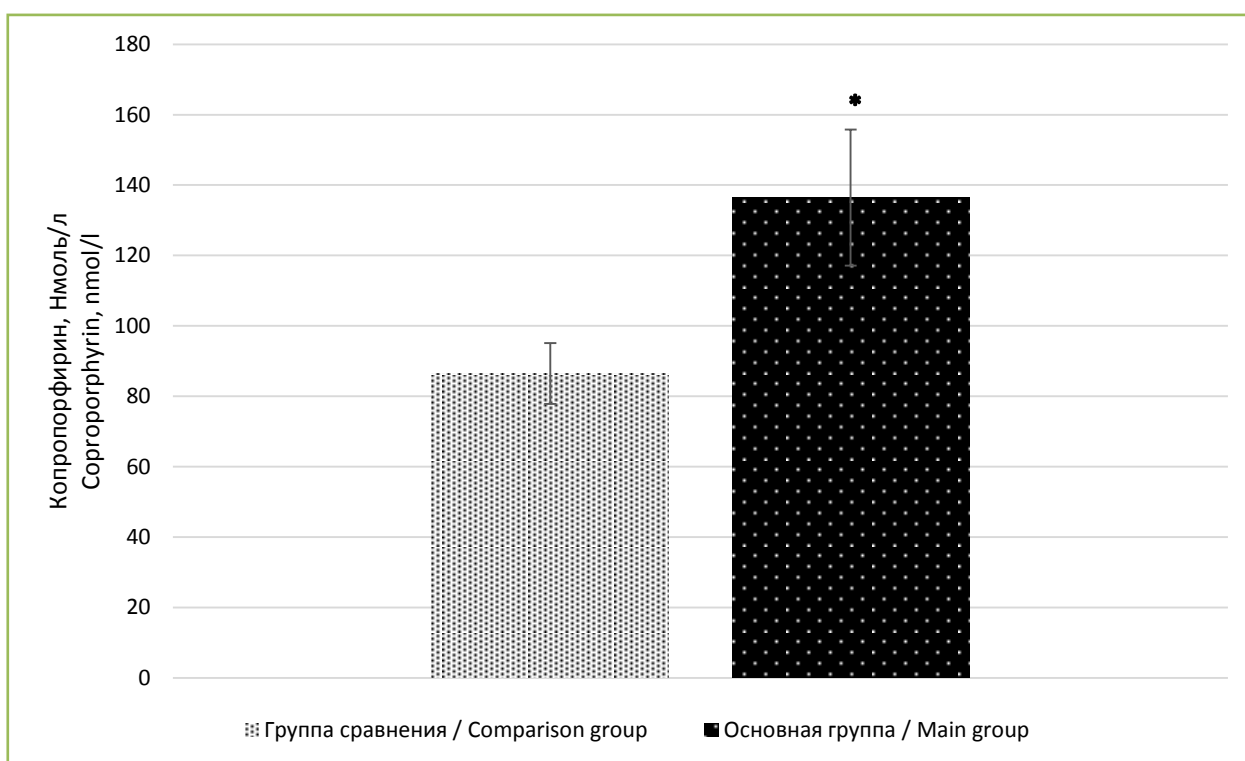


Рисунок 1. Уровень копропорфирина в моче у работников группы сравнения и основной группы. \* обозначены статистически значимые различия ( $p=0,015$ )

Figure 1. Urinary coproporphyrin levels in the control group and the study group. \* indicates statistically significant differences ( $p=0.015$ )

При рассмотрении показателей системы крови относительно полиморфизмов гена *CPOX* в группе сравнения не было обнаружено статистически значимых различий (Таблица 2).

Однако в основной группе уровень гемоглобина был статистически ниже у носителей мутантного гомозиготного генотипа АА и гетерозиготного вариантов генотипа АG гена *CPOX* по полиморфизму *CPOX5* ( $p=0,012$ ) (Рисунок 2). А также тенденция к более высокому уровню копропорфирина ( $p=0,012$ ) у носителей мутантного гомозиготного генотипа СС и гетерозиготного вариантов АС по полиморфизму *CPOX4* ( $160,71 \pm 43,92$ ) в сравнении со значением ( $121,96 \pm 16,45$ ) у носителей гомозиготного генотипа АА, однако не достигла статистической значимости ( $p=0,316$ ).

**Таблица 2.** Значения показателей у работников основной группы и группы сравнения в зависимости от полиморфизмов *CPOX4* и *CPOX5*

**Table 2.** Parameter values in the main and comparison groups depending on *CPOX4* and *CPOX5* polymorphisms

| Полиморфизм<br>Polymorphism         | Копропорфин,<br>Нмоль/л<br>Coprotophyrin,<br>nmol/L | Эритроциты,<br>$10^{12}/л$<br>Red blood cells<br>(RBC), $10^{12}/L$ | Гемоглобин, г/л<br>Hemoglobin, g/L |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Группа сравнения / Comparison group |                                                     |                                                                     |                                    |
| <i>CPOX4</i> AA (n=86)              | $82,51 \pm 9,22$                                    | $4,49 \pm 0,04$                                                     | $141,22 \pm 1,07$                  |
| <i>CPOX4</i> AC+CC<br>(n=37)        | $95,75 \pm 19,44$                                   | $4,48 \pm 0,05$                                                     | $143,92 \pm 1,56$                  |
| <i>p</i>                            | 0,741                                               | 0,655                                                               | 0,103                              |
| <i>CPOX5</i> GG (n=57)              | $88,94 \pm 13,56$                                   | $4,47 \pm 0,05$                                                     | $142,14 \pm 1,15$                  |
| <i>CPOX5</i> AG+AA<br>(n=66)        | $84,38 \pm 11,22$                                   | $4,50 \pm 0,04$                                                     | $141,94 \pm 1,33$                  |
| <i>p</i>                            | 0,690                                               | 0,338                                                               | 0,612                              |
| Основная группа / Main group        |                                                     |                                                                     |                                    |

|                           |              |           |                    |
|---------------------------|--------------|-----------|--------------------|
| <i>CPOX4</i> AA (n=69)    | 121,96±16,45 | 4,48±0,04 | 141,81±1,04        |
| <i>CPOX4</i> AC+CC (n=41) | 160,71±43,92 | 4,43±0,05 | 140,195±1,71       |
| <i>p</i>                  | 0,316        | 0,565     | 0,699              |
| <i>CPOX5</i> GG (n=52)    | 147,85±30,91 | 4,53±0,04 | <b>143,52±1,35</b> |
| <i>CPOX5</i> AG+AA (n=58) | 123,65±22,19 | 4,40±0,04 | <b>138,63±1,12</b> |
| <i>p</i>                  | 0,270        | 0,069     | <b>0,012</b>       |

Примечания: в таблице указаны среднее ± ошибка среднего, жирным выделены статистически значимые отличия

Note: data are presented as mean ± standard error of the mean; statistically significant differences are shown in bold.

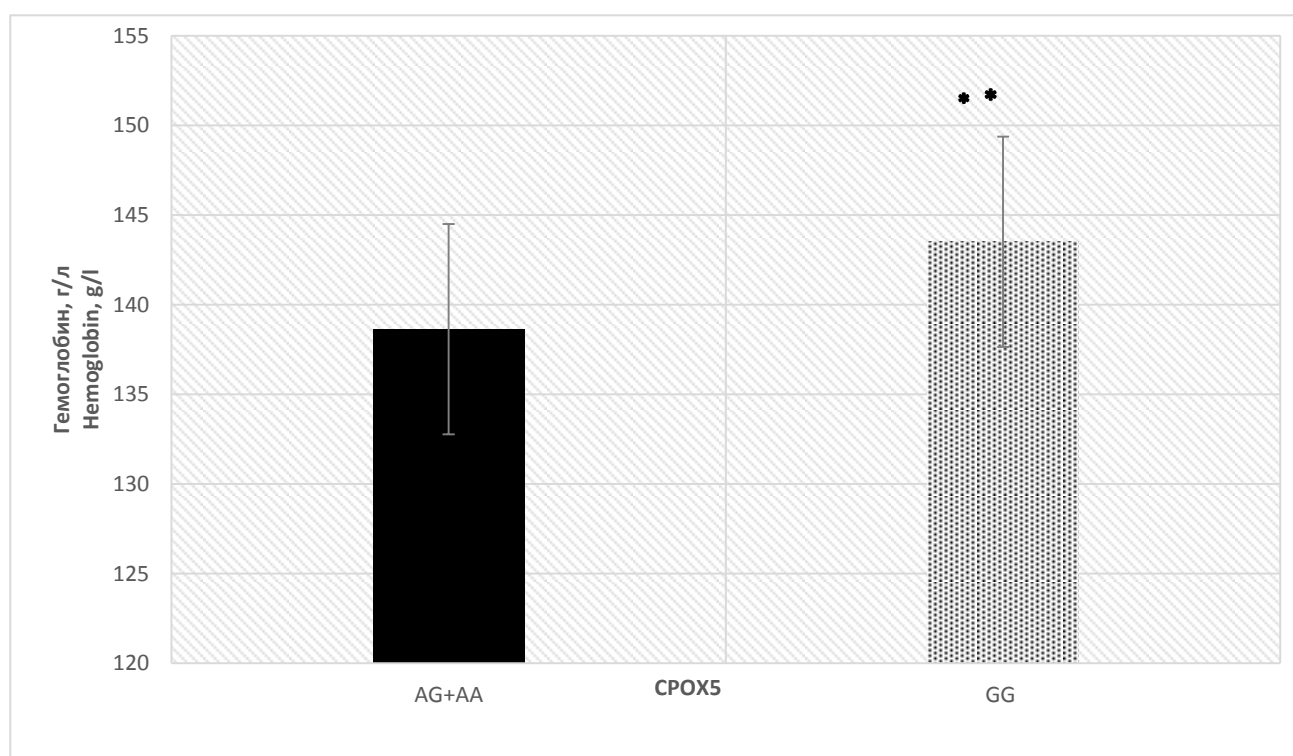


Рисунок 2. Уровень гемоглобина у работников основной группы в зависимости от генотипа *CPOX5*. \* обозначены статистически значимые различия ( $p=0,012$ )

Figure 2. Hemoglobin levels in the study group depending on the *CPOX5* genotype. \* indicates statistically significant differences ( $p=0.012$ )

## Обсуждение

CPOX – шестой фермент пути синтеза гема, локализован в межмембранном пространстве митохондрий и участвует в превращении копропорфириногена в протопорфириноген. Ранее Taketani с соавторами было показано, что увеличение активности CPOX усиливает эритроидную дифференцировку и синтез гемоглобина, а снижение активности уменьшает синтез гема и гемоглобина [16].

*CPOX4* (rs1131857) и *CPOX5* (rs1729995) – два полиморфизма гена *CPOX*, которые по-разному влияют на чувствительность к токсикантам, но не связаны с тяжёлыми классическими порфириями. Ранее было показано, что у людей с *CPOX4* меняется профиль выведения порфиринов с мочой при воздействии ртути, а рекомбинантный фермент CPOX имеет более низкое сродство к субстрату и работает менее эффективно [17-19]. Однако в нашем исследовании не было выявлено влияния данного полиморфизма на систему крови, хотя была тенденция к более высокому уровню копропорфирина в моче у работников, находящихся под воздействием вредных производственных факторов.

На данный момент имеется ограниченное количество исследований, посвящённых полиморфизму *CPOX5* (rs1729995), а влияние *CPOX5* на активность фермента и последующие эффекты пока неизвестны [17]. В исследовании Woods с соавторами ни у мальчиков, ни у девочек с генотипом *CPOX5* не наблюдалось никакой реакции ни на острое, ни на хроническое воздействие ртути [20]. В нашем исследовании впервые было показано, что у носителей мутантного аллеля при воздействии вредных факторов производства свинца из вторичного сырья уровень гемоглобина ниже по сравнению с носителями нормального гомозиготного генотипа.

Снижение уровня гемоглобина у носителей мутантного аллеля в условиях вредного производства могут свидетельствовать о нарушении синтеза гема. Полученные результаты расширяют понимание влияния полиморфизма *CPOX5* на активность ферментативных систем, которые ранее считались малоизученными или неактивными в подобных условиях.

## Заключение

Впервые выявленная ассоциация между мутантным аллелем *CPOX5* и снижением уровня гемоглобина указывает на то, что данный полиморфизм может снижать

эффективность синтеза гема в условиях действия вредных факторов производства свинца из вторичного сырья. Дальнейшие исследования, посвященные изучению механизмов развития анемических состояний у мутантного аллеля *CPOX5*, помогут обосновать необходимость включения данного генетического маркера в программы мониторинга здоровья работников вредных производств и формировать группы повышенного риска.

**Вклад авторов:**

Концепция и дизайн исследования – Шаихова Д.Р., Кикоть А.М., Берёза И.А., Сутункова М.П.

Сбор и обработка материала – Полянина Д.Д., Берёза И.А., Кикоть А.М., Шаихова Д.Р., Боковой В.Д.

Анализ данных – Шаихова Д.Р.

Написание текста и оформление статьи – Шаихова Д.Р.

Редактирование – Полянина Д.Д., Берёза И.А., Кикоть А.М., Шаихова Д.Р., Боковой В.Д., Сутункова М.П.

Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей.

**Author contribution:**

Concept and design of the study – Shaikhova D.R., Kikot A.M., Bereza I.A., Sutunkova M.P.

Data collection and processing – Polianina D.D., Bereza I.A., Kikot A.M., Shaikhova D.R., Bokovoy V.D.

Data analysis – Shaikhova D.R.

Writing the text and designing the article – Shaikhova D.R.

Editing – Polianina D.D., Bereza I.A., Kikot A.M., Shaikhova D.R., Bokovoy V.D., Sutunkova M.P.

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Список литературы:**

1. Cuomo D., Foster M., Threadgill D. Systemic review of genetic and epigenetic factors underlying differential toxicity to environmental lead (Pb) exposure. *Environmental Science and Pollution Research* 2022; 29: 35583–35598.
2. García-Léston J., Roma-Torres J., Vilares M., Pinto R., Prista J., Teixeira J., et al. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and influence of polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics and in DNA repair. *Environment international* 2012; 43: 29–36.
3. Yang P., Ji T., Yang Z., Song J., Liu H. Haixia Fan Relationship between lead exposure and different types of hypertension: systematic review and dose–response meta-analysis. *Front Public Health*. 2025; 10; 13:1706805.
4. Howard J.A., David L., Lux F., Tillement O. Low-level, chronic ingestion of lead and cadmium: The unspoken danger for at-risk populations. *J Hazard Mater*. 2024; 478: 135361.
5. Rocha A., Trujillo K.A. Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. *Neurotoxicology*. 2019; 73: 58–80.
6. Wang X., Liang H., Wang Y., Cai C., Li J., Li X. et al. Risk factors of renal dysfunction and their interaction in level-low lead exposure paint workers. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 526.
7. Ding N., Wang X., Weisskopf M., Sparrow D., Schwartz J., Hu H., et al. Lead-Related Genetic Loci, Cumulative Lead Exposure and Incident Coronary Heart Disease: The Normative Aging Study. *PLoS ONE* 2016 Sep 1; 11(9): e0161472.
8. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum Exp Toxicol*. 2019; 38(9): 1031–1059.
9. Stajanko A., Palir N., Snoj T.J., Mazej D., Sešek Briški A., Runkel A.A. et al. Genetic susceptibility to low-level lead exposure in men: Insights from ALAD polymorphisms. *Int J Hyg Environ Health*. 2024; 256: 114315.
10. Wang K., Meng Y., Wang T., Tu Y., Gong S., Zhang G. et al. Global and gene-specific promoter methylation, and micronuclei induction in lead-exposed workers: A cross-sectional study. *Environ Mol Mutagen*. 2021; 62(7): 428–434.
11. Woods J.S., Echeverria D., Heyer N.J., Simmonds P.L., Wilkerson J., Farin F.M. The association between genetic polymorphisms of coproporphyrinogen oxidase and an atypical porphyrinogenic response to mercury exposure in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 206(2): 113-120.

12. Ou X., Xiao C., Jiang J., Liu X., Liu L., Lu Y., et al. Interplay analysis of lead exposure with key cardiovascular gene polymorphisms on blood pressure in a cross-sectional study of occupational workers. *Scientific Reports* 2024 Nov 22; 14(1): 28936.
13. Deng Y., Wen Y., Duan W., Zhao Z., Li G., Zhou J., et al. Interactive effects between lead-cadmium co-exposure and VEGFA gene polymorphisms on renal dysfunction: a gene–environment interaction study. *Frontiers in Public Health* 2025 Sep 25; 13: 1627634.
14. Szymańska-Chabowska A., Łaczmanski Ł., Jędrychowska I., Chabowski M., Gać P., Janus A., et al. The relationship between selected VDR, HFE and ALAD gene polymorphisms and several basic toxicological parameters among persons occupationally exposed to lead. *Toxicology* 2015; 334: 12–21.
15. Шаихова Д.Р., Кикоть А.М., Берёза И.А., Сутункова М.П., Брагина И.В., Гурвич В.Б. Экспрессия генов репарации ДНК у работников производства свинца из вторичного сырья. *Медицина труда и промышленная экология* 2024; 64(9): 628–632.
16. Taketani S., Furukawa T., Furuyama K. Expression of coproporphyrinogen oxidase and synthesis of hemoglobin in human erythroleukemia K562 cells. *European journal of biochemistry* 2001; 268(6): 1705–11.
17. Li T., Woods J. Cloning, expression, and biochemical properties of CPOX4, a genetic variant of coproporphyrinogen oxidase that affects susceptibility to mercury toxicity in humans. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology* 2009; 109(2): 228–36.
18. Yan Y., Kato H., Sano S., Furukawa E., Michimata D., Tanaka Y., et al. Roles for Heme Synthesis in the Maintenance of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 2682.
19. Honda M., Narumi S., Hasegawa K., Goto Y., Kawashima Y., Ohara O., et al. Coproporphyrinogen oxidase deficiency causes primary adrenal insufficiency and 46XY DSD. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2025 Dec 18; 111(1): e83–e91.
20. Woods J.S., Heyer N.J., Russo J.E., Martin M.D., Farin F.M. Genetic polymorphisms affecting susceptibility to mercury neurotoxicity in children: summary findings from the Casa Pia Children's Amalgam clinical trial. *Neurotoxicology* 2014 Sep; 44: 288–302.

## References:

1. Cuomo D., Foster M., Threadgill D. Systemic review of genetic and epigenetic factors underlying differential toxicity to environmental lead (Pb) exposure. *Environmental Science and Pollution Research* 2022; 29: 35583–35598.

2. García-Léston J., Roma-Torres J., Vilares M., Pinto R., Prista J., Teixeira J., et al. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and influence of polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics and in DNA repair. *Environment international* 2012; 43: 29–36.
3. Yang P., Ji T., Yang Z., Song J., Liu H. Haixia Fan Relationship between lead exposure and different types of hypertension: systematic review and dose–response meta-analysis. *Front Public Health*. 2025; 10; 13:1706805.
4. Howard J.A., David L., Lux F., Tillement O. Low-level, chronic ingestion of lead and cadmium: The unspoken danger for at-risk populations. *J Hazard Mater*. 2024; 478: 135361.
5. Rocha A., Trujillo K.A. Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. *Neurotoxicology*. 2019; 73: 58–80.
6. Wang X., Liang H., Wang Y., Cai C., Li J., Li X. et al. Risk factors of renal dysfunction and their interaction in level-low lead exposure paint workers. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 526.
7. Ding N., Wang X., Weisskopf M., Sparrow D., Schwartz J., Hu H., et al. Lead-Related Genetic Loci, Cumulative Lead Exposure and Incident Coronary Heart Disease: The Normative Aging Study. *PLoS ONE* 2016 Sep 1; 11(9): e0161472.
8. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum Exp Toxicol*. 2019; 38(9): 1031–1059.
9. Stajniko A., Palir N., Snoj T.J., Mazej D., Sešek Briški A., Runkel A.A. et al. Genetic susceptibility to low-level lead exposure in men: Insights from ALAD polymorphisms. *Int J Hyg Environ Health*. 2024; 256: 114315.
10. Wang K., Meng Y., Wang T., Tu Y., Gong S., Zhang G. et al. Global and gene-specific promoter methylation, and micronuclei induction in lead-exposed workers: A cross-sectional study. *Environ Mol Mutagen*. 2021; 62(7): 428–434.
11. Woods J.S., Echeverria D., Heyer N.J., Simmonds P.L., Wilkerson J., Farin F.M. The association between genetic polymorphisms of coproporphyrinogen oxidase and an atypical porphyrinogenic response to mercury exposure in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 206(2): 113-120.
12. Ou X., Xiao C., Jiang J., Liu X., Liu L., Lu Y., et al. Interplay analysis of lead exposure with key cardiovascular gene polymorphisms on blood pressure in a cross-sectional study of occupational workers. *Scientific Reports* 2024 Nov 22; 14(1): 28936.
13. Deng Y., Wen Y., Duan W., Zhao Z., Li G., Zhou J., et al. Interactive effects between lead-cadmium co-exposure and VEGFA gene polymorphisms on renal dysfunction: a

gene–environment interaction study. *Frontiers in Public Health* 2025 Sep 25; 13: 1627634.

14. Szymańska-Chabowska A., Łaczmański Ł., Jędrychowska I., Chabowski M., Gać P., Janus A., et al. The relationship between selected VDR, HFE and ALAD gene polymorphisms and several basic toxicological parameters among persons occupationally exposed to lead. *Toxicology* 2015; 334: 12–21.

15. Shaikhova D.R., Kikot A.M., Bereza I.A., Sutunkova M.P., Bragina I.V., Gurvich V.B. Expression of DNA repair genes in workers producing lead from recycled materials. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology* 2024; 64(9): 628–632. (In Russ.)

16. Taketani S., Furukawa T., Furuyama K. Expression of coproporphyrinogen oxidase and synthesis of hemoglobin in human erythroleukemia K562 cells. *European journal of biochemistry* 2001; 268(6): 1705–11.

17. Li T., Woods J. Cloning, expression, and biochemical properties of CPOX4, a genetic variant of coproporphyrinogen oxidase that affects susceptibility to mercury toxicity in humans. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology* 2009; 109(2): 228–36.

18. Yan Y., Kato H., Sano S., Furukawa E., Michimata D., Tanaka Y., et al. Roles for Heme Synthesis in the Maintenance of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 2682.

19. Honda M., Narumi S., Hasegawa K., Goto Y., Kawashima Y., Ohara O., et al. Coproporphyrinogen oxidase deficiency causes primary adrenal insufficiency and 46XY DSD. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2025 Dec 18; 111(1): e83–e91.

20. Woods J.S., Heyer N.J., Russo J.E., Martin M.D., Farin F.M. Genetic polymorphisms affecting susceptibility to mercury neurotoxicity in children: summary findings from the Casa Pia Children's Amalgam clinical trial. *Neurotoxicology* 2014 Sep; 44: 288–302.

### Информация об авторах

Дарья Рамильевна Шаихова – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. (620014, г. Екатеринбург, email: darya.booo@mail.ru ORCID iD: 0000-0002-7029-3406)

Анна Михайловна Кикоть – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. (620014, г. Екатеринбург, email: kikotam@ymrc.ru ORCID iD: 0000-0001-8794-7288)

Иван Андреевич Берёза – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, email: berezaia@ymrc.ru ORCID iD: 0000-0002-4109-9268)

Дарья Дмитриевна Полянина – младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. (620014, г. Екатеринбург, email: polyaninadd@ymrc.ru ORCID iD: 0009-0007-5046-0207)

Боковой Вячеслав Дмитриевич – лаборант отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. (620014, г. Екатеринбург, e-mail: bokovoyvd@ymrc.ru ORCID iD: 0000-0002-6551-3937)

Марина Петровна Сутункова – доктор медицинских наук, директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; заведующая кафедрой гигиены и медицины труда. (620014, г. Екатеринбург, email: sutunkova@ymrc.ru ORCID iD: 0000-0002-1743-7642)

### Author information

Daria R. Shaikhova – Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, Russian Federation; e-mail: darya.booo@mail.ru; ORCID iD: 0000-0002-7029-3406).

Anna M. Kikot – Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, Russian Federation; e-mail: kikotam@ymrc.ru; ORCID iD: 0000-0001-8794-7288).

Ivan A. Bereza – Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, Russian Federation; e-mail: berezaia@ymrc.ru; ORCID iD: 0000-0002-4109-9268).

Daria D. Polianina – Junior Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, Russian Federation; e-mail: polyaninadd@ymrc.ru; ORCID iD: 0009-0007-5046-0207).

Vyacheslav D. Bokovoy – Laboratory Assistant, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, Russian Federation; e-mail: bokovoyvd@ymrc.ru; ORCID iD: 0000-0002-6551-3937).

Marina P. Sutunkova – Doctor of Medical Sciences, Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, Russian Federation); Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine, Ural State Medical University (620028, Yekaterinburg, Russian Federation; e-mail: [sutunkova@ymrc.ru](mailto:sutunkova@ymrc.ru); ORCID iD: 0000-0002-1743-7642).

Поступила/Received: 22.05.2026

Принята в печать/Accepted: 15.06.2026