

EDN: <https://elibrary.ru/szwlch>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-1-50-56>

УДК 577:575:616.1(470.54)

© Коллектив авторов, 2024

Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Амромина А.М., Полянина Д.Д., Газимова В.Г., Шастин А.С., Астахова С.Г., Сутункова М.П., Гурвич В.Б.

Взаимосвязь полиморфизмов генов *SOD2*, *NOS3* и *SIRT1* с гипертонической болезнью у работников конвертерного цеха предприятия чёрной металлургии

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, г. Екатеринбург, 620014

Работники, занятые на предприятиях чёрной металлургии, подвергаются воздействию различных прооксидантов, которые приводят к повышенному образованию свободных радикалов, подавлению антиоксидантной системы, инициации окислительного стресса и развитию болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением. В связи с этим, определение полиморфизмов генов, кодирующих ферменты, которые связаны с образованием и нейтрализацией свободных радикалов, является важной задачей персонализированной медицины.

Цель исследования — изучение связи полиморфизмов *rs4880* (*SOD2*), *rs1799983* (*NOS3*) и *rs7069102* (*SIRT1*) с гипертонической болезнью у работников конвертерного цеха.

Для проведения исследования были использованы данные периодического медицинского осмотра мужчин в возрасте от 30 до 59 лет, среди которых 116 работников конвертерного цеха и 169 — из административно-управленческого персонала (группа сравнения). В последующем каждая из групп была разделена по принципу наличия или отсутствия диагноза «гипертензивная болезнь сердца» (I11 по МКБ-10), установленного или подтверждённого в ходе периодического медицинского осмотра. Выделение ДНК осуществлялось из периферической крови набором «Lumipure для выделения геномной ДНК из цельной крови и буккального эпителия» (Lumiprobe, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Генотипирование проводили с использованием системы ПЦР с оптической детекцией в реальном времени *QuantStudio 3* (ThermoFisher, США) и готовых коммерческих наборов «SNP-Скрин» (Синтол, Россия). Отношение шансов развития гипертонической болезни у персонала конвертерного цеха было увеличено у носителей мутантных генотипов гена *SOD2* (TT). Также значения показателей артериального давления, уровня общего холестерина и глюкозы были выше у носителей мутантного генотипа TT гена *SOD2* в сравнении с CC/CT, но только в группе работников конвертерного цеха с гипертонией. Кроме того, в группе сравнения с гипертонией достоверно различались систолическое и диастолическое артериальное давление, значение которых были выше у носителей мутантного генотипа GG гена *SIRT1*.

Предположительно, избыток супероксид-аниона при генотипе TT гена *SOD2* вместе с воздействием вредных факторов производственной среды может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у работников конвертерного цеха.

Этика. Проведение исследования одобрено в соответствии с протоколом № 1 от 26.02.2021 г. и заключением Локального этического комитета Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора.

Ключевые слова: *SOD2*; *NOS3*; *SIRT1*; работники промышленных предприятий; вредные факторы; сердечно-сосудистые заболевания; чёрная металлургия

Для цитирования: Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Амромина А.М., Полянина Д.Д., Газимова В.Г., Шастин А.С., Астахова С.Г., Сутункова М.П., Гурвич В.Б. Взаимосвязь полиморфизмов генов *SOD2*, *NOS3* и *SIRT1* с гипертонической болезнью у работников конвертерного цеха предприятия чёрной металлургии. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(1): 50–56. <https://elibrary.ru/szwlch> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-1-50-56>

Для корреспонденции: Берёза Иван Андреевич, науч. сотр. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. E-mail: ivan11011994@gmail.com

Участие авторов:

Берёза И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Шаихова Д.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Амромина А.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Полянина Д.Д. — сбор и обработка данных;

Газимова В.Г. — сбор и обработка данных, редактирование;

Шастин А.С. — сбор и обработка данных, редактирование;

Астахова С.Г. — сбор и обработка данных, редактирование;

Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Гурвич В.Б. — концепция и дизайн исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 11.12.2023 / Дата принятия к печати: 17.01.2024 / Дата публикации: 12.02.2024

Ivan A. Bereza, Daria R. Shaikhova, Anna M. Amromina, Daria D. Polyanina, Venera G. Gazimova, Aleksandr S. Shastin, Svetlana G. Astakhova, Marina P. Sutunkova, Vladimir B. Gurvich

The relationship of polymorphisms of the *SOD2*, *NOS3* and *SIRT1* genes with hypertension in employees of the converter workshop of the ferrous metallurgy enterprise

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30, Popova St., Yekaterinburg, 620014

Workers employed in ferrous metallurgy enterprises are affected by various oxidants, which lead to increased formation of free radicals, suppression of the antioxidant system, initiation of oxidative stress and the development of diseases characterized

by high blood pressure. In this regard, the identification of polymorphisms of genes encoding enzymes that are associated with the formation and neutralization of free radicals is an important task of personalized medicine.

The study aims to explore the relationship of polymorphisms *rs4880* (*SOD2*), *rs1799983* (*NOS3*) and *rs7069102* (*SIRT1*) with hypertension in workers of the converter workshop.

To conduct the research the authors used data from periodic medical examinations of men aged 30 to 59 years, including 116 employees of the converter shop and 169 representatives of administrative and managerial personnel (comparison group). Subsequently, we divided each group according to the principle of the presence or absence of a diagnosis of "hypertensive heart disease" (I11 according to ICD-10), established or confirmed during a periodic medical examination. DNA was isolated from peripheral blood using the Lumiere kit for the isolation of genomic DNA from whole blood and literal epithelium (Lumiprobe, Russia) in accordance with the manufacturer's instructions. The scientists performed genotyping using the optical PCR system with real-time optical detection QuantStudio 3 (Thermo Fisher, USA) and ready-made commercial sets "SNP-Screen" (Syntol, Russia).

The ratio of the chances of developing hypertension in the personnel of the converter shop was increased in carriers of mutant genotypes of the *SOD2* (*TT*) gene. Also, the values of blood pressure, total cholesterol and glucose levels were higher in carriers of the mutant *TT* genotype of the *SOD2* gene compared with *CC/CT*, but only in the group of converter shop workers with hypertension. In addition, in the comparison group with hypertension, systolic and diastolic blood pressure significantly differed, the values of which were higher in carriers of the mutant *GG* genotype of the *SIRT1* gene.

Presumably, an excess of superoxide anion in the *TT* genotype of the *SOD2* gene, together with exposure to harmful environmental factors, may contribute to the development of cardiovascular diseases in workers of the converter workshop.

Ethics. The study was approved in accordance with Protocol No. 1 dated 02/26/2021 and the conclusion of the Local Ethics Committee of the Federal Budgetary Institution of Science "Yekaterinburg Medical Scientific Center for the Prevention and Health Protection of Industrial Workers" of Rospotrebnadzor.

Keywords: *SOD2*; *NOS3*; *SIRT1*; industrial workers; harmful factors; cardiovascular diseases; ferrous metallurgy

For citation: Bereza I.A., Shaikhova D.R., Amromina A.M., Polyanina D.D., Gazimova V.G., Shastin A.S., Astakhova S.G., Sutunkova M.P., Gurvich V.B. The relationship of polymorphisms of the *SOD2*, *NOS3* and *SIRT1* genes with hypertension in employees of the converter workshop of the ferrous metallurgy enterprise. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(1): 50–56. <https://elibrary.ru/szwlvch> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-1-50-56> (in Russian)

For correspondence: Ivan A. Bereza, the research associate of Molecular Biology and Electron Microscopy Department at the Federal State Budgetary Institution of Scientific Research of Rospotrebnadzor. E-mail: ivan11011994@gmail.com

Author IDs: Bereza I.A. <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>

Shaikhova D.R. <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>

Amromina A.M. <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>

Polianina D.D. <https://orcid.org/0009-0007-5046-0207>

Gazimova V.G. <https://orcid.org/0000-0003-3591-3726>

Shastin A.S. <https://orcid.org/0000-0001-8363-5498>

Astakhova S.G. <https://orcid.org/0000-0002-6027-704X>

Sutunkova M.P. <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Gurvich V.B. <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>

Contribution:

Bereza I.A. — research concept and design, data collection and processing, writing the text, the editing;

Shaikhova D.R. — research concept and design, data collection and processing, writing the text, the editing;

Amromina A.M. — research concept and design, data collection and processing, writing the text, the editing;

Polyanina D.D. — data collection and processing;

Gazimova V.G. — data collection and processing, the editing;

Shastin A.S. — data collection and processing, the editing;

Astakhova S.G. — data collection and processing, the editing;

Sutunkova M.P. — research concept and design, the editing;

Gurvich V.B. — research concept and design.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 11.12.2023 / Accepted: 17.01.2024 / Published: 12.02.2024

Введение. В настоящее время одной из актуальных проблем современной медицины является неблагоприятное влияние вредных факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье рабочих [1, 2]. Одним из механизмов действия токсикантов (оксиды переходных металлов, углерода, азота и т. д.) является повышенное образование свободных радикалов [3].

В клетках сосудистого эндотелия образуется большое количество первичных радикалов, таких как супероксид-анион и оксид азота, участвующих в модуляции экспрессии генов, сигнальных механизмах, воспалительном процессе, росте, дифференцировке и защитных реакциях клетки [4–6]. Согласно «теории разжигания костра» (*kindle-bonfire theory*), первичные радикалы даже в небольшом количестве вызывают образование пероксинитрита с последующей инактивацией митохондриальной супероксиддисмутазы (*MnSOD*) [7] и инициацией процесса разобщения (пере-

водит в нерабочее состояние) эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*). Описанные выше события нарушают дисмутацию митохондриального супероксид-аниона, а также усиливают продукцию активных форм кислорода и азота [8, 9], что может приводить к развитию заболеваний органов кровообращения, в том числе гипертонии [10].

Вопросы о связи генетических факторов и развития сердечно-сосудистых патологий освещены большим количеством литературных источников как оригинального, так и обзорного характера. В различных работах было определено множество генов и генетических локусов, связанных с работой сердечно-сосудистой системы [16–18]. Однако, исследования генов, работа которых связана с поддержанием окислительно-восстановительного баланса, а также их роли в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний у работников чёрной металлургии немногочисленны.

Цель исследования — изучение связи полиморфизмов *rs4880* (*SOD2*), *rs1799983* (*NOS3*) и *rs7069102* (*SIRT1*) с гипертонической болезнью у работников конвертерного цеха.

Методика. Общая схема исследования. Для проведения исследования были использованы данные периодического медицинского осмотра за 2021–2022 гг. сотрудников металлургического комбината. В выборку вошли работники конвертерного цеха с классом условий труда 3.2 и 3.3 (по СОУТ), а также административно-управленческий персонал в качестве группы сравнения. Выборка была сформирована из мужчин в возрасте от 30 до 59 лет. Средний возраст работников имел статистические различия ($p < 0,001$) и составил $46,6 \pm 6,8$ года для персонала конвертерного цеха и $41,8 \pm 7,7$ года для группы сравнения. Средний стаж работы во вредных условиях у работников конвертерного цеха составил $17,6 \pm 8,6$ года, и без стажа работы во вредных условиях в группе сравнения. В последующем каждая из групп была разделена по принципу наличия или отсутствия диагноза гипертоническая болезнь сердца (*I11* по МКБ-10), установленного или подтвержденного в ходе периодического медицинского осмотра.

Проведение медицинского осмотра. Периодический медицинский осмотр проведен в соответствии с требованиями приказа Минздрава РФ от 28.01.2021 № 29н¹. Обследование включало, в частности, осмотр врача-терапевта, измерение уровня систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), общего холестерина и глюкозы натощак.

Выделение ДНК. Для проведения исследования пробы венозной крови больных забирали в пробирки типа вакутейнера с ЭДТА. Выделение ДНК из образцов крови осуществляли при помощи коммерческого набора «*Lumipure* для выделения геномной ДНК из цельной крови и буккального эпителия» (*Lumiprobe*, Россия) на спин-колонках в соответствии с инструкцией производителя.

Выбор и определение полиморфизмов генов. В качестве потенциальных генов-маркеров в данном исследовании были выбраны ген *SOD2*, связанный с процессом дисмутации супероксид-аниона, ген *NOS3* или *eNOS*, отвечающий за образование оксида азота в эндотелиальных клетках, а также ген белка сиртуина *SIRT1*, изменяющего функциональное состояние описанных выше генов.

Генотипирование полиморфизмов гена *SOD2* (*rs4880*), гена *NOS3* (*rs1799983*), *SIRT1* (*rs7069102*) проводили при помощи системы ПЦР с оптической детекцией в реальном времени *QuantStudio 3* (*ThermoFisher*, США) с использованием коммерческих наборов реагентов «*SNP-Скрин*» (*Синтол*, Россия) для определения однонуклеотидного полиморфизма из ДНК человека методом ПЦР-РВ, согласно методике производителя.

Статистическая обработка данных. Для оценки соответствия распределений генотипов и аллелей ожидае-

мым значениям при равновесии Харди–Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. Оценку зависимости признаков проводили в таблицах сопряженности при помощи Критерия χ^2 Пирсона. Анализ таблиц сопряженности, расчёт отношения шансов (ОШ) с доверительными интервалами (95% ДИ) и уровнем значимости (p) проводили при помощи онлайн калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html>.

Для генов *SOD2* и *SIRT1* при анализе результатов применяли рецессивную модель наследования, для гена *NOS3* — доминантную модель. Для анализа каждого гена также применяли аллельную модель. Для проверки равенства медиан значений показателей с ненормальным распределением групп с разным генотипом по всем исследуемым генам использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ *Statistica*.

Результаты. Аллельное распределение всех исследуемых полиморфизмов не отклонялось от популяционного.

Отношение шансов развития гипертонии было увеличено только у носителей мутантного генотипа *TT* и аллеля *T* гена *SOD2* в группе работников конвертерного цеха (*табл. 1*).

Были обнаружены статистически значимые различия всех исследуемых показателей у носителей различных генотипов гена *SOD2* в группе конвертерного цеха с гипертонией. Уровни были выше у носителей мутантного генотипа *TT*, в сравнении с *CC/CT* (*табл. 2–5*).

В группе сравнения с гипертонией достоверно различались САД и ДАД, уровни которых были выше у носителей мутантного генотипа *GG* гена *SIRT1* (*табл. 4–5*).

Обсуждение. Гипертоническая болезнь входит в число самых распространённых патологий среди работников чёрной металлургии [19, 20]. Это комплексное заболевание, рассматриваемое как фактор кардиоваскулярного риска, определяется влиянием генетических и экологических факторов [11]. В нашем исследовании была показана связь мутантного генотипа *TT* и аллеля *T* гена *SOD2* с гипертонией в группе персонала конвертерного цеха, у которых уровни САД и ДАД также были выше. Это может указывать на протективную роль аллеля *C* против гипертонической болезни в условиях воздействия вредных факторов. *MnSOD* обеспечивает основную защиту от активных форм кислорода в митохондриях [12]. Для гена *SOD2*, который отвечает за транспорт фермента в митохондриальный матрикс [13], описано несколько однонуклеотидных полиморфизмов, наиболее изученным из которых является *rs4880* (*C/T*) (также обозначаемый как *C47T*, *Ala16Val*, *Ala-9Val* или *A16V*). Данный полиморфизм снижает эффективность транспорта фермента в митохондрии и удаления супероксидного аниона радикала [14, 15]. Возможно, избыток супероксид-аниона при генотипе *TT* гена *SOD2* вместе с воздействием вредных факторов производственной среды нарушает окислительно-восстановительный баланс и гомеостаз в эндотелии, что влияет на сократительную активность сосудов и, в итоге, может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у работников конвертерного цеха.

Ген *NOS3* или *eNOS* кодирует эндотелиальную синтазу оксида азота, которая отвечает за образование оксида азота (*NO*) в эндотелиальных клетках и участвует

¹ Приказ Минздрава РФ от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвёртой статьи и 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

Таблица 1 / Table 1

Распределение генотипов и аллелей в исследуемых группах
Distribution of genotypes and alleles in the studied cohorts

Показатель	Гено-тип	Конвертерный цех		Группа сравнения	
		Гипер-тония	—	Гипер-тония	—
SOD2 rs4880					
n	TT	26	8	20	21
	CC+CT	44	38	49	79
ОШ, 95% (ΔИ)		2,81 (1,14–6,93)*		1,54 (0,76–3,12)	
p		0,038		0,234	
n	T	81	39	70	102
	C	59	53	68	98
ОШ, 95% (ΔИ)		1,87 (1,1–3,18)*		0,99 (0,64–1,53)	
p		0,022*		0,961	
NOS3 rs179983					
n	GT+TT	38	22	24	38
	GG	32	24	44	62
ОШ, 95% (ΔИ)		1,3 (0,62–2,73)		0,89 (0,47–1,69)	
p		0,496		0,722	
n	T	42	28	28	45
	G	98	64	108	155
ОШ, 95% (ΔИ)		0,98 (0,55–1,74)		0,89 (0,53–1,52)	
p		0,944		0,677	
SIRT1 rs7069102					
n	GG	29	22	33	42
	CC+CG	41	24	35	57
ОШ, 95% (ΔИ)		0,77 (0,37–1,63)		1,28 (0,69–2,38)	
p		0,498		0,436	
n	G	86	65	94	125
	C	54	27	42	73
ОШ, 95% (ΔИ)		0,66 (0,38–1,16)		1,31 (0,82–2,08)	
p		0,15		0,258	

Примечание: * — статистически значимые различия.

Note: * — statistically significant differences.

в регуляции артериального давления [21]. Полиморфизм *rs179983* (*G894T*, *Glu298Asp*) в экзоне 7 связан со снижением экспрессии *NOS3* и *NO*-продукции, вследствие чего служит потенциальным маркером развития гипертонии [22, 23]. Однако, в данном исследовании нам не удалось обнаружить взаимосвязь мутантных генотипов (*GT*, *TT*) гена *NOS3* ни с гипертонией, ни с исследованными параметрами в изучаемых группах. Вероятно, для определения влияния гена *NOS3* оказались недостаточными объём выборки и количество изучаемых функциональных полиморфизмов.

Таблица 2 / Table 2

Уровень общего холестерина в крови носителей различных генотипов SOD2, NOS3, SIRT1 в изученных группах, ммоль/л

Level of total cholesterol in the blood of carriers different SOD2, NOS3, SIRT1 genotypes in the studied cohorts, mmol/L

Ген	Генотип	Конвертерный цех		Группа сравнения	
		Гипертония	—	Гипертония	—
SOD2	CC+CT	5±1,22*	5,3±1	5,2±1,01	4,7±1,14
	TT	5,9±1,22*	5±0,91	5,1±1,18	4,5±0,86
	<i>p</i>	0,002*	0,467	0,932	0,47
NOS3	GG	5,2±1,16	5,3±1,09	5,2±1,11	4,7±1,15
	GT+TT	5,4±1,41	5,1±0,85	5,2±0,93	4,6±1
	<i>p</i>	0,57	0,991	0,794	0,818
SIRT1	CC+CG	5,6±1,44	5,1±1,01	5,1±1,01	4,7±1,11
	GG	5±0,96	5±1,16	5,4±1,07	4,6±1,08
	<i>p</i>	0,068	0,111	0,226	0,83

Примечание (здесь и в табл. 2–5): * — статистически значимые различия. Указано среднее арифметическое ± стандартное отклонение.

Note (here and in Table 2–5): * — statistically significant differences. The arithmetic mean ± standard deviation is indicated.

Таблица 3 / Table 3

Уровень глюкозы в крови носителей различных генотипов SOD2, NOS3, SIRT1 в изученных группах, ммоль/л

Level of glucose in the blood of carriers different SOD2, NOS3, SIRT1 genotypes in the studied cohorts, mmol/L

Ген	Генотип	Конвертерный цех		Группа сравнения	
		Гипертония	—	Гипертония	—
SOD2	CC+CT	6,2±0,74*	6,3±0,94	5,3±0,59	5,1±0,4
	TT	7,1±1,64*	5,6±0,79	6,3±2,92	5,2±0,64
	<i>p</i>	0,045*	0,096	0,164	0,444
NOS3	GG	6,4±1,08	6±0,77	5,8±2,02	5,1±0,47
	GT+TT	6,7±1,33	6,3±1,09	5,1±0,7	5,1±0,44
	<i>p</i>	0,339	0,2	0,053	0,759
SIRT1	CC+CG	6,7±1,36	5,6±1,65	5,6±1,65	5,2±0,46
	GG	6,3±0,93	6±0,77	5,6±1,78	5,1±0,46
	<i>p</i>	0,147	0,426	0,932	0,478

По результатам исследования полиморфизм *rs7069102* гена *SIRT1* оказался не связан с гипертонией в обеих группах. Тем не менее, уровни САД и ДАД были выше у носителей мутантного генотипа GG в группе сравнения. Ранее было показано, что сиртуины способны изменять функциональное состояние генов, например, за счёт регуляции *SOD2* ген *SIRT1* защищает сердечно-сосудистую-систему от окислительного стресса [24–27], а также связан с релаксацией эндотелия, благодаря регуляции экспрессии *NOS3* [28]. Предполагается, что полиморфизм *rs7069102* гена *SIRT1*, приводящий к замене аллеля C на G, ассоциируется с антиоксидантным статусом и болезнями системы кровообращения [29, 30]. Можно предположить, что отсутствие ассоциации полиморфизма *rs7069102* гена *SIRT1* с Цгипертонией связано тем, что не было

Таблица 4 / Table 4
Уровень САД носителей различных генотипов SOD2, NOS3, SIRT1 в изученных группах, мм рт. ст.
Systolic pressure of carriers different SOD2, NOS3, SIRT1 genotypes in the studied cohorts, mm Hg

Ген	Генотип	Конвертерный цех		Группа сравнения	
		Гиперто-ния	—	Гиперто-ния	—
SOD2	CC+CT	148±17,47*	133±10,6	143±20,1	122±8,97
	TT	160±16,67*	141±18,79	143±16,29	122±16,06
	p	0,007*	0,27	0,419	0,693
NOS3	GG	149±17,25	137±13,87	145±18,78	122±9,68
	GT+TT	155±18,45	132±10,6	138±19,09	122±12,43
	p	0,262	0,31	0,126	0,56
SIRT1	CC+CG	153±16,23	132±9,59	147±16,91*	123±11,87
	GG	151±19,4	139±20,33	139±20,33*	121±10,01
	p	0,731	0,139	0,023*	0,701

Таблица 5 / Table 5
Уровень ДАД носителей различных генотипов SOD2, NOS3, SIRT1 в изученных группах, мм рт. ст.
Diastolic pressure of carriers different SOD2, NOS3, SIRT1 genotypes in the studied cohorts, mm Hg

Ген	Генотип	Конвертерный цех		Группа сравнения	
		Гиперто-ния	—	Гиперто-ния	—
SOD2	CC+CT	96±11,58*	87±9,65	95±12,48	80±7,26
	TT	104±10,58*	87±12,42	96±14,47	79±10,16
	p	0,026*	0,503	0,542	0,203
NOS3	GG	98±13,13	89±8,88	96±12,31	79±8,23
	GT+TT	100±10,44	85±11,1	93±14,39	81±7,38
	p	0,442	0,2	0,44	0,434
SIRT1	CC+CG	98±9,81	84±9,23	98±10,62*	80±8,88
	GG	100±13,03	92±14,54	92±14,54*	80±7,23
	p	0,822	0,111	0,014*	0,863

получено информации о липидном профиле у работников.

Ограничения исследования. Представленная выборка может быть охарактеризована как однородная, что позволяет применить полученные выводы к оценке рисков здоровья взрослого, трудоспособного населения, учитывая региональные особенности. Однако для выявления роли комбинации полиморфизмов генов, связанных с образованием и нейтрализацией свободных радикалов, и их совместного участия в возникновении сердечно-сосудистых патологий, необходимо проведение дальнейших исследований на большей выборке.

Заключение. Результаты анализа отношения шансов позволяют предположить, что генотип TT гена SOD2 является фактором риска развития гипертонии у работников, находящихся под воздействием вредных факторов производственной среды предприятий чёрной металлургии. Также было показано, что генотип TT гена SOD2 ассоциировался с более высокими уровнями САД, ДАД, глюкозы и общего холестерина в крови у персонала конвертерного цеха предприятия чёрной металлургии, но не у людей из группы сравнения. Мы предполагаем, что избыток супероксид-аниона при генотипе TT гена SOD2 вместе с воздействием вредных факторов производственной среды нарушает окислительно-восстановительный баланс и гомеостаз в эндотелии, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у работников конвертерного цеха. Генотипирование рабочих, подверженных промышленному воздействию, является актуальной задачей предиктивной медицины и в будущем может способствовать сохранению здоровья работников, занятых на работах с вредными условиями труда.

Список литературы

1. Масагутова А.М., Абдрахманова Е.Р., Габдулвалеева Э.Ф., Перминова В.А. Риск формирования профессиональной, производственно обусловленной и общесоматической патологии у работников металлургических производств. *Вестник Авиценны*. 2021; 23(2): 280–290. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-2-280-290>

2. Чернышев В.М., Стрельченко О.В. Мингазов И.Ф. Здоровье экономически активного населения в Российской Федерации и в Сибирском федеральном округе. Социальные и экономические аспекты. ОРГЗДРАВ: Новости, мнения, обучение. *Вестник ВШОУЗ*. 2022; 8(2): 57–72. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-2-57-72>

3. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011; 283(2–3): 65–87. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>

4. Birukov K.G. Cyclic Stretch, Reactive Oxygen Species, and Vascular Remodeling. *Antioxid. Redox Signal*. 2009; 11(7): 1651–1667. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2390>

5. Heiss E.H., Schachner D., Werner E.R., Dirsch V.M. Active NF-E2-related Factor (Nrf2) Contributes to Keep Endothelial NO Synthase (eNOS) in the Coupled State. *J. Biol. Chem*. 2009; 284(46): 31579–31586. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.009175>

6. Roth T.L., Nayak D., Atanasijevic T., Koretsky A.P., Latour L.L., McGavern D.B. Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury. *Nature*. 2014; 505(7482): 223–228. <https://doi.org/10.1038/nature12808>

7. MacMillan-Crow L.A., Crow J.P., Thompson J.A. Peroxynitrite-Mediated Inactivation of Manganese Superoxide Dismutase Involves Nitration and Oxidation of Critical Tyrosine Residues. *Biochemistry*. 1998; 37(6): 1613–1622. <https://doi.org/10.1021/bi971894b>

8. Gongora M.C., Harrison D.G. Sad heart from no SOD. *Hypertension*. 2008; 51(1): 28–30. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101162>

9. Harrison D.G., Chen W., Dikalov S., Li L. Regulation of Endothelial Cell Tetrahydrobiopterin. *Advances in Pharmacology*. 2010; 60: 107–132. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385061-4.00005-2>

10. McIntyre M., Bohr D.F., Dominiczak A.F. Endothelial Function in Hypertension: The Role of Superoxide Anion. *Hypertension*. 1999; 34(4): 539–545. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.4.539>

11. Pierdomenico S.D., Di Nicola M., Esposito A.L., Di Mascio R., Ballone E., Lapenna D., et al. Prognostic Value of Different Indices of Blood Pressure Variability in Hypertensive

- Patients. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22(8): 842–847. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.103>
12. Holley A.K., Dhar S.K., Xu Y., St. Clair D.K. Manganese superoxide dismutase: beyond life and death. *Amino Acids.* 2012; 42(1): 139–158. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0600-9>
 13. Landis G.N., Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126(3): 365–379. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.08.012>
 14. Shimoda-Matsubayashi S., Matsumine H., Kobayashi T., Nakagawa-Hattori Y., Shimizu Y., Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 226(2): 561–565. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1394>
 15. Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., Descatoire V., Cazanave S., Pessayre D., et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenet. Genomics.* 2005; 15(5): 311–319. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
 16. Musunuru K., Kathiresan S. Genetics of Coronary Artery Disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2010; 11(1): 91–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141637>
 17. Schunkert H., Erdmann J., Samani N.J. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur. Heart J.* 2010; 31(8): 918–925. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq038>
 18. Kathiresan S., Srivastava D. Genetics of Human Cardiovascular Disease. *Cell.* 2012; 148(6): 1242–1257. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.001>
 19. Газимова В.Г., Шастин А.С., Дубенко С.Э., Курбанова Н.А., Мажаева Т.В., Цепилова Т.М., Рузаков В.О. Опыт использования результатов периодических медицинских осмотров для оценки риска развития болезней системы кровообращения. *Профилактическая медицина.* 2022; 25(5): 61. <https://doi.org/10.17116/profmed20222505161>
 20. Чеботарёв А.Г., Сокур О.В., Дурягин И.Н. Снижение профессиональных рисков нарушения здоровья работников предприятий горно-металлургического комплекса. *Металлург.* 2022; (8): 4–9. https://doi.org/10.52351/00260827_2022_08_4
 21. Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W., Stewart R.J., Hall A.V., Shi X.M. et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(23): 17478–17488.
 22. Rafikov R., Fonseca F.V., Kumar S., Pardo D., Darragh C., Elms S., et al. eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. *J. Endocrinol.* 2011; 210(3): 271–284. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0083>
 23. Qian J., Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. *Front. Physiol.* 2013; 4: 347. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00347>
 24. Alcendor R.R., Gao S., Zhai P., Zablocki D., Holle E., Yu X. et al. Sirt1 Regulates Aging and Resistance to Oxidative Stress in the Heart. *Circ. Res.* 2007; 100(10): 1512–1521. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000267723.65696.4a>
 25. Tanno M., Kuno A., Yano T., Miura T., Hisahara S., Ishikawa S., et al. Induction of Manganese Superoxide Dismutase by Nuclear Translocation and Activation of SIRT1 Promotes Cell Survival in Chronic Heart Failure. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(11): 8375–8382. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.090266>
 26. Chong Z.Z., Wang S., Shang Y.C., Maiese K. Targeting cardiovascular disease with novel SIRT1 pathways. *Future Cardiol.* 2012; 8(1): 89–100. <https://doi.org/10.2217/fca.11.76>
 27. Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S., Maiese K. SIRT1: new avenues of discovery for disorders of oxidative stress. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2012; 16(2): 167–178. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.648926>
 28. Mattagajasingh I., Kim C.-S., Naqvi A., Yamamori T., Hoffman T.A., Jung S.-B. et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; 104(37): 14855–14860. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704329104>
 29. Kilic U., Gok O., Bacaksiz A., Izmirli M., Elibol-Can B., Uysal O. SIRT1 Gene Polymorphisms Affect the Protein Expression in Cardiovascular Diseases. *PLoS ONE.* 2014; 9(2): e90428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090428>
 30. Kilic U., Gok O., Elibol-Can B., Uysal O., Bacaksiz A. Efficacy of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression: the role of sirtuin 1 gene variants in human coronary atherosclerosis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015; 42(4): 321–330. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12362>

References

1. Masyagutova L.M., Abdrakhmanova E.R., Gabdulvaleeva E.F., Perminova V.A. Risk of occupational, work-related, and somatic morbidity among metallurgical industries workers. *Vestnik Avitsenny.* 2021; 23(2): 280–290. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-2-280-290> (in Russian).
2. Chernyshev V.M., Strelchenko O.V., Mingazov I.F. Health of the economically active population the Russian Federation and the Siberian Federal District. Social and economic aspects. ORGZDRAV: Novosti, mneniya, obuchenie. *Vestnik VSHOUZ.* 2022; 8(2): 57–72. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-2-57-72> (in Russian).
3. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011; 283(2–3): 65–87. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>
4. Birukov K.G. Cyclic Stretch, Reactive Oxygen Species, and Vascular Remodeling. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11(7): 1651–1667. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2390>
5. Heiss E.H., Schachner D., Werner E.R., Dirsch V.M. Active NF-E2-related Factor (Nrf2) Contributes to Keep Endothelial NO Synthase (eNOS) in the Coupled State. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(46): 31579–31586. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.009175>
6. Roth T.L., Nayak D., Atanasijevic T., Koretsky A.P., Latour L.L., McGavern D.B. Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury. *Nature.* 2014; 505(7482): 223–228. <https://doi.org/10.1038/nature12808>
7. MacMillan-Crow L.A., Crow J.P., Thompson J.A. Peroxynitrite-Mediated Inactivation of Manganese Superoxide Dismutase Involves Nitration and Oxidation of Critical Tyrosine Residues. *Biochemistry.* 1998; 37(6): 1613–1622. <https://doi.org/10.1021/bi971894b>
8. Gongora M.C., Harrison D.G. Sad heart from no SOD. *Hypertension.* 2008; 51(1): 28–30. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101162>
9. Harrison D.G., Chen W., Dikalov S., Li L. Regulation of Endothelial Cell Tetrahydrobiopterin. *Advances in Pharmacology.* 2010; 60: 107–132. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385061-4.00005-2>
10. McIntyre M., Bohr D.F., Dominiczak A.F. Endothelial Function in Hypertension: The Role of Superoxide Anion. *Hypertension.* 1999; 34(4): 539–545. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.4.539>
11. Pierdomenico S.D., Di Nicola M., Esposito A.L., Di Mascio R., Ballone E., Lapenna D. et al. Prognostic Value of Different Indices of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22(8): 842–847. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.103>
12. Holley A.K., Dhar S.K., Xu Y., St. Clair D.K. Manganese superoxide dismutase: beyond life and death. *Amino Acids.* 2012; 42(1): 139–158. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0600-9>

13. Landis G.N., Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126(3): 365–379. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.08.012>
14. Shimoda-Matsubayashi S., Matsumine H., Kobayashi T., Nakagawa-Hattori Y., Shimizu Y., Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 226(2): 561–565. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1394>
15. Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., Descatoire V., Cazanave S., Pessayre D., et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenet. Genomics.* 2005; 15(5): 311–319. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
16. Musunuru K., Kathiresan S. Genetics of Coronary Artery Disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2010; 11(1): 91–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141637>
17. Schunkert H., Erdmann J., Samani N.J. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur. Heart J.* 2010; 31(8): 918–925. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq038>
18. Kathiresan S., Srivastava D. Genetics of Human Cardiovascular Disease. *Cell.* 2012; 148(6): 1242–1257. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.001>
19. Gazimova V.G., Shastin A.S., Dubenko S.E., Kurbanova N.A., Mazhaeva T.V., Tsepilova T.M., et al. Experience in using the results of periodic medical examinations to assess the risk of developing diseases of the circulatory system. *Profil. Meditsina.* 2022; 25(5): 61. <https://doi.org/10.17116/profmed20222505161> (in Russian).
20. Chebotarev A.G., Sokur O.V., Duryagin I.N. Reduction of occupational health risks for employees of enterprises of mining and metals sector. *Metallurg.* 2022; (8): 4–9. https://doi.org/10.52351/00260827_2022_08_4 (in Russian).
21. Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W., Stewart R.J., Hall A.V., Shi X.M. et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(23): 17478–17488.
22. Rafikov R., Fonseca F.V., Kumar S., Pardo D., Darragh C., Elms S. et al. eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. *J. Endocrinol.* 2011; 210(3): 271–284. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0083>
23. Qian J., Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. *Front. Physiol.* 2013; 4: 347. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00347>
24. Alcendor R.R., Gao S., Zhai P., Zablocki D., Holle E., Yu X. et al. Sirt1 Regulates Aging and Resistance to Oxidative Stress in the Heart. *Circ. Res.* 2007; 100(10): 1512–1521. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000267723.65696.4a>
25. Tanno M., Kuno A., Yano T., Miura T., Hisahara S., Ishikawa S., et al. Induction of Manganese Superoxide Dismutase by Nuclear Translocation and Activation of SIRT1 Promotes Cell Survival in Chronic Heart Failure. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(11): 8375–8382. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.090266>
26. Chong Z.Z., Wang S., Shang Y.C., Maiese K. Targeting cardiovascular disease with novel SIRT1 pathways. *Future Cardiol.* 2012; 8(1): 89–100. <https://doi.org/10.2217/fca.11.76>
27. Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S., Maiese K. SIRT1: new avenues of discovery for disorders of oxidative stress. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2012; 16(2): 167–178. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.648926>
28. Mattagajasingh I., Kim C.-S., Naqvi A., Yamamori T., Hoffman T.A., Jung S.-B., et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; 104(37): 14855–14860. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704329104>
29. Kilic U., Gok O., Bacaksiz A., Izmirli M., Elibol-Can B., Uysal O. SIRT1 Gene Polymorphisms Affect the Protein Expression in Cardiovascular Diseases. *PLoS ONE.* 2014; 9(2): e90428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090428>
30. Kilic U., Gok O., Elibol-Can B., Uysal O., Bacaksiz A. Efficacy of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression: the role of sirtuin 1 gene variants in human coronary atherosclerosis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015; 42(4): 321–330. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12362>