

УДК 613.644: 575.174.015.3
DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.10

Читать
онлайн



Научная статья

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ И ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ ВИБРАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ

Г.Ф. Мухаммадиева¹, Э.Р. Шайхлисламова^{1,2}, Д.Д. Каримов¹,
Д.О. Каримов¹, Э.Ф. Репина¹, Т.Г. Якупова¹, Э.Р. Кудояров¹

¹Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Российская Федерация, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

²Башкирский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Изучена ассоциация полиморфизмов генов IL-6 (rs1800795), TNF-α (rs361525), IL-1β (rs16944), MMP-1 (rs1799750) и SOD2 (rs4880) с риском развития вибрационной болезни (ВБ) и вегетативно-сенсорной полинейропатии (ВСПН).

Обследованы 45 пациентов с ВБ, 10 – с ВСПН и 76 человек, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации. Определение полиморфных вариантов генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для полиморфного варианта rs16944 гена IL-1β установлена повышенная частота носительства как аллеля G (p = 0,027), так и гомозиготного генотипа G/G (p = 0,015) в группе больных ВБ относительно данных контрольной группы. У пациентов с ВСПН в сравнении с контролем чаще встречался аллель А полиморфного варианта rs361525 гена TNF-α (p = 0,047). Статистически значимые различия по полиморфным вариантам rs1800795 гена IL-6, rs1799750 гена MMP-1 и rs4880 гена SOD2 в обеих группах пациентов, по сравнению с данными контрольной группы, не обнаружены. Однако при сравнении групп больных между собой было выявлено, что аллель G полиморфного варианта rs1800795 гена IL-6 чаще регистрировался у пациентов с ВСПН (p = 0,032).

Результаты проведенного обследования пациентов с ВБ и ВСПН позволили установить, что полиморфный вариант rs361525 гена TNF-α ассоциирован с повышенным риском развития ВСПН, при этом носители гомозиготного генотипа G/G полиморфного варианта rs16944 гена IL-1β имеют высокий прогностический риск развития ВБ. Полиморфные варианты генов IL-1β и TNF-α могут рассматриваться в качестве вероятных молекулярно-генетических предикторов ВБ и ВСПН.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, вегетативно-сенсорная полинейропатия, полиморфизм генов, IL-6, TNF-α, IL-1β, MMP-1, SOD2, риск.

© Мухаммадиева Г.Ф., Шайхлисламова Э.Р., Каримов Д.Д., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Якупова Т.Г., Кудояров Э.Р., 2024
Мухаммадиева Гузель Фанисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ufniiimt@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

Шайхлисламова Эльмира Радиковна – кандидат медицинских наук, директор; доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: fbun@uniimtech.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-7703>).

Каримов Денис Дмитриевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: lich-tsar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>).

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: karimovdo@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

Репина Эльвира Фаридовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: e.f.repina@bk.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>).

Якупова Татьяна Георгиевна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>).

Кудояров Эльдар Ренатович – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

Длительное вибрационное воздействие, присутствующее в различных отраслях промышленности, является фактором риска развития профессиональных заболеваний. Помимо вибрационной болезни (ВБ), производственная вибрация вызывает в организме сложный комплекс изменений, характерных для патологии нервной и сердечно-сосудистой систем, а также органов опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта. Существенную долю среди них занимают полинейропатии профессионального генеза, развитие которых может быть обусловлено воздействием как локальной, так и общей вибрации. Профессиональная полинейропатия от воздействия локальной вибрации часто сопровождается периферическим ангиодистоническим синдромом. При этом вегетативно-сенсорной полинейропатии (ВСПН) конечностей от воздействия общей вибрации обычно сопутствует церебрально-периферический ангиодистонический синдром [1–3].

Известно, что в адаптации и ответе на воздействие производственных факторов играет важную роль наследственность. Варибельность в индивидуальной чувствительности работников к производственным факторам можно объяснить с помощью генетической изменчивости. Генетические полиморфизмы могут рассматриваться в качестве предикторов риска развития многих заболеваний. Определение индивидуальных рисков развития болезней на молекулярном уровне способствует более точной диагностике, а также эффективному подбору профилактических и терапевтических мер. Бурное развитие генетических исследований в последние годы позволило улучшить понимание роли генетических факторов в развитии профессиональных заболеваний [4–6]. Однако молекулярно-генетические аспекты многих профессиональных патологий до сих пор остаются малоизученными.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов генов *IL-6* (rs1800795), *TNF- α* (rs361525), *IL-1 β* (rs16944), *MMP-1* (rs1799750) и *SOD2* (rs4880) с риском развития ВБ и ВСПН.

Материалы и методы. На базе неврологического-профпатологического отделения Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» обследовано 45 пациентов с ВБ и 10 – с ВСПН, этиологическим фактором развития которых явилось воздействие вибрации. Группу контроля составили 76 человек, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации. Все обследованные являлись жителями Республики Башкортостан. После получения письменного информированного согласия на участие в исследовании выполнялся забор венозной крови в вакутейнеры с К₃ЭДТА.

Экстракцию ДНК из образцов крови выполняли с применением набора «Магно-сорб» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотреб-

надзора. Анализ полиморфных вариантов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). При этом использовали специфические олигонуклеотидные праймеры и локус-специфичные меченые олигонуклеотидные ДНК-зонды.

Обработку данных проводили с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistica v.21 и Microsoft Excel. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей исследуемых генов использовали метод χ^2 или точный тест Фишера. Оценку влияния полиморфных вариантов на риск развития заболевания проводили с помощью величины отношения шансов (*OR*) с учетом 95%-ного доверительного интервала (95 % *CI*). Значение *OR* меньше единицы рассматривали как отрицательную ассоциацию заболевания с исследуемым генотипом или аллелем (фактор пониженного риска), при этом *OR* больше единицы – как положительную ассоциацию (фактор повышенного риска). При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1800795 гена *IL-6* для больных ВБ и ВСПН представлены в табл. 1 и 2. При сравнении данных обеих групп пациентов с таковыми контрольной статистически значимых различий не обнаружено. Вместе с тем у больных ВБ наблюдалось повышение частоты генотипа *C/C* больше чем в 2 раза, которое не достигло уровня статистической значимости ($\chi^2 = 3,82$; $p = 0,051$).

Также не было выявлено статистически значимых различий между больными ВБ и контрольной группой ни по частотам генотипов, ни по частотам аллелей полиморфного варианта rs361525 гена *TNF- α* ($p > 0,05$) (табл. 3).

Как видно из данных табл. 4, у пациентов с ВСПН преобладает число носителей аллеля А полиморфного варианта rs361525 гена *TNF- α* (25,0 %), по сравнению с контролем (8,0 %; $\chi^2 = 3,94$; $p = 0,047$). Величина *OR* для аллеля А составила 3,83 (95 % *CI*: 1,19–12,37), что, вероятно, свидетельствует о его рисковом влиянии в отношении предрасположенности к развитию ВСПН.

Аналогичные результаты получены и для аллеля G полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1 β* для группы с ВБ (табл. 5). Так, показано статистически значимое повышение частоты аллеля G у пациентов с ВБ (54,9 %) относительно аналогичных данных контрольной группы (38,4 %; $\chi^2 = 5,16$; $p = 0,027$; *OR* = 1,96; 95 % *CI*: 1,13–3,38). При этом сравнение частот генотипов обнаружило, что в группе больных ВБ генотип G/G встречался статистически значимо чаще ($\chi^2 = 6,06$; $p = 0,015$). Носительство гомозиготного генотипа G/G полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1 β* увеличивает риск развития ВБ более чем в 3 раза (*OR* = 3,25; 95 % *CI*: 1,35–7,86).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1800795 гена *IL-6* у больных ВБ и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВБ		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
C/C	12	28,6	9	12,2	3,82	0,051
C/G	13	30,9	29	39,2	0,47	0,493
G/G	17	40,5	36	48,6	0,43	0,513
C	37	44,1	47	31,8	2,99	0,084
G	47	55,9	101	68,2	2,99	0,084

Примечание: *n* – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, *p* – уровень значимости.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1800795 гена *IL-6* у больных ВСПН и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВСПН		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
C/C	0	0,0	9	12,2	0,39	0,534
C/G	3	30,0	29	39,2	0,05	0,831
G/G	7	70,0	36	48,6	0,87	0,353
C	3	15,0	47	31,8	1,63	0,202
G	17	85,0	101	68,2	1,63	0,202

Примечание: *n* – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, *p* – уровень значимости.

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs361525 гена *TNF- α* у больных ВБ и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВБ		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
GG	39	86,7	63	84,0	0,02	0,896
GA	5	11,1	12	16,0	0,22	0,636
AA	1	2,2	0	0,0	0,07	0,796
G	83	92,2	138	92,0	0,03	0,854
A	7	7,8	12	8,0	0,03	0,854

Примечание: *n* – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, *p* – уровень значимости.

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs361525 гена *TNF- α* у больных ВСПН и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВСПН		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
GG	6	60,0	63	84,0	1,94	0,164
GA	3	30,0	12	16,0	0,42	0,516
AA	1	10,0	0	0,0	1,43	0,233
G	15	75,0	138	92,0	3,94	0,047
A	5	25,0	12	8,0	3,94	0,047

Примечание: *n* – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, *p* – уровень значимости.

Таблица 5

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1 β* у больных ВБ и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВБ		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
A/A	12	29,3	29	39,7	0,83	0,362
A/G	13	31,7	32	43,8	1,15	0,285
G/G	16	39,0	12	16,5	6,06	0,015
A	37	45,1	90	61,6	5,16	0,024
G	45	54,9	56	38,4	5,16	0,024

Примечание: *n* – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, *p* – уровень значимости.

При оценке распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1β* среди больных ВСПН и в группе контроля статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 6).

В табл. 7 и 8 представлены частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1799750 гена *MMP-1* в группах больных ВБ, ВСПН и среди лиц контрольной группы. Установлено отсутствие статистически значимых различий в распределении

частот аллелей и генотипов данного полиморфного варианта в исследуемых группах ($p > 0,05$).

При анализе ассоциации аллелей и генотипов полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* с риском развития ВБ и ВСПН также не было выявлено статистически значимых различий между выборками ($p > 0,05$) (табл. 9, 10).

При сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов по полиморфным вариантам rs361525 гена *TNF-α*, rs16944 гена *IL-1β*, rs1799750 гена

Таблица 6

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1β* у больных ВСПН и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВСПН		Контрольная группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
A/A	3	30,0	29	39,7	0,06	0,806
A/G	4	40,0	32	43,8	0,01	0,913
G/G	3	30,0	12	16,5	0,37	0,544
A	10	50,0	90	61,6	0,57	0,451
G	10	50,0	56	38,4	0,57	0,451

Примечание: n – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, p – уровень значимости.

Таблица 7

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1799750 гена *MMP-1* у больных ВБ и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВБ		Контрольная группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
1G/1G	16	41,03	27	35,5	0,14	0,709
1G/2G	14	35,90	34	44,8	0,50	0,478
2G/2G	9	23,08	15	19,7	0,03	0,862
1G	46	58,97	88	57,9	0,00	0,988
2G	32	41,03	64	42,1	0,00	0,988

Примечание: n – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, p – уровень значимости.

Таблица 8

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1799750 гена *MMP-1* у больных ВСП и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВСПН		Контрольная группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
1G/1G	2	25,0	27	35,5	0,04	0,839
1G/2G	4	50,0	34	44,8	0,01	0,930
2G/2G	2	25,0	15	19,7	0,01	0,913
1G	8	50,0	88	57,9	0,12	0,733
2G	8	50,0	64	42,1	0,12	0,733

Примечание: n – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, p – уровень значимости.

Таблица 9

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* у больных ВБ и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВБ		Контрольная группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
T/T	20	46,5	22	29,7	2,64	0,104
T/C	17	39,5	34	40,0	0,23	0,631
C/C	6	14,0	18	24,3	1,21	0,271
T	57	66,3	78	52,7	3,57	0,059
C	29	33,7	70	47,3	3,57	0,059

Примечание: n – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, p – уровень значимости.

Таблица 10

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs4880 гена *SOD2* у больных ВСПН и в группе контроля

Генотипы и аллели	ВСПН		Контрольная группа		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
T/T	3	30,0	22	29,7	0,12	0,726
T/C	6	60,0	34	46,0	0,25	0,619
C/C	1	10,0	18	24,3	0,38	0,540
T	12	60,0	78	52,7	0,14	0,708
C	8	40,00 %	70	47,3	0,14	0,708

Примечание: *n* – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, *p* – уровень значимости.

Таблица 11

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов исследуемых генов у больных ВБ и ВСПН

Полиморфизм	Генотипы, аллели	ВБ		ВСПН		χ^2	<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
rs1800795 (ген <i>IL-6</i>)	C/C	12	28,6	0	0,0	2,28	0,131
	C/G	13	30,9	3	30,0	0,10	0,747
	G/G	17	40,5	7	70,0	1,77	0,184
	C	37	44,1	3	15,0	4,60	0,032
	G	47	55,9	17	85,0	4,60	0,032
rs361525 (ген <i>TNF-α</i>)	G/G	39	86,7	6	60,0	2,32	0,128
	G/A	5	11,1	3	30,0	1,07	0,301
	A/A	1	2,2	1	10,0	0,06	0,800
	G	83	92,2	15	75,0	3,38	0,066
	A	7	7,8	5	25,0	3,38	0,066
rs16944 (ген <i>IL-1β</i>)	A/A	12	29,3	3	30,0	0,12	0,733
	A/G	13	31,7	4	40,0	0,02	0,902
	G/G	16	39,0	3	30,0	0,03	0,870
	A	37	45,1	10	50,0	0,02	0,888
	G	45	54,9	10	50,0	0,02	0,888
rs1799750 (ген <i>MMP-1</i>)	1G/1G	16	41,0	2	25,0	0,20	0,653
	1G/2G	14	35,9	4	50,0	0,12	0,728
	2G/2G	9	23,1	2	25,0	0,12	0,733
	1G	46	59,0	8	50,0	0,15	0,701
	2G	32	41,0	8	50,0	0,15	0,701
rs4880 (ген <i>SOD2</i>)	T/T	20	46,5	3	30,0	0,35	0,552
	T/C	17	39,5	6	60,0	0,68	0,412
	C/C	6	14,0	1	10,0	0,03	0,853
	T	57	66,3	12	60,0	0,07	0,787
	C	29	33,7	8	40,0	0,07	0,787

Примечание: *n* – количество, χ^2 – критерий хи-квадрат, *p* – уровень значимости.

MMP-1 и rs4880 гена *SOD2* обнаружено отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов с ВБ и ВСПН ($p > 0,05$) (табл. 11). Статистически значимое увеличение частоты аллеля G полиморфного варианта rs1800795 гена *IL-6* было отмечено в группе с заболеванием ВСПН (85,0 %) по сравнению с группой ВБ (55,9 %; $\chi^2 = 4,60$, $p = 0,032$; $OR = 4,46$; 95 % *CI*: 1,22–16,38). Можно предположить, что носительство аллеля G изучаемого полиморфизма повышает риск развития ВСПН.

Обсуждая распределение генотипов изучаемых полиморфных вариантов, необходимо отметить, что в доступной литературе мы не нашли сведений о подобных исследованиях у больных ВБ и ВСПН. Однако мы сравнили полученные результаты с ра-

ботами других авторов, посвященными заболеваниями, которые могут оказывать влияние на проявления ВБ и ВСПН.

Интерлейкин-6 (*IL-6*) – многофункциональный цитокин, который может выступать в качестве медиатора воспаления и регулятора эндокринных и метаболических функций, участвует в регенерации тканей и запускает различные врожденные и адаптивные иммунологические реакции [7]. В промоторной области гена *IL-6* в -174 положении расположен функциональный полиморфизм rs1800795, аллель G которого связан с более высокой продукцией этого цитокина. Было продемонстрировано, что данный полиморфный вариант влияет на транскрипцию и секрецию *IL-6*, и эти изменения считаются важными факторами риска заболеваний чело-

века [8, 9]. Метаанализ предоставил убедительные доказательства связи между полиморфизмом rs1800795 гена *IL-6* и риском множественных заболеваний. Так, ген *IL-6* может быть полезным прогностическим биомаркером при ишемической болезни сердца, воспалительных заболеваниях, ишемическом инсульте и ревматоидном артрите [10]. Исследования также показали, что полиморфизм rs1800795 гена *IL-6* ассоциирован с предрасположенностью к хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [11], что согласуется с полученными нами данными.

Ген фактора некроза опухоли альфа (*TNF- α*) расположен в главном комплексе гистосовместимости и кодирует белок *TNF- α* , который является важным воспалительным и иммуномодулирующим цитокином. Исследования показали, что уровни *TNF- α* повышены в синовиальной жидкости, синовиальной мембране, субхондральной кости и хряще [12]. К одному из наиболее изученных полиморфных вариантов гена *TNF- α* относится rs361525, который участвует в регуляции продукции цитокинов. Данный полиморфизм может влиять на транскрипцию гена *TNF- α* , а повышенный уровень *TNF- α* может способствовать росту риска развития многих заболеваний [13]. Сообщалось, что уровень *TNF- α* в сыворотке коррелирует с впервые возникшим сердечно-сосудистым заболеванием, а также является маркером повторных коронарных событий после перенесенного инфаркта миокарда [14, 15]. У представителей китайской популяции Хань минорный аллель А полиморфного варианта rs361525 защищает от развития анкилозирующего спондилита [16]. В другой работе обнаружена связь данного полиморфизма с риском развития псориатического артрита [17]. По результатам наших исследований, носительство аллеля А полиморфного варианта rs361525 гена *TNF- α* значимо в плане генетической предрасположенности к ВСПН.

Известно, что цитокины семейства интерлейкина-1 (*IL-1*) участвуют в воспалении и иммунной регуляции и играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете. Недавние исследования показали, что *IL-1* может напрямую влиять на костный гомеостаз, а нарушение регуляции *IL-1* связано с заболеваниями костей [18]. Цитокин *IL-1 β* , кодируемый геном *IL-1 β* , в основном секретируется стимулированными макрофагами и моноцитами и в меньшей степени некоторыми другими типами клеток, включая нейтрофилы, лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. Помимо иммунных клеток, клетки межпозвоночного диска сами могут секретировать *IL-1 β* . Показано, что один из наиболее распространенных полиморфизмов гена *IL-1 β* (rs16944) ассоциирован с заболеваниями поясничных дисков [19]. При этом данный полиморфизм может способствовать повышенной восприимчивости к хроническому остеомиелиту конечностей в китайской популяции Хань [20]. Проведенный ме-

таанализ продемонстрировал связь полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1 β* с увеличенным риском развития ревматоидного артрита у представителей европеоидной расы [21]. Полученные нами результаты об ассоциации полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1 β* с ВБ в целом не противоречат опубликованным данным.

Металлопротеиназа-1 (ММР-1) является наиболее широко экспрессируемым протеолитическим ферментом семейства матриксных металлопротеиназ, играет ключевую роль в деградации и разрушении суставного хряща и кости. ММР-1 экспрессируется в различных клетках, таких как хондроциты, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, а также опухолевые клетки. При патологических состояниях уровень ММР-1 значительно возрастает, вызывая разрушение соединительной ткани [22]. Сверхэкспрессия ММР-1 в хондроцитах усиливает деградацию хрящевого коллагена и протеогликана, что приводит к патологическому повреждению хряща при остеоартрите [23]. В промоторной области гена *MMP-1* обнаружен однонуклеотидный полиморфизм rs1799750, который может приводить к повышенной транскрипционной активности гена [24]. В литературе есть данные о наличии связи данного полиморфизма с развитием остеоартрита [25, 26], системного склероза [27], ишемической болезни сердца [28], с усилением болей в пояснице, ишиасом и инвалидностью при грыже диска поясничного отдела [29]. Тем не менее мы не выявили ассоциаций данного полиморфного варианта с ВБ и ВСПН.

Супероксиддисмутаза-2 (*SOD2*) представляет собой тетрамерный фермент, содержащий марганец в своем активном центре. Он является основной системой антиоксидантной защиты организма, активируемой активными формами кислорода, распределяется в митохондриях, пероксисомах и цитоплазме [30]. Ген *SOD2* имеет сайты связывания для различных факторов транскрипции, которые действуют как лиганды для активации транскрипции и участвуют в системе защиты клеток от агентов, вызывающих окислительный стресс [31]. Экспрессию гена *SOD2* индуцируют различные цитокины, факторы роста, активные формы кислорода, липополисахариды и тяжелые металлы. В последнее время появляется все больше данных о том, что окислительный стресс играет решающую роль в развитии остеоартрита, а высокие уровни активных форм кислорода могут привести к усилению перекисного окисления липидов, повреждению мтДНК и активации сигнальных путей [32]. Все эти изменения могут способствовать деградации хряща и вызывать расщепление коллагена и гиалуронана [33]. Несколько однонуклеотидных полиморфизмов были идентифицированы в гене *SOD2*, включая функциональный полиморфизм rs4880. Исследования показали, что полиморфный вариант rs4880 гена *SOD2* связан с повышенным риском развития кардиомио-

патии, инсульта и ишемической болезни сердца [34–36]. Однако аналогичных результатов при анализе распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфизма у пациентов с ВБ и ВСПН мы не получили.

Выводы. Результаты проведенного обследования пациентов с ВБ и ВСПН позволили установить, что полиморфный вариант rs361525 гена *TNF-α* ассоциирован с повышенным риском развития ВСПН, при этом носители гомозиготного генотипа G/G полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1β* имеют высокий прогностический риск развития ВБ. Полиморфные варианты генов *IL-1β* и *TNF-α* могут рассматриваться в качестве вероятных молекулярно-генетических предикторов ВБ и ВСПН, однако небольшой размер выборки больных определяет необходимость дополнительных исследований. По-

лученные результаты исследования могут быть положены в основу разработки скрининговых программ по выявлению лиц с повышенным риском развития ВБ и ВСПН. Сведения об ассоциации полиморфных вариантов генов с заболеваниями могут быть учтены при проведении профилактических мероприятий.

Финансирование. 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» п. 2.2.9.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Профессиональные заболевания от воздействия физических факторов в Республике Башкортостан / Э.Р. Шайхлисламова, Э.Т. Валеева, А.Д. Волгарева, Н.С. Кондрова, Р.Р. Галимова, Л.М. Масыгутова // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 4 (16). – С. 63–69.
2. Профессиональные полинейропатии: дифференциальный диагноз, экспертиза профессиональной пригодности, медицинская реабилитация и методы физиотерапевтического воздействия / С.А. Бабанов, Р.А. Бараева, Д.С. Будаш, Д.Г. Богуславский // Физиотерапевт. – 2018. – № 4. – С. 37–49.
3. Бабанов С.А. Синдром полинейропатии при вибрационной болезни от воздействия общей вибрации: оценка и прогнозирование (место электронейромиографии) // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. – 2020. – № 10. – С. 63–71. DOI: 10.33920/pro-4-2010-08
4. Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Ретроспектива молекулярно-генетических исследований производственно обусловленной патологии // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 5–11. DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-5-11
5. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, № 4. – С. 14–28. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28
6. Исследование генов глутатион-S-трансфераз (GST) T1 и M1 у работников алюминиевой промышленности с коморбидной кардиоваскулярной патологией / Т.К. Ядыкина, О.Ю. Коротенко, Е.А. Семенова, М.С. Бугаева, А.Г. Жукова // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – Т. 63, № 8. – С. 519–527. DOI: 10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527
7. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
8. Gene polymorphisms and expression levels of interleukin-6 and interleukin-10 in lumbar disc disease: a meta-analysis and immunohistochemical study / Y. Guan, S. Wang, J. Wang, D. Meng, H. Wu, Q. Wei, H. Jiang // J. Orthop. Surg. Res. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 54. DOI: 10.1186/s13018-020-01588-8
9. Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine (Review) / M. Trovato, S. Sciacchitano, A. Facciolà, A. Valenti, G. Visalli, A. Di Pietro // Int. J. Mol. Med. – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. 107. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4940
10. Harun-Or-Roshid, Mollah N.H., Jesmin. A comprehensive meta-analysis comprising 149 case-control studies to investigate the association between IL-6 gene rs1800795 polymorphism and multiple disease risk // Gene. – 2023. – Vol. 861. – P. 147234. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147234
11. Cytokine Gene Polymorphisms in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy / I. Bozovic, V. Perovic, I. Basta, S. Peric, Z. Stevic, D. Popadic, I. Vukovic, A. Stojanov, E. Milosevic // Cells. – 2023. – Vol. 12, № 16. – P. 2033. DOI: 10.3390/cells12162033
12. Bayley J.-P., Ottenhoff T.H.M., Verweij C.L. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? // Genes Immun. – 2004. – Vol. 5, № 5. – P. 315–329. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055
13. Functional study of TNF-α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis / A. Mekinian, R. Tamouza, S. Pavy, N. Gestermann, M. Ittah, X. Mariette, C. Miceli-Richard // Eur. Cytokine Netw. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 88–102. DOI: 10.1684/ecn.2011.0285
14. Genetic polymorphisms in cytokine and adhesion molecule genes in coronary artery disease / J. Auer, T. Weber, R. Berent, E. Lassnig, G. Lamm, B. Eber // Am. J. Pharmacogenomics. – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 317–328. DOI: 10.2165/00129785-200303050-00003
15. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece / A. Manginas, A. Tsiavou, A. Chaidaroglou, G. Giamouzis, D. Degiannis, D. Panagiotakos, D.V. Cokkinos // Coron. Artery Dis. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 575–582. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32831286e8
16. The Associations of rs1799724 and rs361525 With the Risk of Ankylosing Spondylitis Are Dependent on HLA-B27 Status in a Chinese Han Population / N. Sheng, Y. Gao, H. Li, W. Wang, L. Geng, B. Zhang, Q. Huang, X. Wang, L. Sun [et al.] // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 852326. DOI: 10.3389/fimmu.2022.852326

17. Association of TNF, IL12, and IL23 gene polymorphisms and psoriatic arthritis: meta-analysis / M.A.R. Loures, H.V. Alves, A.G. de Moraes, T. da Silva Santos, F.F. Lara, J.S.F. Neves, L.C. Macedo, J.J.V. Teixeira [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 303–313. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1564039
18. Critical role for inflammasome-independent IL-1 β production in osteomyelitis / J.R. Lukens, J.M. Gross, C. Calabrese, Y. Iwakura, M. Lamkanfi, P. Vogel, T.-D. Kanneganti // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111, № 3. – P. 1066–1071. DOI: 10.1073/pnas.1318688111
19. Association of single nucleotide polymorphisms of IL-1b with lumbar disc disease / W. Ye, R.-F. Ma, P.-Q. Su, D.-S. Huang, S.-L. Liu, W.-J. Chen, X.-G. Wang // *Yi Chuan.* – 2007. – Vol. 29, № 8. – P. 923–928. DOI: 10.1360/yc-007-0923
20. Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism rs16944 May Associate with Increased Susceptibility to Extremity Chronic Osteomyelitis in Chinese Han Population / Z.-L. Yao, Q.-R. Lin, Y.-J. Hu, Y.-L. Hou, Y.-F. Ma, B. Yu, N. Jiang // *Biomed Res. Int.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 7483537. DOI: 10.1155/2019/7483537
21. Interleukin-1 promoter region polymorphism role in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of IL-1B-511A/G variant reveals association with rheumatoid arthritis / P. Harrison, J.J. Pointon, K. Chapman, A. Roddam, B.P. Wordsworth // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47, № 12. – P. 1768–1770. DOI: 10.1093/rheumatology/ken374
22. Vincenti M.P., Brinckerhoff C.E. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 157–164. DOI: 10.1186/ar401
23. Subchondral cyst development and MMP-1 expression during progression of osteoarthritis: an immunohistochemical study / A. Kaspiris, L. Khaldi, T.B. Grivas, E. Vasiliadis, I. Kouvaras, S. Dagkas, E. Chronopoulos, E. Papadimitriou // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2013. – Vol. 99, № 5. – P. 523–529. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.03.019
24. Sundar S.S., Jayesh S.R., Hussain S. Association of matrix metalloproteinase 1 gene promoter mutation and residual ridge resorption in edentulous patients of South Indian origin // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2015. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. S652–S655. DOI: 10.4103/0975-7406.163591
25. Association between polymorphism of MMP-1 promoter and the susceptibility to anterior disc displacement and temporomandibular joint osteoarthritis / S. Luo, M. Deng, X. Long, J. Li, L. Xu, W. Fang // *Arch. Oral Biol.* – 2015. – Vol. 60, № 11. – P. 1675–1680. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.08.001
26. The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk / R. Geng, Y. Xu, W. Hu, H. Zhao // *Biosci. Rep.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. BSR20181257. DOI: 10.1042/BSR20181257
27. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and susceptibility to systemic sclerosis / T.F. Rech, S.B.C. Moraes, M. Bredemeier, J. de Paoli, J.C.T. Brenol, R.M. Xavier, J.A.B. Chies, D. Simon // *Genet. Mol. Res.* – 2016. – Vol. 15, № 4. DOI: 10.4238/gmr15049077
28. Association of MMP-1 (rs1799750) -1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058) -1612 6A/6A Genotypes With Coronary Artery Disease Risk Among Iranian Turks / A. Ghaffarzadeh, M. Bagheri, K. Khadem-Vatani, I. Abdi Rad // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 420–425. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000727
29. The MMP1 rs1799750 2G allele is associated with increased low back pain, sciatica, and disability after lumbar disk herniation / L.M. Jacobsen, E.I. Schistad, A. Storesund, L.M. Pedersen, A. Espeland, L.J. Rygh, C. Røe, J. Gjerstad // *Clin. J. Pain.* – 2013. – Vol. 29, № 11. – P. 967–971. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31827df7fd
30. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy / F. Hecht, C.F. Pessoa, L.B. Gentile, D. Rosenthal, D.P. Carvalho, R.S. Fortunato // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 4281–4291. DOI: 10.1007/s13277-016-4873-9
31. *SOD2*, a Potential Transcriptional Target Underpinning CD44-Promoted Breast Cancer Progression / N. Alateyah, I. Gupta, R.S. Rusyniak, A. Ouhitit // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 811. DOI: 10.3390/molecules27030811
32. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis is associated with down-regulation of superoxide dismutase 2 / C. Gavriilidis, S. Miwa, T. von Zglinicki, R.W. Taylor, D.A. Young // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65, № 2. – P. 378–387. DOI: 10.1002/art.37782
33. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1 / R.F. Loeser, C.S. Carlson, M. Del Carlo, A. Cole // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 9. – P. 2349–2357. DOI: 10.1002/art.10496
34. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis / L. Valenti, D. Conte, A. Piperno, P. Dongiovanni, A.L. Fracanzani, M. Fraquelli, A. Vergani, C. Gianni [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 41, № 12. – P. 946–950. DOI: 10.1136/jmg.2004.019588
35. MnSOD and GPx1 polymorphism relationship with coronary heart disease risk and severity / Y. Souiden, H. Mallouli, S. Meskhi, Y. Chaabouni, A. Rebai, F. Chéour, K. Mahdouani // *Biol. Res.* – 2016. – Vol. 49. – P. 22. DOI: 10.1186/s40659-016-0083-6
36. Single-Nucleotide Polymorphisms in Oxidative Stress-Related Genes and the Risk of a Stroke in a Polish Population—A Preliminary Study / E. Synowicz, P. Wigner, N. Cichon, C. Watala, P. Czarny, J. Saluk-Bijak, E. Miller, T. Sliwinski [et al.] // *Brain Sci.* – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 391. DOI: 10.3390/brainsci11030391

Прогнозирование риска развития вибрационной болезни и вегетативно-сенсорной полинейропатии при вибрационном воздействии с использованием анализа полиморфизма кандидатных генов / Г.Ф. Мухаммадиева, Э.Р. Шайхлисламова, Д.Д. Каримов, Д.О. Каримов, Э.Ф. Репина, Т.Г. Якупова, Э.Р. Кудояров // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 2. – С. 111–121. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.10

UDC 613.644: 575.174.015.3
DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.10.eng



Research article

PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING VIBRATION DISEASE AND VEGETATIVE-SENSORY POLYNEUROPATHY UNDER VIBRATION EXPOSURE USING ANALYSIS OF CANDIDATE GENE POLYMORPHISM

**G.F. Mukhammadiyeva¹, E.R. Shaikhislamova^{1,2}, D.D. Karimov¹,
D.O. Karimov¹, E.F. Repina¹, T.G. Yakupova¹, E.R. Kudoyarov¹**

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, 3 Lenina St., Ufa, 450008, Russian Federation

In this study, we investigated the association of IL-6 (rs1800795), TNF- α (rs361525), IL-1 β (rs16944), MMP-1 (rs1799750) and SOD2 (rs4880) gene polymorphisms with the risk of developing vibration disease (VD) and autonomic sensory polyneuropathy (ASPEN).

We examined 45 patients with VB, 10 patients with ASPN and 76 people who were not exposed to vibration in their professional activities. Polymorphic gene variants were determined using a real-time polymerase chain reaction.

The polymorphic variant rs16944 of the IL-1 β gene was established to carry both the G allele ($p = 0.027$) and the homozygous G/G genotype ($p = 0.015$) with elevated frequency in the group of patients with VD relative to the control group. Allele A of the rs361525 polymorphic variant of the TNF- α gene was more common in patients with ASPN as compared to controls, ($p = 0.047$). Statistically significant differences in polymorphic variants rs1800795 of the IL-6 gene, rs1799750 of the MMP-1 gene and rs4880 of the SOD2 gene were not found in both groups of patients as compared to the control group. However, when comparing groups of patients with each other, we established that the G allele of the polymorphic variant rs1800795 of the IL-6 gene was more often recorded in patients with ASPN ($p = 0.032$).

The results obtained by examining the patients with VD and ASPN made it possible to establish that the rs361525 polymorphic variant of the TNF- α gene is associated with an elevated risk of developing ASPN, while carriers of the homozygous genotype G/G of the rs16944 polymorphic variant of the IL-1 β gene have a high prognostic risk of developing VD. Polymorphic variants of the IL-1 β and TNF- α genes can be considered probable molecular genetic predictors of VD and ASPN.

Keywords: vibration disease, autonomic-sensory polyneuropathy, gene polymorphism, IL-6, TNF- α , IL-1 β , MMP-1, SOD2, risk.

© Mukhammadiyeva G.F., Shaikhislamova E.R., Karimov D.D., Karimov D.O., Repina E.F., Yakupova T.G., Kudoyarov E.R., 2024

Guzel F. Mukhammadiyeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ufniimt@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

Elmira R. Shaikhislamova – Candidate of Medical Sciences, director; Associate Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of Institute of Additional Professional Education (e-mail: fbun@uniimtech.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-7703>).

Denis D. Karimov – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: lich-tsar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>).

Denis O. Karimov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: karimovdo@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

Elvira F. Repina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: e.f.repina@bk.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>).

Tatyana G. Yakupova – Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>).

Eldar R. Kudoyarov – Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

References

1. Shaikhislamova E.R., Valeeva E.T., Volgareva A.D., Kondrova N.S., Galimova R.R., Masyagutova L.M. Occupational diseases caused by physical factors in the Republic of Bashkortostan. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2018, no. 4 (16), pp. 63–69 (in Russian).
2. Babanov S.A., Baraeva R.A., Budash D.S., Boguslavsky D.G. Professional polyneuropathies: differential diagnosis, expertise of professional suitability, medical rehabilitation and methods of physiotherapeutic exposure. *Fizioterapevt*, 2018, no. 4, pp. 37–49 (in Russian).
3. Babanov S.A. Polyneuropathy syndrome in vibration disease from exposure to general vibration: assessment and prediction (place of electroneuromyography). *Okhrana truda i tekhnika bezopasnosti na promyshlennykh predpriyatiyakh*, 2020, no. 10, pp. 63–71. DOI: 10.33920/pro-4-2010-08 (in Russian).
4. Zhukova A.G., Gorokhova L.G. A retrospective in molecular and genetic studies of production-related pathology. *Meditsina v Kuzbasse*, 2020, vol. 20, no. 3, pp. 5–11. DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-5-11 (in Russian).
5. Baranov V.S. Genomics and predictive medicine. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*, 2021, vol. 36, no. 4, pp. 14–28. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28 (in Russian).
6. Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Semenova E.A., Bugaeva M.S., Zhukova A.G. Study of Glutathione-S-transferase (GST) T1 and M1 genes in aluminum industry workers with comorbid cardiovascular pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2023, vol. 63, no. 8, pp. 519–527. DOI: 10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527 (in Russian).
7. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014, vol. 6, no. 10, pp. a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
8. Guan Y., Wang J., Meng D., Wu H., Wei Q., Jiang H. 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, vol. 15, no. 1, pp. 54. DOI: 10.1186/s13018-020-01588-8
9. Trovato M., Sciacchitano S., Facciola A., Valenti A., Visalli G., Di Pietro A. Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine (Review). *Int. J. Mol. Med.*, 2021, vol. 47, no. 6, pp. 107. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4940
10. Harun-Or-Roshid, Mollah N.H., Jesmin. A comprehensive meta-analysis comprising 149 case-control studies to investigate the association between IL-6 gene rs1800795 polymorphism and multiple disease risk. *Gene*, 2023, vol. 861, pp. 147234. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147234
11. Bozovic I., Perovic V., Basta I., Peric S., Stevic Z., Popadic D., Vukovic I., Stojanov A., Milosevic E. Cytokine Gene Polymorphisms in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Cells*, 2023, vol. 12, no. 16, pp. 2033. DOI: 10.3390/cells12162033
12. Bayley J.-P., Ottenhoff T.H.M., Verweij C.L. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun.*, 2004, vol. 5, no. 5, pp. 315–329. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055
13. Mekinian A., Tamouza R., Pavy S., Gestermann N., Ittah M., Mariette X., Miceli-Richard C. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Netw.*, 2011, vol. 22, no. 2, pp. 88–102. DOI: 10.1684/ecn.2011.0285
14. Auer J., Weber T., Berent R., Lassnig E., Lamm G., Eber B. Genetic polymorphisms in cytokine and adhesion molecule genes in coronary artery disease. *Am. J. Pharmacogenomics*, 2003, vol. 3, no. 5, pp. 317–328. DOI: 10.2165/00129785-200303050-00003
15. Manginas A., Tsiavou A., Chaidaroglou A., Giamouzis G., Degiannis D., Panagiotakos D., Cokkinos D.V. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. *Coron. Artery Dis.*, 2008, vol. 19, no. 8, pp. 575–582. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32831286e8
16. Sheng N., Gao Y., Li H., Wang W., Geng L., Zhang B., Huang Q., Wang X., Sun L. The Associations of rs1799724 and rs361525 With the Risk of Ankylosing Spondylitis Are Dependent on HLA-B*27 Status in a Chinese Han Population. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, pp. 852326. DOI: 10.3389/fimmu.2022.852326
17. Loures M.A.R., Alves H.V., de Moraes A.G., da Silva Santos T., Lara F.F., Neves J.S.F., Macedo L.C., Teixeira J.J.V. [et al.]. Association of TNF, IL12, and IL23 gene polymorphisms and psoriatic arthritis: meta-analysis. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2019, vol. 15, no. 3, pp. 303–313. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1564039
18. Lukens J.R., Gross J.M., Calabrese C., Iwakura Y., Lamkanfi M., Vogel P., Kanneganti T.-D. Critical role for inflammasome-independent IL-1 β production in osteomyelitis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, no. 3, pp. 1066–1071. DOI: 10.1073/pnas.1318688111
19. Ye W., Ma R.-F., Su P.-Q., Huang D.-S., Liu S.-L., Chen W.-J., Wang X.-G. [Association of single nucleotide polymorphisms of IL-1 β with lumbar disc disease]. *Yi Chuan*, 2007, vol. 29, no. 8, pp. 923–928. DOI: 10.1360/yc-007-0923 (in Chinese).
20. Yao Z.-L., Lin Q.-R., Hu Y.-J., Hou Y.-L., Ma Y.-F., Yu B., Jiang N. Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism rs16944 May Associate with Increased Susceptibility to Extremity Chronic Osteomyelitis in Chinese Han Population. *Biomed Res. Int.*, 2019, vol. 2019, pp. 7483537. DOI: 10.1155/2019/7483537
21. Harrison P., Pointon J.J., Chapman K., Roddam A., Wordsworth B.P. Interleukin-1 promoter region polymorphism role in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of IL-1B-511A/G variant reveals association with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, vol. 47, no. 12, pp. 1768–1770. DOI: 10.1093/rheumatology/ken374
22. Vincenti M.P., Brinckerhoff C.E. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res.*, 2002, vol. 4, no. 3, pp. 157–164. DOI: 10.1186/ar401
23. Kaspiris A., Khaldi L., Grivas T.B., Vasiliadis E., Kouvaras I., Dagkas S., Chronopoulos E., Papadimitriou E. Subchondral cyst development and MMP-1 expression during progression of osteoarthritis: an immunohistochemical study. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 2013, vol. 99, no. 5, pp. 523–529. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.03.019

24. Sundar S.S., Jayesh S.R., Hussain S. Association of matrix metalloproteinase 1 gene promoter mutation and residual ridge resorption in edentulous patients of South Indian origin. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 2015, vol. 7, suppl. 2, pp. S652–S655. DOI: 10.4103/0975-7406.163591
25. Luo S., Deng M., Long X., Li J., Xu L., Fang W. Association between polymorphism of MMP-1 promoter and the susceptibility to anterior disc displacement and temporomandibular joint osteoarthritis. *Arch. Oral Biol.*, 2015, vol. 60, no. 11, pp. 1675–1680. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.08.001
26. Geng R., Xu Y., Hu W., Zhao H. The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk. *Biosci. Rep.*, 2018, vol. 38, no. 5, pp. BSR20181257. DOI: 10.1042/BSR20181257
27. Rech T.F., Moraes S.B.C., Bredemeier M., de Paoli J., Brenol J.C.T., Xavier R.M., Chies J.A.B., Simon D. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and susceptibility to systemic sclerosis. *Genet. Mol. Res.*, 2016, vol. 15, no. 4. DOI: 10.4238/gmr15049077
28. Ghaffarzadeh A., Bagheri M., Khadem-Vatani K., Abdi Rad I. Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A Genotypes With Coronary Artery Disease Risk Among Iranian Turks. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2019, vol. 74, no. 5, pp. 420–425. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000727
29. Jacobsen L.M., Schistad E.I., Storesund A., Pedersen L.M., Espeland A., Rygh L.J., Røe C., Gjerstad J. The MMP1 rs1799750 2G allele is associated with increased low back pain, sciatica, and disability after lumbar disk herniation. *Clin. J. Pain*, 2013, vol. 29, no. 11, pp. 967–971. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31827df7fd
30. Hecht F., Pessoa C.F., Gentile L.B., Rosenthal D., Carvalho D.P., Fortunato R.S. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumour Biol.*, 2016, vol. 37, no. 4, pp. 4281–4291. DOI: 10.1007/s13277-016-4873-9
31. Alateyah N., Gupta I., Rusyniak R.S., Ouhtit A. *SOD2*, a Potential Transcriptional Target Underpinning CD44-Promoted Breast Cancer Progression. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 3, pp. 811. DOI: 10.3390/molecules27030811
32. Gavriilidis C., Miwa S., von Zglinicki T., Taylor R.W., Young D.A. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis is associated with down-regulation of superoxide dismutase 2. *Arthritis Rheum.*, 2013, vol. 65, no. 2, pp. 378–387. DOI: 10.1002/art.37782
33. Loeser R.F., Carlson C.S., Del Carlo M., Cole A. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum.*, 2002, vol. 46, no. 9, pp. 2349–2357. DOI: 10.1002/art.10496
34. Valenti L., Conte D., Piperno A., Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Fraquelli M., Vergani A., Gianni C. [et al.]. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis. *J. Med. Genet.*, 2004, vol. 41, no. 12, pp. 946–950. DOI: 10.1136/jmg.2004.019588
35. Souiden Y., Mallouli H., Meskhi S., Chaabouni Y., Rebai A., Chéour F., Mahdouani K. MnSOD and GPx1 polymorphism relationship with coronary heart disease risk and severity. *Biol. Res.*, 2016, vol. 49, pp. 22. DOI: 10.1186/s40659-016-0083-6
36. Synowiec E., Wigner P., Cichon N., Watala C., Czarny P., Saluk-Bijak J., Miller E., Sliwinski T. [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, vol. 11, no. 3, pp. 391. DOI: 10.3390/brainsci11030391

Mukhammadiyah G.F., Shaikhislamova E.R., Karimov D.D., Karimov D.O., Repina E.F., Yakupova T.G., Kudoyarov E.R. Predicting the risk of developing vibration disease and vegetative-sensory polyneuropathy under vibration exposure using analysis of candidate gene polymorphism. Health Risk Analysis, 2024, no. 2, pp. 109–116. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.10.eng

Получена: 12.03.2024

Одобрена: 07.05.2024

Принята к публикации: 20.06.2024