

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco642869>

EDN: ZSAXGU



Анализ ассоциаций полиморфизмов ряда генов-кандидатов с вибрационной болезнью

Г.Ф. Мухаммадиева¹, Э.Р. Шайхлисламова^{1,2}, Д.Д. Каримов¹, Д.О. Каримов^{1,3},
Т.Г. Якупова¹, Я.В. Валова¹, А.А. Гизатуллина¹

¹ Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфа, Россия;

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

³ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Выявление молекулярно-генетических маркеров высокой вероятности возникновения профессиональных заболеваний способствует разработке мер своевременной профилактики. В настоящее время остаются малоизученными молекулярно-генетические аспекты вибрационной болезни.

Цель. Изучение ассоциаций полиморфизмов генов *SOD2*, *TNF-α*, *IL-1β*, *MMP-1* и *IL-6* с вибрационной болезнью.

Материалы и методы. В одномоментное исследование по типу «случай–контроль» был включён 71 пациент с вибрационной болезнью. Отбор в группу с диагностированной вибрационной болезнью производили сплошным образом из пациентов, проходивших обследование и лечение в клинике Уфимского научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека в 2022–2023 гг. Группу контроля составили 76 человек, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации. Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и локус-специфичных меченых олигонуклеотидных ДНК-зондов в режиме реального времени.

Результаты. По результатам исследования выявлена ассоциация полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* с развитием вибрационной болезни: аллель Т является фактором риска развития заболевания. Аллель С данного полиморфного варианта имеет протективное значение при формировании вибрационной болезни. При изучении распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs361525 гена *TNF-α*, rs16944 гена *IL-1β*, rs1799750 гена *MMP-1* и rs1800795 гена *IL-6* не обнаружено статистически значимых различий у обследованных больных с вибрационной болезнью по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* с возникновением вибрационной болезни. При этом не найдено значимой связи между полиморфизмами генов *TNF-α*, *IL-1β*, *MMP-1*, *IL-6* и развитием вибрационной болезни. Полученные данные могут использоваться для разработки скрининговых программ, направленных на выявление лиц с повышенным риском развития вибрационной болезни.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; профессиональные заболевания; полиморфизм генов; аллели; генотипы.

Как цитировать:

Мухаммадиева Г.Ф., Шайхлисламова Э.Р., Каримов Д.Д., Каримов Д.О., Якупова Т.Г., Валова Я.В., Гизатуллина А.А. Анализ ассоциаций полиморфизмов ряда генов-кандидатов с вибрационной болезнью // Экология человека. 2024. Т. 31, № 10. С. 721–729. DOI: 10.17816/humeco642869 EDN: ZSAXGU

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco642869>

EDN: ZSAXGU

Analysis of Candidate Gene Polymorphism Associations With Vibration Syndrome

Guzel F. Mukhammadiyeva¹, Elmira R. Shaikhislamova^{1,2}, Denis D. Karimov^{1,3}, Denis O. Karimov¹, Tatyana G. Yakupova¹, Yana V. Valova¹, Alina A. Gizatullina¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia;

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Identifying molecular genetic markers associated with a high risk of occupational diseases facilitates the development of timely preventive strategies. The molecular genetic basis of vibration syndrome remains insufficiently understood.

AIM: To investigate the associations between polymorphisms in the *SOD2*, *TNF-α*, *IL-1β*, *MMP-1*, and *IL-6* genes and vibration syndrome.

METHODS: A case–control study was conducted involving 71 patients diagnosed with vibration syndrome. Patients diagnosed with vibration syndrome were consecutively recruited from those undergoing examination and treatment at the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology between 2022 and 2023. The control group included 76 individuals with no occupational exposure to vibration. Genotyping of polymorphic variants was performed using real-time polymerase chain reaction with locus-specific fluorescent-labeled DNA probes and specific oligonucleotide primers.

RESULTS: A statistically significant association was found between the rs4880 polymorphism of the *SOD2* gene and the development of vibration syndrome: the *T* allele was identified as a risk factor, whereas the *C* allele appeared to have a protective effect. No statistically significant differences were found in the genotype and allele frequencies of the rs361525 (*TNF-α*), rs16944 (*IL-1β*), rs1799750 (*MMP-1*), and rs1800795 (*IL-6*) polymorphisms between patients with vibration syndrome and the control group.

CONCLUSION: The rs4880 polymorphism of the *SOD2* gene is associated with an increased risk of developing vibration syndrome. No significant associations were found for polymorphisms in the *TNF-α*, *IL-1β*, *MMP-1*, or *IL-6* genes and developing vibration syndrome. These findings may serve as a basis for developing screening programs aimed at identifying individuals with an increased risk of developing vibration syndrome.

Keywords: vibration-induced disease; occupational diseases; gene polymorphism; alleles; genotypes.

To cite this article:

Mukhammadiyeva GF, Shaikhislamova ER, Karimov DD, Karimov DO, Yakupova TG, Valova YaV, Gizatullina AA. Analysis of Candidate Gene Polymorphism Associations With Vibration Syndrome. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(10):721–729. DOI: 10.17816/humeco642869 EDN: ZSAXGU

Received: 12.12.2024

Accepted: 20.03.2025

Published online: 07.04.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco642869>

EDN: ZSAXGU

候选基因多态性与振动病的关联性分析

Guzel F. Mukhammadiyeva¹, Elmira R. Shaikhislamova^{1,2}, Denis D. Karimov^{1,3},
Denis O. Karimov¹, Tatyana G. Yakupova¹, Yana V. Valova¹, Alina A. Gizatullina¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia;

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

摘要

背景。 鉴定与职业病发生密切相关的分子遗传标志物，有助于制定及时有效的预防措施。目前，振动病的分子遗传学机制尚未得到充分研究。

目的。 探讨SOD2、TNF- α 、IL-1 β 、MMP-1和IL-6基因多态性与振动病之间的关联。

材料与方法。 本研究为一项“病例-对照”类型的单时点研究，共纳入71名经诊断为振动病的患者。所有病例组患者均为2022-2023年间在Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology附属诊所接受检查和治疗的对象，通过全纳方式纳入研究。对照组为76名在职业活动中未接触振动因素的个体。基因多态性检测采用实时荧光定量聚合酶链式反应（qPCR）方法，使用特异性寡核苷酸引物和位点特异性标记寡核苷酸探针进行。

结果。 研究发现，SOD2基因rs4880多态位点与振动病的发生存在显著关联：T等位基因是发病的风险因素，而C等位基因具有保护作用。TNF- α 基因rs361525、IL-1 β 基因rs16944、MMP-1基因rs1799750和IL-6基因rs1800795多态位点在病例组与对照组的基因型及等位基因频率分布中未发现统计学显著差异。

结论。 SOD2基因rs4880多态性与振动病的发生具有显著相关性。而TNF- α 、IL-1 β 、MMP-1和IL-6基因多态性与振动病之间未见明显关联。本研究结果可作为制定针对振动病高风险人群的筛查方案的依据。

关键词： 振动病；职业病；基因多态性；等位基因；基因型。

引用本文：

Mukhammadiyeva GF, Shaikhislamova ER, Karimov DD, Karimov DO, Yakupova TG, Valova YaV, Gizatullina AA. 候选基因多态性与振动病的关联性分析. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(10):721-729. DOI: 10.17816/humeco642869 EDN: ZSAXGU

收到: 12.12.2024

接受: 20.03.2025

发布日期: 07.04.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Вибрационная болезнь (ВБ) относится к профессиональным заболеваниям. В наибольшей степени риску появления ВБ подвержены работники, задействованные в таких отраслях, как строительство, судо- и авиастроение, горная добыча, металлургия, сельское хозяйство и транспорт. Основной причиной ВБ является длительное влияние на организм человека производственной вибрации, превышающей предельно допустимый уровень. В структуре профессиональной патологии ВБ занимает одно из ведущих мест [1]. ВБ отличается разнообразием клинической симптоматики с вовлечением в патологический процесс различных звеньев гомеостаза, многих органов и систем, особенностями течения и нередко может приводить к нарушению трудоспособности больных. Для данного заболевания характерны изменения нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата и обменных процессов. Эти нарушения могут проявляться как одновременно, так и последовательно, охватывая рефлекторные, нейрогуморальные и нейроэндокринные механизмы [2, 3].

Значительное влияние на индивидуальную восприимчивость к производственным факторам, а также на развитие и течение профессиональных болезней имеет генетическая предрасположенность. Регулярно публикуются новые исследования, посвященные оценке вклада генетических факторов в механизмы развития профессиональных заболеваний [4–6]. В частности, ген *SOD2*, который кодирует супероксиддисмутазу 2 (*SOD2*), марганецсодержащий фермент, принадлежащий к основной системе антиоксидантной защиты. Нарушение ферментативной активности *SOD2* приводит к усилению окислительного стресса [7]. Важную роль в активации эндотелия сосудов, а также в регулировании иммунного ответа играет фактор некроза опухоли-альфа (*TNF-α*), относящийся к провоспалительным цитокинам. Кроме того, он оказывает влияние на синтез коллагена I типа фибробластами, демонстрируя антифиброзные свойства. Цитокины семейства интерлейкина 1 (*IL-1*) принимают участие в процессах воспаления и иммунной регуляции, являясь ключевыми участниками как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Исследования выявили непосредственное воздействие *IL-1* на гомеостаз костной ткани, при этом сбои в его регуляции могут быть связаны с различными костными патологиями [8]. Интерес представляет также ген матриксной металлопротеиназы 1 (*MMP-1*), который экспрессируется во многих клетках, включая хондроциты, фибробласты, а также эпителиальные и эндотелиальные клетки. Уровень экспрессии *MMP-1* значительно возрастает при патологических состояниях, что приводит к аберрантному разрушению соединительной ткани. Существенную роль в контроле иммунного ответа играет интерлейкин-6 (*IL-6*), принадлежащий к группе плейотропных воспалительных цитокинов.

Современные методы, используемые для выявления маркеров высокой вероятности возникновения профессиональных патологий, дают новые возможности для разработки мер своевременной профилактики. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс, молекулярно-генетические аспекты ряда профессиональных заболеваний остаются недостаточно исследованными.

Цель исследования. Изучение ассоциаций полиморфизмов генов *SOD2*, *TNF-α*, *IL-1β*, *MMP-1* и *IL-6* с развитием ВБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование по типу «случай–контроль». В работу были включены больные ВБ от воздействия общей вибрации, локальной вибрации и комбинированной вибрации. Выборка больных состояла из 71 человека (22,5% женщин и 77,5% мужчин) в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст $59,9 \pm 1,6$ года). Отбор в группу с диагностированной ВБ производили сплошным образом из пациентов, проходивших обследование и лечение в неврологическом профпатологическом отделении клиники Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» в 2022–2023 гг. *Критерии включения* в группу: установленный диагноз ВБ, стаж работы на предприятии не менее трёх лет, проживание на территории Республики Башкортостан. Все обследуемые в результате профессиональной деятельности подвергались воздействию вибрации. Среди представителей данной группы в основном были работники горно-обогатительного комбината.

В контрольную группу вошли 76 человек (17,1% женщин и 82,9% мужчин) в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст $53,0 \pm 1,0$ года). *Критерии включения* в контрольную группу: исключённый диагноз ВБ, отсутствие хронических ревматоидных, сердечно-сосудистых заболеваний, а также заболеваний опорно-двигательного аппарата, отсутствие воздействия вибрации, проживание на территории Республики Башкортостан.

Исследование было проведено в 2024 г. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 01-01 от 22.01.2024). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Экстракцию ДНК осуществляли с использованием комплекта реагентов «МАГНО-сорб» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). В исследование были включены следующие полиморфные варианты: rs4880 гена *SOD2*, rs361525 гена *TNF-α*, rs16944 гена *IL-1β*, rs1799750 гена *MMP-1* и rs1800795 гена *IL-6*. Выявление полиморфизмов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, при этом использовали локус-специфичные меченые олигонуклеотидные ДНК-зонды

и специфические олигонуклеотидные праймеры, синтезированные фирмой «ДНК-Синтез» (Москва, Россия). Для исследования использовали аппарат Rotor-Gene Q, изготовленный компанией Qiagen (Германия).

Статистический анализ проводили с использованием программных пакетов Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics v.21. Для проверки соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга применяли критерий χ^2 . Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов в выборках проводили с использованием критерия χ^2 , критерия χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. Чтобы оценить влияние полиморфизмов на риск развития заболевания, вычисляли отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% (95% ДИ). Значение ОШ больше единицы трактовалось как наличие положительной корреляции между заболеванием

и рассматриваемым генотипом или аллелем (фактор риска). Напротив, значение ОШ менее единицы свидетельствовало об отрицательной корреляции (фактор устойчивости). Статистическая значимость различий принималась при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе отклонения равновесия Харди–Вайнберга для исследуемых полиморфизмов не установлено. У пациентов с ВБ равновесие Харди–Вайнберга для полиморфных вариантов rs361525 гена *TNF- α* , rs16944 гена *IL-1 β* и rs1800795 гена *IL-6* не соблюдалось.

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов представлены в табл. 1. При изучении частот встречаемости

Таблица 1. Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов в обследованных группах

Table 1. Comparison of the frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants in the examined groups

Полиморфизм Polymorphism	Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Группа с вибрационной болезнью A group with vibration disease		Контрольная группа Control group		χ^2 или <i>F</i> -критерий Фишера χ^2 or Fisher's <i>F</i> -test	<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
rs4880 (ген <i>SOD2</i>)	T/T	29	43,3	22	29,7	2,80*	0,094
	T/C	30	44,8	34	46,0	0,02*	0,889
	C/C	8	11,9	18	24,3	2,81**	0,094
	T	88	65,7	78	52,7	4,88*	0,027
	C	46	34,3	70	47,3		
rs361525 (ген <i>TNF-α</i>)	G/G	61	85,9	63	84,0	0,82***	0,928
	G/A	8	11,3	12	16,0	0,48***	0,557
	A/A	2	2,8	0	0,0	0,24***	0,470
	G	130	91,6	138	92,0	1,00***	0,333
	A	12	8,4	12	8,0		
rs16944 (ген <i>IL-1β</i>)	A/A	15	25,9	12	16,4	1,75*	0,185
	A/G	20	34,5	32	43,9	1,18*	0,277
	G/G	23	39,6	29	39,7	0,00*	0,993
	A	50	43,1	56	38,4	0,60*	0,437
	G	66	56,9	90	61,6		
rs1799750 (ген <i>MMP-1</i>)	1G/1G	20	37,0	27	35,5	0,03*	0,860
	1G/2G	21	38,9	34	44,7	0,44*	0,506
	2G/2G	13	24,1	15	19,8	0,35*	0,553
	1G	61	56,5	88	57,9	0,05*	0,820
	2G	47	43,5	64	42,1		
rs1800795 (ген <i>IL-6</i>)	C/C	12	20,3	9	12,2	1,09**	0,297
	C/G	19	32,2	29	39,2	0,69*	0,405
	G/G	28	47,5	36	48,6	0,02*	0,891
	C	43	36,4	47	31,8	0,64*	0,422
	G	75	63,6	101	68,2		

* Критерий χ^2 ; ** критерий χ^2 с поправкой Йейтса; *** точный критерий Фишера.

* Criterion χ^2 ; ** criterion χ^2 with the Yates correction; *** Fisher's exact criterion.

генотипов полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* не было выявлено статистически значимых различий между больными ВБ и группой контроля ($p > 0,05$). Однако у больных отмечена тенденция к повышению частоты гомозиготного генотипа Т/Т по сравнению с контрольной группой. У больных ВБ в 43,3% случаев выявлено носительство генотипа ТТ, тогда как в контрольной группе он встречался в 29,7% ($\chi^2=2,80$, $p=0,135$). Анализ распределения частот аллелей полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* выявил статистически значимое увеличение частоты аллеля Т у пациентов с ВБ (65,7% против 52,7% в контрольной группе; $\chi^2=4,88$, $p=0,027$). Рассчитанная величина ОШ показала, что присутствие аллеля Т связано с повышенным в 1,72 раза риском развития ВБ (ОШ=1,72; 95% ДИ: 1,06–2,78). Аллель С, напротив, продемонстрировал значительное снижение частоты в группе с ВБ — 34,3% по сравнению с 47,3% в контрольной группе ($\chi^2=4,88$, $p=0,027$). Значение ОШ, равное 0,58, позволяет говорить о протективной роли данного аллеля в отношении развития ВБ (ОШ=0,58; 95% ДИ: 0,36–0,94). При анализе полиморфного варианта rs361525 гена *TNF- α* в распределении частот генотипов не установлено статистически значимых различий между больными ВБ и контрольной группой. В обеих группах доминирующим генотипом оказался G/G, который обнаруживался у 85,9% больных и 84,0% здоровых участников ($F=0,82$; $p=0,928$). Генотип A/A был выявлен у 2,8% больных ВБ, а среди представителей контрольной группы данный генотип отсутствовал ($F=0,24$; $p=0,470$). Аналогично не обнаружено значимых различий в частотах аллелей между рассматриваемыми группами ($F=1,00$; $p=0,333$). Частоты встречаемости генотипов полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1 β* у пациентов с ВБ не отличались значимо от аналогичных показателей в контрольной группе. Тем не менее наблюдалось небольшое увеличение частоты гомозиготного генотипа A/A среди больных ВБ ($\chi^2=1,75$; $p=0,185$). Статистически значимых различий на частотах аллелей между группой пациентов с ВБ и контрольной группой также не выявлено ($\chi^2=0,60$; $p=0,437$). Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1799750 гена *MMP-1* в сравниваемых группах не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Частота встречаемости генотипов 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G составила у больных ВБ 37,0%, 38,9% и 24,1% соответственно, а в контрольной группе — 35,5%, 44,7% и 19,8%. В то же время частота аллеля 1G составила 56,5% и 43,5%, 2G — 57,9% и 42,1% соответственно. Также не обнаружено значительных отличий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800795 гена *IL-6* между исследуемыми группами ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие статистической значимости, у пациентов с ВБ отмечалось незначительное повышение частоты гомозиготного генотипа C/C (20,3% по сравнению с 12,2% в контрольной группе; $\chi^2=1,09$; $p=0,297$). При этом в обеих группах было

выявлено доминирование аллеля G (63,6% и 68,2% соответственно; $\chi^2=0,64$; $p=0,422$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы оценили взаимосвязь полиморфизмов генов *SOD2*, *TNF- α* , *IL-1 β* , *MMP-1* и *IL-6* с риском развития ВБ. Установлена ассоциация полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* с развитием ВБ. Однако не было получено данных, свидетельствующих о взаимосвязи полиморфных вариантов rs361525 гена *TNF- α* , rs16944 гена *IL-1 β* , rs1799750 гена *MMP-1* и rs1800795 гена *IL-6* с ВБ.

Однонуклеотидный полиморфизм rs4880 гена *SOD2*, характеризующийся заменой аминокислоты аланин в позиции 16 на валин, играет существенную роль при различных видах заболеваний. Считается, что аллель Т приводит к структурным изменениям в митохондриальном домене *SOD2*, что, в свою очередь, способствует его менее эффективному посттранскрипционному транспорту в митохондрии и снижению потенциала нейтрализации супероксидных анионов. В нашем исследовании показана связь между наличием аллеля Т полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* и ВБ. Это в определенной степени согласуется с литературными данными, указывающими на ассоциацию данного аллеля с увеличенным риском развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инсульт и кардиомиопатия (частота аллеля Т в выборках пациентов с данными диагнозами составила 0,577, 0,481 и 0,670 соответственно) [7, 9, 10]. Установлено преобладание частоты встречаемости гомозиготного генотипа ТТ полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* у пациентов с ВБ в сочетании с артериальной гипертензией [11]. Вероятно, присутствие аллеля Т может приводить к снижению устойчивости к активным формам кислорода, которые образуются в митохондриях, и окислительному повреждению белков, что обусловлено недостаточно эффективным транспортом в митохондрии [12].

Исследования показали, что онемение пальцев и другие симптомы при ВБ рук могут быть связаны с повышением уровня *TNF- α* [13, 14]. Обнаружено увеличение содержания *TNF- α* у пациентов с ВБ [15, 16]. Ген *TNF- α* содержит несколько полиморфных сайтов, в том числе широко изученный rs361525. В некоторых исследованиях сообщалось о связи между полиморфным вариантом rs361525 гена *TNF- α* и предрасположенностью к развитию ревматоидного, а также псориатического артрита [17, 18]. Носительство генотипа GG и аллеля G в группе больных ревматоидным артритом встречалось чаще, чем в группе контроля (0,931, 0,965 и 0,839, 0,905 соответственно). Однако аналогичных результатов при исследовании больных ВБ мы не получили.

Интерлейкин 1-бета (*IL-1 β*) участвует в различных патологических процессах дегенерации дисков, его экспрессия значительно повышается в клетках и тканях дегенеративных межпозвоноковых дисков [19]. У пациентов

с ВБ также выявлено повышение IL-1 β [15, 16]. Увеличение содержания провоспалительных цитокинов у больных ВБ свидетельствует об активации процессов воспаления, в механизмах инициирования которых, возможно, играет роль изменение реактивности иммунной системы при длительном воздействии физических факторов [20]. TNF- α и IL-1 β одними из первых реагируют на воздействие вибрации. Медиаторы воспаления проникают через гематоэнцефалический барьер в кровь, индуцируя выработку глюкокортикоидов, которые, в свою очередь, угнетают иммунную систему [21]. Цитокин IL-1 β кодируется геном *IL-1 β* , который является высокополиморфным. Известно, что полиморфный вариант rs16944 гена *IL-1 β* может влиять на восприимчивость к дегенерации межпозвонковых дисков, при этом есть данные о его связи с предрасположенностью к ревматоидному артриту [22, 23]. Так, для данного полиморфизма частота генотипа С/С в контрольной группе составила 21,4%, у больных с дегенерацией межпозвонковых дисков — 34,7%; генотипа С/Т — 50,5% и 44,4%, генотипа Т/Т — 28,1% и 20,9% соответственно [23]. При сравнительном анализе частот генотипов у пациентов с ревматоидным артритом было обнаружено статистически значимое повышение гомозигот Т/Т (13,4%), гетерозигот С/Т (49,2%) и снижение гомозигот С/С (40,4%) по сравнению с контрольной выборкой (6,6%, 34,6% и 58,8% соответственно) [22]. При этом нами не было установлено взаимосвязи между полиморфным вариантом rs16944 гена *IL-1 β* и развитием ВБ.

Оценка маркеров системного воспаления показала достоверное увеличение уровня *MMP-1* в группе коморбидной модели ВБ и артериальной гипертензии [24]. Важный вариант интрона гена *MMP-1* представляет собой полиморфизм rs1799750, который может приводить к повышенной транскрипционной активности и экспрессии *MMP-1*. Исследование полиморфизма rs1799750 показало, что он связан с различными воспалительными заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом и остеоартритом коленного сустава [25, 26]. Частота распределения генотипов 1G1G, 1G2G и 2G2G в группе больных остеоартритом коленного сустава составила 24,7%, 50,0% и 24,7%, тогда как в контрольной группе — 34,4%, 49,8% и 15,1% соответственно [26]. Тем не менее мы не выявили ассоциаций данного полиморфного варианта с ВБ.

У больных при сочетании ВБ с артериальной гипертензией выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6 [27]. Авторы предполагают, что по мере прогрессирования ВБ изменения цитокинового статуса нарастают. Существуют данные о том, что полиморфизмы гена *IL-6* могут влиять на концентрацию IL-6 в крови и функциональные характеристики. Полиморфный вариант rs1800795, расположенный в области промотора данного гена, является одним из факторов, определяющих различия в индивидуальной восприимчивости к воспалительным процессам и уровню окислительного стресса. Выявлена ассоциация данного полиморфного

варианта с восприимчивостью к заболеваниям межпозвонковых дисков, с ревматоидным артритом, а также с возникновением и прогрессированием остеоартрита коленного сустава [28–31]. Установлены более высокие частоты генотипов GC (46,5%), CC (9,1%) и аллеля C (32,3%) у пациентов с ревматоидным артритом по сравнению с контрольной группой (23,2%, 1% и 12,6% соответственно) [28]. Частота генотипа CC (15,0%) также была выше в группе больных остеоартритом коленного сустава, чем в контрольной (4,3%) [30]. В нашей работе не обнаружено статистически значимой связи между полиморфным вариантом rs1800795 гена *IL-6* и развитием ВБ. При проведении анализа полученных данных мы сопоставили наши результаты с исследованиями других авторов, чьи работы посвящены изучению ВБ и заболеваний, существенным образом влияющих на проявления ВБ.

Ограничения исследования. К основным ограничениям исследования следует отнести небольшой размер выборки, который, вероятно, не в полном объеме позволяет достигнуть поставленной цели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенной работы обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* с возникновением ВБ. Можно предположить, что аллель Т является фактором риска развития ВБ, а аллель С оказывает протективное влияние на формирование заболевания. При этом не было найдено значимой связи между полиморфизмами генов *TNF- α* , *IL-1 β* , *MMP-1*, *IL-6* и развитием ВБ. Полученные данные могут использоваться для разработки скрининговых программ, направленных на выявление лиц с повышенным риском развития ВБ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Г.Ф. Мухаммадиева — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, подготовка и написание текста статьи; Э.Р. Шайхлисламова — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, редактирование статьи; Д.Д. Каримов — сбор данных, анализ и интерпретация результатов; Д.О. Каримов — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, редактирование статьи; Т.Г. Якупова — сбор данных, анализ и интерпретация результатов; Я.В. Валова — сбор данных, анализ и интерпретация результатов; А.А. Гизатуллина — сбор данных, анализ и интерпретация результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 01-01 от 22.01.2024). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», пункт 2.2.9.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. G.F. Mukhamediyeva — data collection, analysis and interpretation of results, literature review, preparation and writing of the article; E.R. Shaikhislamova — study conception and design, literature review, editing the article; D.D. Karimov — data collection, analysis and interpretation of results; D.O. Karimov — study conception and design, literature review, editing the article; T.G. Yakupova — data collection, analysis and interpretation of results; Ya.V. Valova — data collection, analysis and interpretation of results; A.A. Gizatullina — data collection, analysis and

interpretation of results. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (Protocol No. 01-01 dated 01/22/2024). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Funding sources. The work was carried out within the framework of the industry research program of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare for 2021–2025. "Scientific justification for the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, managing health risks and improving the quality of life of the Russian population" clause 2.2.9.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mukhina NA, Babanova SA, editors. *Occupational Diseases*. Moscow: Geotar-media Publ.; 2018. 576 p. (In Russ.)
- Shaikhislamova ER, Valeeva ET, Volgareva AD, et al. Occupational diseases caused by physical factors in the Republic of Bashkortostan. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2018;(4):63–69. EDN: YPNMFV
- Babanov SA, Azovskova TA, Vakurova NV, Barayeva RA. About modern aspects of the classification of vibration disease. *Therapist*. 2019;(4):21–27. EDN: ZCQFGH
- Zhukova AG, Gorokhova LG. A retrospective in molecular and genetic studies of production-related pathology. *Medicine in Kuzbass*. 2020;20(3):5–11. doi: 10.24412/2687-0053-2021-3-5-11 EDN: XWXGEM
- Baranov VS. Genomics and predictive medicine. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):14–28. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28 EDN: KKKZMA
- Yadykina TK, Korotenko OYu, Semenova EA, et al. Study of Glutathione-S-transferase (GST) T1 and M1 genes in aluminum industry workers with comorbid cardiovascular pathology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2023;63(8):519–527. doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527 EDN: VFNYQA
- Synowiec E, Wigner P, Cichon N, et al. Single-nucleotide polymorphisms in oxidative stress-related genes and the risk of a stroke in a Polish population — a preliminary study. *Brain Sci*. 2021;11(3):391. doi: 10.3390/brainsci11030391
- Lukens JR, Gross JM, Calabrese C, et al. Critical role for inflammasome-independent IL-1 β production in osteomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(3):1066–1071. doi: 10.1073/pnas.1318688111
- Valenti L, Conte D, Piperno A, et al. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis. *J Med Genet*. 2004;41(12):946–950. doi: 10.1136/jmg.2004.019588
- Souiden Y, Mallouli H, Meskhi S, et al. MnSOD and GPx1 polymorphism relationship with coronary heart disease risk and severity. *Biol Res*. 2016;49:22. doi: 10.1186/s40659-016-0083-6
- Gorbunova AM, Gerasimenko ON, Shpagin IS, et al. Clinical-molecular and nutritional-metabolic characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2024;64(5):280–292. doi: 10.31089/1026-9428-2024-64-5-280-292 EDN: ZVTXRV
- Lewandowski Ł, Kepinska M, Milnerowicz H. Alterations in concentration/activity of superoxide dismutases in context of obesity and selected single nucleotide polymorphisms in genes: *SOD1*, *SOD2*, *SOD3*. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5069. doi: 10.3390/ijms21145069
- Liu Q, Wu Q, Zeng Z, et al. Clinical effect and mechanism of acupuncture and moxibustion on occupational hand-arm vibration disease: a retrospective study. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018;23:109–115. doi: 10.1016/j.eujim.2018.10.001
- Lee S, Yoo JI, Kang YJ. Integrative analyses of genes related to femoral head osteonecrosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):182. doi: 10.1186/s13018-022-03079-4
- Babanov SA, Baraeva RA, Strizhakov LA, et al. The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(6):693–698. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880 EDN: KZWGFK
- Chistova NP, Bodienkova GM. Cytokine profile in patients with vibration disease, aggravated by hypertension and obesity. *Medical Immunology*. 2024;26(2):321–328. doi: 10.15789/1563-0625-CPI-2679 EDN: UXPXWS
- Malysheva IE, Topchieva LV, Balan OV, Marusenko IM, Barysheva OY, Kurbatova IV. Analysis of the association of TNF -238G>A gene polymorphism with the risk of rheumatoid arthritis development in russian population in the republic of Karelia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(5):674–677. doi: 10.1007/s10517-018-4239-y EDN: YBWROH
- Loures MAR, Alves HV, de Moraes AG, et al. Association of TNF, IL12, and IL23 gene polymorphisms and psoriatic arthritis: meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(3):303–313. doi: 10.1080/1744666X.2019.1564039
- Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):44–56. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160

20. Boklazhenko EV, Bodienskova GM. Immunological indicators in patients with vibrational disease and metabolic syndrome. *Hygiene and Sanitation*. 2023;102(12):1297–1302. doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-12-1297-1302 EDN: IVEENL
21. Tretyakov SV. Condition of cardiovascular system under vibration (clinical and pathogenetic aspects). *International Research Journal*. 2023;(9):1–20. doi: 10.23670/IRJ.2023.135.38 EDN: ENTIMT
22. Jahid M, Rehan-UL-Haq, Chawla D, et al. Association of polymorphic variants in IL1B gene with secretion of IL-1 β protein and inflammatory markers in north Indian rheumatoid arthritis patients. *Gene*. 2018;641:63–67. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.051
23. Wang Z, Song X, Fang Q, et al. Polymorphism of IL-1 β rs16944(T/C) associated with serum levels of IL-1 β and subsequent stimulation of extracellular matrix degradation affects intervertebral disk degeneration susceptibility. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:453–461. doi: 10.2147/TCRM.S308653
24. Gorbunova AM, Gerasimenko ON. Phenotype of vibration disease in combination with arterial hypertension: new targets for nutritional-metabolic disorders. *Baikal Medical Journal*. 2023;2(S3):49–50. doi: 10.57256/2949-0715-2023-3-49-50 EDN: PZBQUJ
25. Zhang C, Chen L, Gu Y. Polymorphisms of MMP-1 and MMP-3 and susceptibility to rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2015;74(3):258–262. doi: 10.1007/s00393-014-1537-2
26. Geng R, Xu Y, Hu W, Zhao H. The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk. *Biosci Rep*. 2018;38(5):BSR20181257. doi: 10.1042/BSR20181257
27. Gerasimenko ON, Gorbunova AM, Shpagin IS, et al. Clinical-functional and nutritional-metabolic features of the comorbid phenotype of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Medicine and Ecology*. 2023;(1):32–38. doi: 10.59598/ME-2305-6045-2023-106-1-32-38 EDN: TXHIJT
28. Amr K, El-Awady R, Raslan H. Assessment of the -174G/C (rs1800795) and -572G/C (rs1800796) Interleukin 6 gene polymorphisms in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(4):574–577. doi: 10.3889/oamjms.2016.110
29. Dar SA, Haque S, Mandal RK, et al. Interleukin-6-174G>C (rs1800795) polymorphism distribution and its association with rheumatoid arthritis: A case-control study and meta-analysis. *Autoimmunity*. 2017;50(3):158–169. doi: 10.1080/08916934.2016.1261833
30. Sun G, Ba CL, Gao R, et al. Association of IL-6, IL-8, MMP-13 gene polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility in the Chinese Han population. *Biosci Rep*. 2019;39(2):BSR20181346. doi: 10.1042/BSR20181346
31. Guan Y, Wang S, Wang J, et al. Gene polymorphisms and expression levels of interleukin-6 and interleukin-10 in lumbar disc disease: a meta-analysis and immunohistochemical study. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):54. doi: 10.1186/s13018-020-01588-8

ОБ АВТОРАХ

* **Мухаммадиева Гузель Фанисовна**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 94;
ORCID: 0000-0002-7456-4787;
eLibrary SPIN: 7695-2514;
e-mail: ufniiimt@mail.ru

Шайхлисламова Эльмира Радиковна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6127-7703;
eLibrary SPIN: 1041-3862;
e-mail: fbun@uniimtech.ru

Каримов Денис Дмитриевич, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-1962-2323;
eLibrary SPIN: 8205-7220;
e-mail: lich-tsar@mail.ru

Каримов Денис Олегович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0039-6757;
eLibrary SPIN: 8063-3531;
e-mail: karimovdo@gmail.com

Якупова Татьяна Георгиевна;
ORCID: 0000-0002-1236-8246;
eLibrary SPIN: 8191-2085;
e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Валова Яна Валерьевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6605-9994;
eLibrary SPIN: 8821-9591;
e-mail: q.juk@ya.ru

Гизатуллина Алина Анваровна;
ORCID: 0000-0002-7321-0864;
eLibrary SPIN: 6820-8953;
e-mail: alinagisa@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Guzel F. Mukhammadiyeva**, Cand. Sci. (Biology);
address: 94 Stepan Kuvykin st, Ufa, Russia, 450106;
ORCID: 0000-0002-7456-4787;
eLibrary SPIN: 7695-2514;
e-mail: ufniiimt@mail.ru

Elmira R. Shaikhislamova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6127-7703;
eLibrary SPIN: 1041-3862;
e-mail: fbun@uniimtech.ru

Denis D. Karimov, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-1962-2323;
eLibrary SPIN: 8205-7220;
e-mail: lich-tsar@mail.ru

Denis O. Karimov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0039-6757;
eLibrary SPIN: 8063-3531;
e-mail: karimovdo@gmail.com

Tatyana G. Yakupova;
ORCID: 0000-0002-1236-8246;
eLibrary SPIN: 8191-2085;
e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Yana V. Valova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-6605-9994;
eLibrary SPIN: 8821-9591;
e-mail: q.juk@ya.ru

Alina A. Gizatullina;
ORCID: 0000-0002-7321-0864;
eLibrary SPIN: 6820-8953;
e-mail: alinagisa@yandex.ru