

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 575.174.015.3: 613.632: 546.49-121
DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.13



Научная статья

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ *HSPA1B*, *S100B* И *TNF-α* ГЕНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ю.И. Черняк

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Россия, 665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3

Изучена ассоциация полиморфизмов HSPA1B (+1267A/G, rs1061581), TNF-α (-308G/A, rs1800629) и S100B (C/T, rs9722) генов с формированием хронической ртутной интоксикации.

Анализ ПЦР–ПДРФ использован при обследовании когорты из 128 работников, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути и распределенных по двум группам. Стажированные работники без хронической ртутной интоксикации составили группу 1 (n = 46), пациенты в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации – группу 2 (n = 82). Дополнительно оценено распределение частот генотипов rs1061581 в региональной субпопуляции у 298 практически здоровых мужчин (группа 3).

Для полиморфного варианта HSPA1B (+1267A/G) установлена повышенная частота носительства как миморного G-аллеля (p = 0,003), так и GG редкой гомозиготы (p = 0,005) в группе 2 относительно группы 1. У 23,2 % пациентов группы 2 обнаружен GG-генотип, при этом 95 % его носителей имели диагноз хронической ртутной интоксикации. Не выявлено различий в распределении генотипов в профессиональной когорте (группы 1 и 2) по сравнению с группой 3. Показано, что гомозиготный GG-HSPA1B (+1267A/G) генотип ассоциируется с риском развития хронической ртутной интоксикации (OR = 13,57, p < 0,0001, рецессивная модель). Для носителей гаплотипа G–G (rs1061581–rs1800629) установлено 2,6-кратное увеличение отношения шансов развития хронической ртутной интоксикации (p = 0,0098), а между парой названных полиморфных локусов отмечен значимый уровень неравновесного сцепления D' = 0,459 (p = 0,0004). Такие данные указывают на генетическое взаимодействие между локусами HSPA1B (+1267A/G) и TNF-α (-308G/A) в изученной когорте.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что носители GG-HSPA1B (+1267A/G) генотипа имеют высокий прогностический риск развития хронической ртутной интоксикации.

Ключевые слова: *ртуть, хроническое воздействие, хроническая ртутная интоксикация, полиморфизм генов, белки теплового шока 70, фактор некроза опухолей, белок S100B, риск.*

Ранее сообщалось, что медицинское сопровождение предприятий производства каустика с технологией ртутного электролиза позволило сформировать когорту работников, хронически экспонированных парами металлической ртути [1]. Последняя включала в том числе пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ) с прогрессивным характером течения и формированием тяжелого органического поражения головного мозга [2]. Обнаруженные у пациентов этой группы признаки нейродегенеративных процессов определили наш интерес к белкам теплового шока семейства 70 (HSP70, *HSPA1* гены), играющим ключевую цитопротекторную роль при нейродегенеративных

заболеваниях [3]. Было установлено, что носительство *CC-HSPA1A* (+190G/C) и *GG-HSPA1B* (+1267A/G) редких гомозигот и их комбинации ассоциировано с высоким риском развития ХРИ [1]. Кроме того, носители *GG-HSPA1B* (+1267A/G) генотипа имели больший биологический возраст относительно такового у носителей других генотипов среди пациентов с диагнозом ХРИ [4].

Специфика поражения головного мозга у пациентов с ХРИ обусловила наше внимание к фактору некроза опухолей *TNF-α* как к ключевому медиатору воспалительного / иммунного ответа [5]. Ген *TNF-α* является одним из самых полиморфных генов цитокинов и, как и *HSPA1*-гены, располагается в

© Черняк Ю.И., 2021

Черняк Юрий Ильич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: yuri_chernyak@hotmail.com; тел.: 8 (3955) 58-69-10, доб. 1412; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9641-0327>).

локусе главного комплекса гистосовместимости на коротком плече хромосомы 6. Giacomini et al. [6] установили значимую связь между 1267A/G *HSP70*-полиморфизмом и уровнями *TNF- α* в плазме у здоровых пожилых людей. В частности, носители G-аллеля имели повышенный уровень *TNF- α* , что, по мнению авторов, свидетельствует о провоспалительной роли этого аллеля. Выраженная экспрессия *HSP70* вызывает репрессию индуцированной липополисахаридами продукции *TNF- α* и *IL-6*, оказывая противовоспалительный эффект.

В сыворотке крови пациентов с диагнозом ХРИ было отмечено значимое повышение концентрации эндогенного белка *S100B*, принадлежащего к суперсемейству кальцийсвязывающих белков *S100*, что могло характеризовать степень активности патологического процесса [7]. Белок *S100B* экспрессируется в различных типах клеток центральной нервной системы, его повышенные концентрации были описаны, в частности, для пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона [8, 9]. Из-за отсутствия специфичности некоторые исследователи не рекомендуют полагаться на концентрацию белка для дифференциальной диагностики в случае подозрения на нейродегенеративные расстройства, а также отмечают ограниченную полезность *S100B* для мониторинга прогрессирования заболевания [10]. К настоящему времени в литературе достаточно широко представлены результаты исследований, направленных на оценку возможной связи между однонуклеотидными полиморфизмами в гене, кодирующем *S100B*, и различными заболеваниями [9, 11, 12].

Цель настоящей работы – исследование ассоциации некоторых полиморфизмов *HSPA1B*, *S100B* и *TNF- α* генов с риском формирования хронической ртутной интоксикацией.

Материалы и методы. Для выявления ассоциации полиморфных вариантов *HSPA1B* (+1267A/G, rs1061581), *TNF- α* (-308G/A, rs1800629) и *S100B* (C/T, rs9722) генов с формированием ХРИ была изучена сформированная в 2016 г. и позднее дополненная когорта из 128 бывших работников производства каустика, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути [1]. Обследованных распределили в две группы: стажированные работники, не имеющие ХРИ, составили группу 1 ($n = 46$), пациенты в отдаленном периоде ХРИ – группу 2 ($n = 82$). Для оценки распределения носительства генотипов *HSPA1B* (+1267A/G) полиморфного локуса в региональной субпопуляции дополнительно были обследованы 298 мужчин (группа 3) из практически здоровых работников, не контактировавших с ртутью в производственных условиях. Данные о результатах многолетних клинических обследований персонала, о содержании ртути в биосубстратах и загрязнении рабочей зоны предприятий производств каустика были обобщены ранее [1].

После получения письменного информированного согласия на участие в обследовании выполнял-

ся забор венозной крови в вакутейнеры с K_3 ЭДТА. Образцы алиquotировали и хранили при температуре -70 °C до проведения анализа. ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровь-плюс» («Литех», Россия), затем выполняли ПЦР-ПДРФ анализ. Для генотипирования (rs1061581 и rs1800629) использовали праймеры, синтезированные «Медиген» (Новосибирск, Россия) и «Евроген» (Москва, Россия), эндонуклеазы рестрикции *PstI* и *TaqI* от Thermo Fisher Scientific (Литва) соответственно. Структура использованных праймеров и условия проведения ПЦР детально изложены в работах [13, 14]. Исследование rs9722 проводили с использованием коммерческих наборов от «Литех» (Москва, Россия). Электрофорез осуществляли в 1,5%-ном агарозном геле (rs1061581 и rs1800629) и 7,5%-ном полиакриламидном геле (rs9722), результаты реакций оценивали в проходящем УФ-свете после окрашивания этидиумом бромидом.

Точный критерий Фишера (двусторонний тест) для оценки различий между группами по частотам аллелей и генотипов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, USA). Программу SNPStats применяли для проверки соответствия равновесию Харди – Вайнберга (χ^2 -тест) и логистической регрессии с целью выявления ассоциации изученных полиморфных локусов с ХРИ для нескольких генетических моделей [15]. Результаты регрессионного анализа представляли в виде отношения шансов (*OR*), 95%-ного доверительного интервала (95 % *CI*) и точного уровня значимости p .

Результаты и их обсуждение. Распределение частот генотипов изученных полиморфизмов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга во всех обследованных группах. Только для полиморфного варианта *HSPA1B* (+1267A/G) выявлены различия по частоте аллелей и генотипов между группами 1 и 2 (табл. 1). Об этом свидетельствовала повышенная частота носительства как редкого G-аллеля ($p = 0,003$), так и GG редкой гомозиготы ($p = 0,005$) в группе 2 относительно группы 1. У 23,2 % пациентов (у 19 из 82) группы 2 был обнаружен GG-генотип, при этом 95 % (19 из 20) его носителей имели диагноз ХРИ. Следует отметить, что проведенное исследование определило только двух носителей редкой AA-гомозиготы rs1800629 в группе 2 и полное отсутствие носителей TT-гомозигот rs9722 в обеих группах работников.

Распределение генотипов полиморфного локуса +1267A/G *HSPA1B* гена у индивидов в обследованных группах обобщено в табл. 2. Полученные результаты указывают на то, что только для носителей GG-генотипа выявлены значимые отличия при сравнении данных группы 1 с таковыми группы 3. Особо отметим отсутствие различий частот носительства генотипов (в том числе и GG) при сравнении когорты работников, подвергшихся хронической ртутной интоксикации (группы 1 и 2), относительно субпопуляционной выборки из мужчин, представленной группой 3.

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов *HSPA1B*, *TNF-α* и *S100B* генов

Ген (полиморфный локус), аллели и генотипы	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 82	p*
<i>HSPA1B</i> (rs1061581)			
A	68 (0,74)	90 (0,55)	0,003
G	24 (0,26)	74 (0,45)	
AA	23 (0,5)	27 (0,33)	0,062
AG	22 (0,48)	36 (0,44)	0,714
GG	1 (0,02)	19 (0,23)	0,005
<i>TNF-α</i> (rs1800629)			
G	78 (0,85)	146 (0,89)	0,331
A	14 (0,15)	18 (0,11)	
AA	0 (0)	2 (0,02)	0,536
AG	14 (0,3)	14 (0,17)	0,118
GG	32 (0,7)	66 (0,8)	0,194
<i>S100B</i> (rs9722)			
C	83 (0,9)	143 (0,87)	0,547
T	9 (0,1)	21 (0,13)	
CC	37 (0,8)	61 (0,74)	0,518
CT	9 (0,2)	21 (0,26)	
TT	0 (0)	0 (0)	

Примечание: приведены абсолютные значения (относительная частота); * – точный критерий Фишера, $df=2$.

Обсуждая распределение генотипов изученных полиморфных локусов, отметим, что в объединенной группе и группе 3 частота носительства GG-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипа (0,16 и 0,17 соответственно) была сопоставима с таковой в польской когорте (0,17) [6]. Обращает на себя внимание, что во всех названных группах частота носительства данного генотипа была несколько ниже, чем в группе 2 (0,23). Что касается носительства редкой AA-*TNF-α* (-308G/A) гомозиготы (только два носителя в группе пациентов с ХРИ), ее частота в группе

2 (0,02) была несколько выше таковой в итальянской и греческой (0,009 и 0,014), но ниже, чем в немецкой, французской и польской выборках (0,027, 0,029 и 0,031 соответственно) [6]. К сожалению, в изученной нами когорте не было выявлено носителей TT-*S100B* (C/T, rs9722) гомозиготы. Как следует из данных литературы, частота носительства названного генотипа довольно низка. В частности, для двух контрольных когорт в шведском исследовании (421 и 372 индивида) она составила 0,010 и 0,013 (4 и 5 человек соответственно) [9]. Однако в исследовании пациентов с депрессией в китайской популяции частота носительства редкой TT-гомозиготы была значительно выше – 0,15 [16]. Можно предположить, что в последнем случае повышенная частота носительства названного генотипа была обусловлена не только ассоциацией с заболеванием, но и принадлежностью обследованных к другой расовой группе – монголоидной.

В табл. 3 представлены результаты логистической регрессии для основных генетических моделей. Для локуса *HSPA1B* (+1267A/G) проведенный анализ выявил, что гомозиготный по редкому аллелю GG-генотип ассоциирован с риском развития ХРИ (рецессивная модель, $OR = 13,57$ ($p < 0,0001$); аддитивная модель, $OR = 2,32$ ($p = 0,0026$)). При этом меньшее значение информационного критерия Акаике для рецессивной модели ($AIC = 158,6$) указывает на то, что она предпочтительней аддитивной ($AIC = 162,1$). Следует отметить, что анализ моделей для rs1800629 и rs9722 полиморфизмов не выявил значимых ассоциаций с ХРИ. Для *S100B* (C/T, rs9722) локуса была проанализирована только кодоминантная модель (CC/CT) из-за отсутствия в группах обследованных носителей редкой TT-гомозиготы. Генетические модели, скорректированные на стаж работы в контакте с ртутью, не обнаружили более значимой ассоциации с ХРИ.

Таблица 2

Распределение в группах генотипов полиморфного локуса +1267A/G *HSPA1B* гена

Генотип	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 82	Группы 1 и 2, n = 128	Группа 3, n = 298	$p_1/p_2/p_3^*$
AA	23 (0,5)	27 (0,33)	50 (0,39)	109 (0,36)	0,103/0,604/0,663
AG	22 (0,48)	36 (0,44)	58 (0,45)	139 (0,47)	1,000/0,708/0,833
GG	1 (0,02)	19 (0,23)	20 (0,16)	50 (0,17)	0,006/0,197/0,887

Примечание: приведены абсолютные значения (относительная частота); * $p_1/p_2/p_3$ – точный критерий Фишера ($df = 2$) при сравнении групп 1, 2 и 1+2 с группой 3 соответственно.

Таблица 3

Ассоциация изученных полиморфных локусов *HSPA1B*, *TNF-α* и *S100B* генов с формированием ХРИ

Ген (полиморфный локус)	Редкий аллель	Модель	OR (95 % CI), p	AIC
<i>HSPA1B</i> (rs1061581)	G	AA/AG-GG	2,04 (0,97–4,27), 0,58	167,6
		AA-AG/GG	13,57 (1,75–105,09), 0,0004	158,6
		AA-AG-GG	2,32 (1,31–4,12), 0,0026	162,1
<i>TNF-α</i> (rs1800629)	A	GG/GA-AA	0,55 (0,24–1,57), 0,17	169,3
		GG-GA/AA	NA (0,00–NA), 0,18	169,4
		GG-GA-AA	0,69 (0,32–1,46), 0,43	170,2
<i>S100B</i> (rs9722) *	T	CC/CT	1,42 (0,59–3,42), 0,43	170,6

Примечание: представлены результаты логистической регрессии для трех генетических моделей (сверху вниз): доминантной, рецессивной и аддитивной; NA – не определено; * – кодоминантная модель; AIC – значение информационного критерия Акаике.

Ассоциация гаплотипов с формированием ХРИ, $n = 128$

Гаплотип	<i>HSPA1B</i> (+1267A/G)	<i>TNF-α</i> (-308G/A)	Частота	OR (95 % CI)	p
1	A	G	0,5447	1,00	–
2	G	G	0,3003	2,6 (1,27–5,32)	0,0098
3	G	A	0,0825	1,32 (0,45–3,89)	0,61
4	A	A	0,0425	0,38 (0,07–2,05)	0,26

На следующем этапе выполнен анализ гаплотипов для четырех возможных аллельных комбинаций локусов *HSPA1B* (+1267A/G) и *TNF-α* (-308G/A) (табл. 4). Только для G – G-гаплотипа выявлено значимое 2,6-кратное увеличение отношения шансов развития ХРИ ($OR = 2,6$, CI 1,27–5,32, $p = 0,0098$). Значимость данного гаплотипа выглядит логичной, поскольку G-*HSPA1B* (+1267A/G) и G-*TNF-α* (-308G/A) аллели ассоциированы с выработкой высоких и пониженных уровней HSP70 и *TNF-α* соответственно [6]. Кроме того, между полиморфными локусами rs1061581 и rs1800629 отмечен значимый уровень ($p = 0,0004$) неравновесного сцепления $D' = 0,459$. Такие данные указывают на генетическое взаимодействие между локусами *HSPA1B* (+1267A/G) и *TNF-α* (-308G/A) в изученной когорте.

Расширение ранее сформированной когорты за счет восьми пациентов с диагнозом ХРИ, у троих из которых выявлено носительство GG-*HSPA1B* (1267A/G) генотипа, подтвердило обоснованность наших выводов на более раннем этапе исследований [1]. Кроме того, в настоящей работе установлено отсутствие различий в распределении генотипов в профессиональной когорте (группы 1 и 2) по сравнению с субпопуляционной выборкой (группа 3). Это позволяет предположить, что, несмотря на размер выборки обследованных работников, полученные результаты с большой вероятностью не являются ложноположительными. Отметим, что в проведенном исследовании в качестве генов-кандидатов были оценены полиморфные варианты *HSPA1B*, *TNF-α* и *S100B* генов, информация о которых отсутствует в последних специализированных обзорах, посвященных генетическим аспектам чувствительности к воздействию ртути [17, 18].

К настоящему времени существует понимание значимости того, как генетические варианты и полиморфизмы генов могут модифицировать нейротоксичность ртути в профессиональных когортах, для которых промышленные риски суммируются с экологическими [19]. Недавние исследования показали, что характер отложений неорганической ртути в тканях мозга людей, подвергшихся загрязнению окружающей среды, отличается от таковых у имевших острое или подострое воздействие высоких концентраций в производственных условиях [20]. В целом это обуславливает целесообразность проведения исследований генетического статуса работников для выявления гиперчувствительных индивидов, которым может быть причинен вред даже в случае воздействия относительно невысоких уровней токсиканта [19]. Представляется обоснованным, если такие подходы будут реализованы для персонала, привлекаемого к работам по ликвидации накопленного вреда на промплощадке бывшего ООО «Усольехимпром», где только что завершён демонтаж наземной части самого опасного объекта на территории – цеха ртутного электролиза.

Выводы. Полученные в настоящей работе результаты позволяют заключить, что носители гомозиготного по редкому аллелю GG-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипа имеют высокий прогностический риск развития хронической ртутной интоксикации.

Благодарность. Автор выражает благодарность А.П. Мериновой за техническую ассистенцию, сотрудникам клиники за организацию обследования и формирование групп.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ (№ 0534-2016-0006).

Конфликт интересов. Автор статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Chernyak Yu.I., Merinova A.P. *HSP70 (HSPA1)* polymorphisms in former workers with chronic mercury vapor exposure // International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 77–85. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00732
2. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью / О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, Т.Н. Константинова, О.И. Шевченко, В.А. Мещерягин, О.И. Андреева, Д.В. Русанова, Н.Г. Судакова // Экология человека. – 2009. – № 12. – С. 22–27.
3. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases // Biochemistry Research International. – 2011. – Vol. 2011. – P. e618127. DOI: 10.1155/2011/618127
4. Черняк Ю.И., Шевченко О.И., Лахман О.Л. Полиморфные локусы *HSPA1* генов и биологический возраст у лиц, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 10. – С. 38–42.

5. Rac mediates TNF-induced cytokine production via modulation of NF-kappa B / L.M. Williams, F. Lali, K. Willetts, C. Balague, N. Godessart, F. Brennan, M. Feldmann, B.M.J. Foxwell // *Molecular Immunology*. – 2008. – Vol. 45, № 9. – С. 2446–2454. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.12.011
6. Association among 1267 A/G HSP70-2, -308 G/A TNF- α polymorphisms and pro-inflammatory plasma mediators in old ZincAge population / R. Giacconi, L. Costarelli, M. Malavolta, F. Piacenza, R. Galeazzi, N. Gasparini, A. Basso, E. Mariani [et al.] // *Biogerontology*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 65–79. DOI: 10.1007/s10522-013-9480-1
7. Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. Изменение уровня эндогенного белка S-100B при воздействии на организм ртути в условиях производства (предварительное сообщение) // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. – 2010. – № 1 (71). – С. 14–16.
8. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease / W.S. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, V. MacLeod, L.J. Perrot, C.L. White 3rd, C. Araoz // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – Vol. 86, № 19. – P. 7611–7615. DOI: 10.1073/pnas.86.19.7611
9. S100B polymorphisms are associated with age of onset of Parkinson's disease / C. Fardell, A. Zettergren, C. Ran, A.C. Belin, A. Ekman, O. Sydow, L. Bäckman, B. Holmberg [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. e42. DOI: 10.1186/s12881-018-0547-3
10. S100B protein in neurodegenerative disorders / J. Steiner, B. Bogerts, M.L. Schroeter, H.G. Bernstein // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 409–424. DOI: 10.1515/CCLM.2011.083
11. S100B gene polymorphisms predict prefrontal spatial function in both schizophrenia patients and healthy individuals / J. Zhai, L. Cheng, J. Dong, Q. Shen, Q. Zhang, M. Chen, L. Gao, X. Chen [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2012. – Vol. 134, № 1. – P. 89–94. DOI: 10.1016/j.schres.2011.09.029
12. Association of S100B 3'UTR polymorphism with risk of chronic heart failure in a Chinese Han population / Y. Chen, X. Chen, M. Yao, L. Chen, W. Chen, X. Liu // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 26. – P. e21018. DOI: 10.1097/MD.00000000000021018
13. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uyghur ethnicity / J.X. Li, B.P. Tang, H.P. Sun, M. Feng, Z.H. Cheng, W.Q. Niu // *Cell Stress Chaperones*. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 355–362. DOI: 10.1007/s12192-008-0089-2
14. Association study of astrocyte-derived protein S100B gene polymorphisms with major depressive disorder in Chinese people / K. Yang, G.R. Xie, Y.Q. Hu, F.Q. Mao, L.Y. Su // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 312–319. DOI: 10.1177/070674370905400505
15. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies / X. Solé, E. Guinó, J. Valls, R. Iniesta, V. Moreno // *Bioinformatics*. – 2006. – Vol. 1, № 22 (15). – P. 1928–1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
16. No association of the rs9722 C > T in the S100B gene and susceptibility to major depression in a Chinese population / K. Yang, Y.Q. Hu, G.R. Xie, F.Q. Mao, L.Y. Su // *Genetic Testing*. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 487–489. DOI: 10.1089/gte.2008.0023
17. Gundacker C., Gencik M., Hengstschläger M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead // *Mutation Research*. – 2010. – Vol. 705, № 2. – P. 130–140. DOI: 10.1016/j.mrrev.2010.06.003
18. Andreoli V., Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: An overview // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. e93. DOI: 10.3390/ijerph14010093
19. How occupational mercury neurotoxicity is affected by genetic factors. A systematic review / F. Chirico, E. Scoditti, C. Viora, N. Magnavita // *Applied Sciences*. – 2020. – Vol. 10, № 21. – P. e7706. DOI: 10.3390/app10217706
20. Neuropathology associated with exposure to different concentrations and species of mercury: A review of autopsy cases and the literature / J.L. O'Donoghuea, G.E. Watsona, R. Brewere, G. Zarebaa, K. Etof, H. Takahashig, M. Marumotoh, T. Lovei [et al.] // *NeuroToxicology*. – 2020. – № 78. – P. 88–98. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.02.011

Черняк Ю.И. Ассоциация полиморфизмов HSPA1B, S100B и TNF- α генов с риском развития хронической ртутной интоксикации // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 1. – С. 126–132. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.13

Research article

ASSOCIATION BETWEEN *HSPA1B*, *S100B*, AND *TNF-α* GENE POLYMORPHISMS AND RISKS OF CHRONIC MERCURY POISONING**Yu.I. Chernyak**East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3 Bldg., 12a microdistrict, Angarsk, 665827,
Russian Federation

We examined association between *HSPA1B* (+1267A/G, rs1061581), *TNF-α* (–308G/A, rs1800629), and *S100B* (C/T, rs9722) gene polymorphisms and chronic mercury poisoning (CMP).

PCR-RFLP analysis was used to examine a cohort consisting of 128 workers who were chronically exposed to mercury vapor; workers were distributed into two groups. The group 1 was made up of workers with long working experience who didn't have CMP ($n = 46$), the group 2 included patients with long-term CMP period ($n = 82$). In addition, we estimated frequencies of rs1061581 genotypes in 298 practically healthy men from regional sub-population (group 3).

HSPA1B (+1267A/G) polymorphic variant was established to have more frequent carriage of both minor G allele ($p = 0.003$) and a rare GG homozygous ($p = 0.005$) in the group 2 against the group 1. 23.2 % patients from the group 2 turned out to have GG genotype and CMP was diagnosed in 95 % people who had it. We didn't detect any differences in genotypes distribution among people from the examined occupational cohort (groups 1 and 2) against the group 3. GG-*HSPA1B* (+1267A/G) homozygous genotype was shown to be associated with CMP risks ($OR = 13.57$, $p < 0.0001$, recessive model). Haplotype G–G (rs1061581–rs1800629) carriers were established to run 2.6 higher risks of CMP occurrence ($p = 0.0098$), and there was a significant linkage disequilibrium $D' = 0.459$ ($p = 0.0004$) between a pair of the above-mentioned polymorphic loci. These data indicate that there is genetic interaction between *HSPA1B* (+1267A/G) and *TNF-α* (–308G/A) loci in the examined cohort.

Overall, these results indicate that carriers of GG-*HSPA1B* (+1267A/G) genotype run high predictive risks of CMP occurrence.

Key words: mercury, chronic exposure, chronic mercury poisoning, gene polymorphism, heat shock proteins 70, tumor necrosis factor, protein *S100B*, risk.

References

1. Chernyak Yu.I., Merinova A.P. *HSP70* (*HSPA1*) polymorphisms in former workers with chronic mercury vapor exposure. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 77–85. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00732
2. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I., Meshcheryagin V.A., Andreeva O.I., Rusanova D.V., Sudakova N.G. Contemporary approaches to the classification of occupational mercury intoxication. *Ekologiya cheloveka*, 2009, no. 12, pp. 22–27 (in Russian).
3. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases. *Biochemistry Research International*, 2011, vol. 2011, pp. e618127. DOI: 10.1155/2011/618127
4. Chernyak Yu.I., Shevchenko O.I., Lakhman O.L. Polymorphic loci of *HSPA1A* genes and biological age in workers chronically exposed to mercury vapor. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 10, pp. 38–42 (in Russian).
5. Williams L.M., Lali F., Willetts K., Balague C., Godessart N., Brennan F., Feldmann M., Foxwell B.M.J. Rac mediates TNF-induced cytokine production via modulation of NF-κappa B. *Molecular Immunology*, 2008, vol. 45, no. 9, pp. 2446–2454. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.12.011
6. Giacconi R., Costarelli L., Malavolta M., Piacenza F., Galeazzi R., Gasparini N., Basso A., Mariani E. [et al.]. Association among 1267 A/G *HSP70*-2, -308 G/A *TNF-α* polymorphisms and pro-inflammatory plasma mediators in old ZincAge population. *Biogerontology*, 2014, vol. 15, no. 1, pp. 65–79. DOI: 10.1007/s10522-013-9480-1
7. Boklazhenko E.V., Bodienskova G.M. Level alterations in protein S-100B in blood sera of employees exposed to mercury. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*, 2010, no. 1 (71), pp. 14–16 (in Russian).
8. Griffin W.S., Stanley L.C., Ling C., White L., MacLeod V., Perrot L.J., White 3rd C.L., Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1989, vol. 86, no. 19, pp. 7611–7615. DOI: 10.1073/pnas.86.19.7611

© Chernyak Yu.I., 2021

Yury I. Chernyak – Doctor of Biological Sciences, Leading researcher (e-mail: yuri_chernyak@hotmail.com; tel.: +7 (3955) 58-69-10, ext. 1412; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9641-0327>).

9. Fardell C., Zettergren A., Ran C., Belin A.C., Ekman A., Sydow O., Bäckman L., Holmberg B. [et al.]. S100B polymorphisms are associated with age of onset of Parkinson's disease. *BMC Medical Genetics*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. e42. DOI: 10.1186/s12881-018-0547-3
10. Steiner J., Bogerts B., Schroeter M.L., Bernstein H.G. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2011, vol. 49, no. 3, pp. 409–424. DOI: 10.1515/CCLM.2011.083
11. Zhai J., Cheng L., Dong J., Shen Q., Zhang Q., Chen M., Gao L., Chen X. [et al.]. S100B gene polymorphisms predict prefrontal spatial function in both schizophrenia patients and healthy individuals. *Schizophrenia Research*, 2012, vol. 134, no. 1, pp. 89–94. DOI: 10.1016/j.schres.2011.09.029
12. Chen Y., Chen X., Yao M., Chen L., Chen W., Liu X. Association of S100B 3'UTR polymorphism with risk of chronic heart failure in a Chinese Han population. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 26, pp. e21018. DOI: 10.1097/MD.00000000000021018
13. Li J.X., Tang B.P., Sun H.P., Feng M., Cheng Z.H., Niu W.Q. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uygur ethnicity. *Cell. Stress Chaperones.*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 355–362. DOI: 10.1007/s12192-008-0089-2
14. Yang K., Xie G.R., Hu Y.Q., Mao F.Q., Su L.Y. Association study of astrocyte-derived protein S100B gene polymorphisms with major depressive disorder in Chinese people. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2009, vol. 54, no. 5, pp. 312–319. DOI: 10.1177/070674370905400505
15. Solé X., Guinó E., Valls J., Iñiesta R., Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006, vol. 1, no. 22 (15), pp. 1928–1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
16. Yang K., Hu Y.Q., Xie G.R., Mao F.Q., Su L.Y. No association of the rs9722 C > T in the S100B gene and susceptibility to major depression in a Chinese population. *Genetic Testing* 2008, vol. 12, no. 4, pp. 487–489. DOI: 10.1089/gte.2008.0023
17. Gundacker C., Gencik M., Hengstschläger M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. *Mutation Research* 2010, vol. 705, no. 2, pp. 130–140. DOI: 10.1016/j.mrrev.2010.06.003
18. Andreoli V., Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: An overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. e93. DOI: 10.3390/ijerph14010093
19. Chirico F., Scoditti E., Viora C., Magnavita N. How occupational mercury neurotoxicity is affected by genetic factors. A systematic review. *Applied Sciences*, 2020, vol. 10, no. 21, pp. e7706. DOI: 10.3390/app10217706
20. O'Donoghue J.L., Watson G.E., Brewere R., Zareba G., Etof K., H. Takahashig, Marumotoh M., Lovei T. [et al.]. Neuropathology associated with exposure to different concentrations and species of mercury: A review of autopsy cases and the literature. *Neuro Toxicology*, 2020, no. 78, pp. 88–98. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.02.011

Chernyak Yu.I. Association between HSPA1B, S100B, and TNF- α gene polymorphisms and risks of chronic mercury poisoning. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 1, pp. 126–132. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.13.eng

Получена: 17.11.2020

Принята: 03.03.2021

Опубликована: 31.03.2021