

EDN: <https://elibrary.ru/qolxqw>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-552-558>

УДК 613.6.01:613.6.02:613.6.06

© Коллектив авторов, 2024

Каримов Д.Д.^{1,2}, Шайхлисламова Э.Р.¹, Мухаммадиева Г.Ф.¹, Кудояров Э.Р.¹, Валова Я.В.¹, Каримов Д.О.^{1,3}**Полиморфизм генов *MMP1* и *SOD2* в патогенезе профессиональных заболеваний у работников горнообогатительных предприятий**¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. Степана Кувыкина, 94, Уфа, 450106;²Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН, пр-т Октября, 71, Уфа, 450054;³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово поле, 12, стр. 1, Москва, 105064

Введение. Вибрационная болезнь (ВБ) — профессиональное заболевание, которое развивается при длительном воздействии производственной вибрации разной частоты. ВБ является одной из наиболее распространенных профессиональных патологий. Данное заболевание характеризуется сложностью патогенетических механизмов, полиморфностью симптоматики, хроническим течением, терапевтической резистентностью, часто приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации больных. Как правило, при ВБ наблюдают изменения сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата и обменных процессов.

Цель исследования — поиск ассоциаций полиморфных вариантов *rs1799750* гена *MMP1* и *rs4880* гена *SOD2* с вибрационной болезнью.

Материалы и методы. Обследованы 73 человека с различными формами ВБ. Группу контроля составили 73 человека, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации. Исследовано распределение полиморфных локусов *rs1799750* гена *MMP1* и *rs4880* гена *SOD2*. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistica v.21 и Microsoft Excel.

Результаты. Выявлено, что аллель **d* полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* встречается значительно чаще у пациентов с ВБ по сравнению с контрольной группой ($p=0,046$), но его частота понижена среди больных ВБ с нейро-сенсорной тугоухостью по сравнению с больными ВБ без этого синдрома ($p=0,035$). Частота генотипа **T/*T* и аллеля **T* полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* повышена среди пациентов с периферическим ангиодистоническим синдромом ВБ по сравнению с группой без этого синдрома.

Ограничения исследования. К ограничениям данной работы можно отнести небольшой размер выборки и то, что участники исследования из контрольной выборки работают на другом предприятии, что не позволяет исключить влияние прочих средовых факторов, однако позволяет рассматривать их как референсную популяцию.

Заключение. Прямая ассоциация исследованных генотипов с ВБ не была выявлена, однако ассоциация с периферическим ангиодистоническим синдромом говорит о том, что данные полиморфизмы оказывают влияние на патогенез ВБ.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; периферический ангиодистонический синдром; Супероксиддисмутаза 2; Матриксная металлопротеиназа-1; профессиональная патология

Для цитирования: Каримов Д.Д., Шайхлисламова Э.Р., Мухаммадиева Г.Ф., Кудояров Э.Р., Валова Я.В., Каримов Д.О. Полиморфизм генов *MMP1* и *SOD2* в патогенезе профессиональных заболеваний у работников горнообогатительных предприятий. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(8): 552–558. <https://elibrary.ru/qolxqw> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-552-558>

Для корреспонденции: Каримов Денис Дмитриевич, e-mail: karriden@gmail.com

Участие авторов:

Каримов Д.Д. — сбор и обработка данных, проведение экспериментов, написание текста, редактирование;

Шайхлисламова Э.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, проведение экспериментов, написание текста, редактирование;

Мухаммадиева Г.Ф. — сбор и обработка данных, проведение экспериментов, написание текста, редактирование;

Кудояров Э.Р. — сбор и обработка данных, проведение экспериментов, написание текста, редактирование;

Валова Я.В. — сбор и обработка данных, проведение экспериментов, редактирование;

Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 09.07.2024 / Дата принятия к печати: 12.08.2024 / Дата публикации: 15.09.2024

Denis D. Karimov^{1,2}, Elmira R. Shaikhislamova¹, Guzle F. Mukhammadieva¹, Eldar R. Kudoyarov¹, Yana V. Valova¹, Denis O. Karimov^{1,3}

***MMP1* and *SOD2* genes polymorphism in occupational diseases pathogenesis in workers of mining and processing enterprises**

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 94, Stepana Kuvyina St, Ufa, 450106;

²Institute of Biochemistry and Genetics — a separate structural subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution Ufa Federal Research Center, 71, Octabrya Av., Ufa, 450054;

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12-1, Vorontsovo Pole St, Moscow, 105064

Introduction. Vibration disease (VD) is occupational disease that develops with prolonged exposure to industrial vibration. VD is one of the most common occupational pathologies. This disease is characterized by pathogenetic mechanisms complexity, polymorphic symptoms, chronic course, therapeutic resistance, and often leads to disability of patients. As a rule, changes in the cardiovascular and nervous systems, musculoskeletal system and metabolic processes are observed with VD.

The aim of study was to find associations of polymorphic variants *rs1799750* of *MMP1* and *rs4880* of *SOD2* genes with vibration disease.

Materials and methods. 73 people with various forms of VB were examined. The control group consisted of 73 people who were not exposed to vibration in their professional activities. The distribution of polymorphic loci *rs1799750* of *MMP1* gene and *rs4880* of *SOD2* gene was studied. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistica v.21 and Microsoft Excel software packages.

Results. It was revealed that **d* allele of *rs1799750* of *MMP1* gene associated with VD ($p=0.046$), but its frequency is lower among VD patients with sensorineural hearing loss compared to VD patients without this syndrome ($p=0.035$). The frequency of **T/*T* genotype and the **T* allele of *rs4880* is increased among patients with peripheral angiodystonic syndrome of VD.

Limitations. The limitations of this work include the small sample size and the fact that the study participants from the control sample work at a different enterprise, which does not allow us to exclude the influence of other environmental factors, but allows us to consider them as a reference population.

Conclusion. Thus, we were unable to identify a direct association of the studied genotypes with VD, but the association with peripheral angiodystonic syndrome suggests that these polymorphisms affect the pathogenesis of VD.

Keywords: vibration disease; peripheral angiodystonic syndrome; Superoxide dismutase 2; Matrix metalloproteinase-1; professional pathology

For citation: Karimov D.D., Shaykhlislamova E.R., Mukhammadieva G.F., Kudoyarov E.R., Valova Ya.V., Karimov D.O. *MMP1* and *SOD2* genes polymorphism in occupational diseases pathogenesis in workers of mining and processing enterprises. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(8): 552–558. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-552-558> <https://elibrary.ru/qolxqw> (in Russian)

For correspondence: Denis D. Karimov, e-mail: karriden@gmail.com

Contribution:

Karimov D.D. — data collection and processing, experiments, writing text, editing;

Shaykhlislamova E.R. — concept and design of the study, data collection and processing, experiments, writing text, editing;

Mukhammadieva G.F. — data collection and processing, experiments, writing text, editing;

Kudoyarov E.R. — data collection and processing, experiments, editing;

Valova Ya.V. — data collection and processing, experiments, editing;

Karimov D.O. — concept and design of the study, writing text, editing;

Funding. The study had no sponsorship support.

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

Received: 09.07.2024 / Accepted: 12.08.2024 / Published: 15.09.2024

Введение. Вибрационная болезнь (ВБ) — профессиональное заболевание, которое развивается при длительном воздействии производственной вибрации разной частоты. [1]. Как правило, при ВБ наблюдаются изменения сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата и обменных процессов. Общая вибрация служит триггером развития заболеваний нервной, костно-мышечной, мочеполовой систем, болезней уха, нарушений крови, достоверно повышая их риск [2]. При анализе предприятий РБ наиболее неблагоприятные условия труда отмечались на предприятиях по добыче полезных ископаемых, где более 45% работников заняты на работах во вредных условиях труда и уровень профессиональных заболеваний составлял 0,72 на 1000 работников [3].

Известно, что немаловажную роль в индивидуальной повышенной чувствительности к производственным факторам, к возникновению, течению и исходам профессиональных заболеваний играет наследственность. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выделить лиц повышенного риска развития отдельных заболеваний, что даёт новые возможности разработки мер своевременной профилактики [4–6]. Вместе с тем до настоящего времени остаются недостаточно изученными молекулярно-генетические аспекты многих профессиональных патологий.

Национальный институт охраны и медицины труда США (NIOSH) разработал и охарактеризовал модель вибрационной травмы «крысиный хвост» и использовал эту модель, чтобы продемонстрировать, что развитие сосудистой и нейросенсорной дисфункции частотно-зависимо, при этом наиболее высокий риск травмы возникает при воздействии вибрации в диапазоне частот, который вызы-

вает наибольшее напряжение и деформацию тканей [7–9]. Уровень активности супероксиддисмутазы 2 (*SOD2*) был значительно повышен в хвостовых нервах крыс, подвергнутых вибрации частотой 250 Гц и удерживаемых семью ремнями [10]. *SOD2* уменьшает последствия вызванного травмой повышения количества активных форм кислорода, воспаления и боли [11, 12]. Несколько однонуклеотидных полиморфизмов были идентифицированы в гене *SOD2*, включая функциональный полиморфизм *rs4880*. Считается, что аллель **T* данного полиморфизма снижает эффективность транспорта *SOD2* в митохондриях, а лица с генотипом **T/*T* имеют пониженный уровень активности *SOD2* [13, 14].

Матриксная металлопротеиназа-1 (*MMP1*) — наиболее широко известная протеаза семейства *MMP*, способная разрушать коллаген путём последовательного перемещения по коллагеновым волокнам. *MMP1* гиперэкспрессируется в страдающих остеоартритом хондроцитах, что демонстрирует важную роль *MMP1* в патогенезе остеоартрита [15]. В промоторной области гена *MMP1* обнаружен однонуклеотидный полиморфизм *rs1799750*, который может приводить к повышенной транскрипционной активности гена [16]. В литературе есть данные о наличии связи данного полиморфизма с развитием остеоартрита [17–20], системного склероза [21], с усилением болей в пояснице, ишиасом и инвалидностью при грыже диска поясничного отдела [22], с различными воспалительными заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом [23].

Таким образом, полиморфные варианты *rs1799750* гена *MMP1* и *rs4880* гена *SOD2* могут иметь значение для развития ВБ.

Цель исследования — поиск ассоциаций полиморфных вариантов *rs1799750* гена *MMP1* и *rs4880* гена *SOD2* с вибрационной болезнью.

Материалы и методы. В ходе исследования обследовано 73 человека с различными формами ВБ, из них 56 пациентов в условиях неврологического-профпатологического отделения Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». Также были обследованы 17 человек в рамках периодического медицинского осмотра работников в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 28.01.2021 № 29Н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 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». Сбор биоматериала проводился с получением информированного согласия на участие в исследовании от каждого обследуемого. Группу контроля составили 73 человека, не подвергавшихся в профессиональной деятельности воздействию вибрации. Все обследованные были жителями Республики Башкортостан.

Для генетических исследований использовали цельную кровь с применением КЗЭДТА в качестве антикоагулянта. ДНК выделяли при помощи комплекта реагентов для экстракции РНК/ДНК из биологического материала «Магно-сорб» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). В исследование были включены следующие полиморфные варианты кандидатных генов подверженности к ВБ *rs4880* (47C>T) гена *SOD2* и *rs1799750* (-1607 1G/2G) гена *MMP-1*. Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и locus-специфичных меченых олигонуклеотидных ДНК-зондов на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия) в режиме реального времени.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistica v.21 и Microsoft Excel. Проверку на соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга, осуществляли с применением критерия χ^2 . Различия в распределении частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами оценивали посредством критерия χ^2 или точного теста Фишера. Оценку влияния полиморфных вариантов на риск развития заболевания проводили с помощью величины отношения шансов (OR) с учётом 95% доверительного интервала (95%CI). Значение OR больше единицы рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с исследуемым генотипом или аллелем (фактор риска), значение OR меньше единицы — как отрицательную ассоциацию (фактор устойчивости). Критический уровень статистической значимости различий (p) составил 0,05.

Результаты. Среди работников, страдающих от ВБ, частота генотипа **d/*d* локуса *rs1799750* гена *MMP1* статистически значимо выше, чем в группе относительно здорового контроля ($p=0,040$, $OR=2,32$, $95\%CI_{OR}=1,1-4,91$) (рис. 1). Различия в частотах остальных генотипов между группами статистически не значимы (для генотипа **G/*G* $p=0,480$, $OR=0,71$, $95\%CI_{OR}=0,33-1,53$; для генотипа **G/*d* $p=0,310$, $OR=0,65$, $95\%CI_{OR}=0,32-1,32$). При ана-

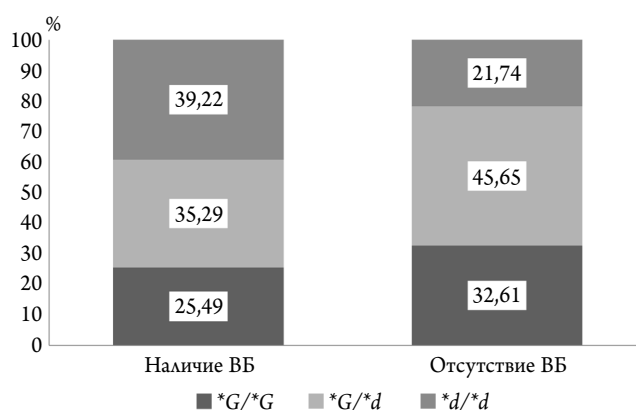


Рис. 1. Частоты генотипов полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* в группах с вибрационной болезнью и с отсутствием данного признака

Fig. 1. Genotype frequencies of the polymorphic locus *rs1799750* of the *MMP1* gene in groups with or without vibration disease

лизе связи между генотипами *rs1799750* гена *MMP1* среди пациентов с разной степенью тяжести заболевания не было выявлено значимых различий в частотах генотипов.

Также статистически значимы различия в частотах аллелей ($p=0,046$, для аллеля **d* $OR=1,64$, $95\%CI_{OR}=1,01-2,67$, для аллеля **G*, $OR=0,61$, $95\%CI_{OR}=0,37-0,99$) (рис. 2). Интерпретируя данные результаты, стоит подчеркнуть особый интерес к делеционному генотипу **d/*d* и аллелю **d*, частоты которых свидетельствуют о их роли в механизмах развития или проявления вибрационной болезни, представляя основу для более глубокого изучения этих генетических маркеров в контексте заболевания.

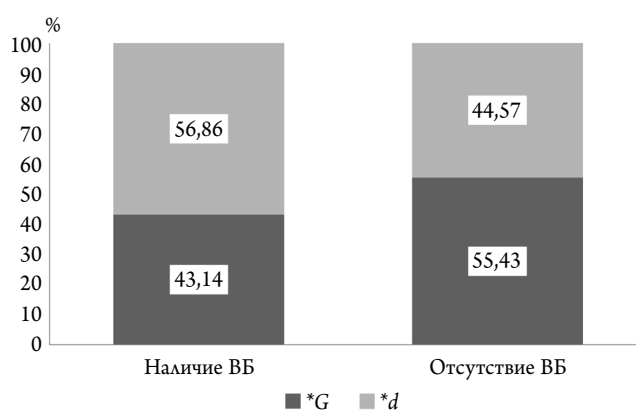


Рис. 2. Частоты аллелей полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* в группах с вибрационной болезнью и с отсутствием данного признака

Fig. 2. Allele frequencies of the polymorphic locus *rs1799750* of the *MMP1* gene in groups with or without vibration disease

Частоты генотипов полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* среди пациентов, проявляющих признаки нейросенсорной тугоухости, и пациентов без указанных симптомов различаются не значимо ($p=0,5$, $OR=2,1$, $95\%CI_{OR}=0,53-8,38$ для генотипа **G/*G*; $p=0,4$, $OR=2,16$, $95\%CI_{OR}=0,58-7,98$ для генотипа **G/*d*; $p=0,08$, $OR=0,13$, $95\%CI_{OR}=0,02-1,08$ для генотипа **d/*d*) (рис. 3). При этом наблюдается большая разница в представленности генотипов среди различных групп пациентов, что можно объяснить эффектом малых групп, т. к. численность срав-

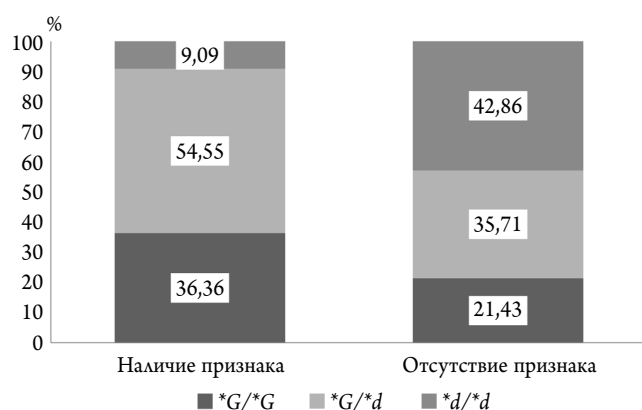


Рис. 3. Частоты генотипов полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* в группах с нейросенсорной тугоухостью и с отсутствием данного признака

Fig. 3. Genotype frequencies of the polymorphic locus *rs1799750* of the *MMP1* gene in groups with or without sensorineural hearing loss

ниваемых популяций была невелика и подвержена сильным случайным колебаниям.

Анализ частот аллелей показал, что аллель **G* встречается среди больных нейросенсорной тугоухостью статистически значимо чаще, чем в группе без тугоухости ($p=0,035$, $OR=0,37$, $95\%CI_{OR}=0,14-0,95$ для аллеля **d*; $OR=2,7$, $95\%CI_{OR}=1,05-6,97$ для аллеля **G*) (рис. 4). Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной связи генетической вариабельности в полиморфном локусе *rs1799750* гена *MMP1* с развитием нейросенсорной тугоухости.

Распределение частот генотипов полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* в популяции пациентов, страдающих от ВБ представлен на рисунке 5. Статистически значимых различий в частотах выявлено не было ($p=0,150$, $OR=1,78$, $95\%CI_{OR}=0,88-3,6$ **T/*T*; $p=0,410$, $OR=0,7$, $95\%CI_{OR}=0,35-1,4$ для генотипа **T/*C*; $p=0,610$, $OR=0,71$, $95\%CI_{OR}=0,29-1,76$ для генотипа **C/*C*). Анализ аллельных вариаций полиморфного локуса также не выявил статистически значимых различий ($p=0,127$; для аллеля **C* $OR=0,68$, $95\%CI_{OR}=0,41-1,12$, для аллеля **T* $OR=1,47$, $95\%CI_{OR}=0,89-2,42$). Несмотря на отсутствие статистической значимости, намечается тенденция к повышению от-

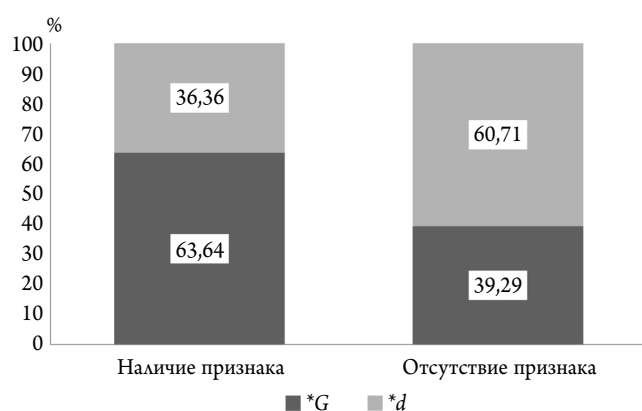


Рис. 4. Частоты аллелей полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* в группах с нейросенсорной тугоухостью и с отсутствием данного признака

Fig. 4. Allele frequencies of the polymorphic locus *rs1799750* of the *MMP1* gene in groups with or without sensorineural hearing loss

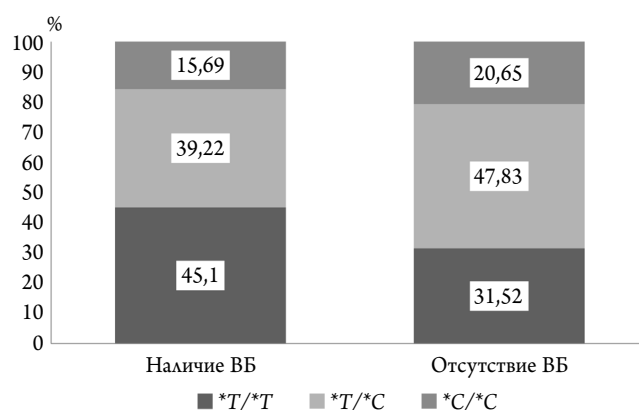


Рис. 5. Частоты генотипов полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* в группах с вибрационной болезнью и с отсутствием данного признака

Fig. 5. Genotype frequencies of the polymorphic locus *rs4880* of the *SOD2* gene in groups with or without vibration disease

ношению шансов для носителей генотипа **T/*T* и аллеля **T*, что может указывать на их потенциальную роль в развитии вибрационной болезни. Для уточнения этих предварительных наблюдений необходимы дальнейшие исследования с использованием выборок большего размера.

Проведено изучение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* в группах больных с периферическим ангиодистоническим синдромом (ПАДС) и без него (рис. 6). Замечено, что генотип **T/*T* встречается статистически значимо чаще среди пациентов с синдромом по сравнению с группой контроля ($p=0,040$, $OR=4,03$, $95\%CI_{OR}=1,21-13,42$). Различия в частотах других генотипов незначимы ($p=0,160$, $OR=0,35$, $95\%CI_{OR}=0,1-1,23$ для генотипа **T/*C*, $p=0,590$, $OR=0,36$, $95\%CI_{OR}=0,04-3,12$ для генотипа **C/*C*).

Также значимы различия в частотах аллелей ($p=0,027$, $OR=2,91$, $95\%CI_{OR}=1,1-7,69$ для аллеля **T*; $OR=0,34$, $95\%CI_{OR}=0,13-0,9$ для аллеля **C*). Полученные результаты указывают на значительную ассоциацию генотипа **T/*T* и аллеля **T* гена *SOD2* с ПАДС, предполагая их потенциальную роль в развитии данного заболевания. Преобладание этих генетических вариантов в группе больных по сравнению с контрольной группой подкрепляет их

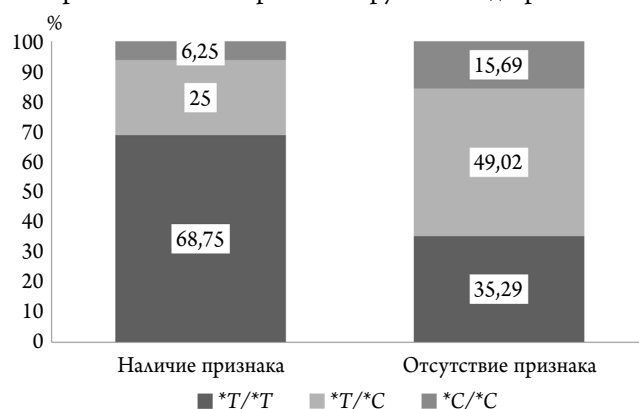


Рис. 6. Частоты генотипов полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* в группах с периферическим ангиодистоническим синдромом и с отсутствием данного признака

Fig. 6. Genotype frequencies of the polymorphic locus *rs4880* of the *SOD2* gene in groups with or without peripheral angiodystonic syndrome

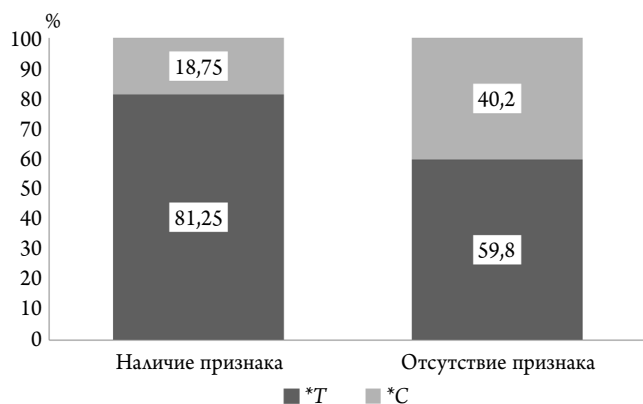


Рис. 7. Частоты аллелей полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* в группах с периферическим ангиодистоническим синдромом и с отсутствием данного признака
Fig. 7. Allele frequencies of the polymorphic locus *rs4880* of the *SOD2* gene in groups with or without peripheral angiodystonic syndrome

возможное значение в механизмах возникновения и развития синдрома, что требует дальнейшего изучения для понимания их функциональной роли в этом контексте.

Обсуждение. Исследование сосредоточено на анализе влияния полиморфизмов *rs1799750* гена *MMP1* и *rs4880* гена *SOD2* на развитие ВБ.

Одним из основных компонентов внеклеточного матрикса является коллаген, ферментативный субстрат *MMP1*. Полиморфизм *rs1799750* обусловлен вставкой или удалением дополнительного гуанина (G) на уровне -1607 п.н., что приводит к образованию последовательности 5'GGAA3' (аллель *G) из 5'GAA3' (аллель *d). Эта новая последовательность 5'GGAA3' представляет собой консенсус-связывающий сайт для семейства транскрипционных факторов *Ets* (E 26), специфичных для многоклеточных животных, которые действуют как нижестоящая мишень для многочисленных факторов роста [24]. Выявлено, что аллель *d полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* встречается значительно чаще у пациентов с ВБ по сравнению с контрольной группой ($p=0,046$), но у больных ВБ с нейросенсорной тугоухостью значимо реже по сравнению с больными ВБ без этого синдрома ($p=0,035$). Повышенная частота аллеля *d у больных ВБ может быть связана с пониженной активностью *MMP1*, что в свою очередь влияет на структурные и функциональные изменения в тканях, подверженных вибрационному воздействию. Можно предположить, что аллель *d связан с уменьшением деградации тканей внутреннего уха при нейросенсорной тугоухости, что помогает предотвратить ухудшение слуха.

Ранее ассоциация данного полиморфного варианта гена с вибрационной болезнью не исследовалась. При изучении ассоциации полиморфизма выявлены серьёзные разногласия по поводу связи *rs1799750* гена *MMP1* с остеоартритом. Показана ассоциация с развитием остеоартрита как для аллеля *d, так и для аллеля *G; однако проведённый метаанализ не показал значимой ассоциации полиморфного локуса с остеоартритом. Таким образом, обнаруженные

в данном исследовании ассоциации следует воспринимать с осторожностью.

Ген *SOD2* кодирует митохондриальную супероксид-дисмутазу, фермент, играющий ключевую роль в защите клеток от окислительного стресса. В ходе данного исследования был проведён анализ влияния полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* на развитие ВБ и, в частности, ПАДС. Не было выявлено ассоциаций частот генотипов и аллелей с риском развития ВБ, однако показано повышение частоты генотипа *T/*T и аллеля *T среди пациентов с ПАДС по сравнению с группой контроля. Генотип *T/*T и аллель *T связан с заменой аланина на валин, что приводит к более низкой активности фермента и препятствует эффективному устранению свободных радикалов и снижению повреждений, вызванных окислительным стрессом, в сосудистой стенке. Повышенная частота аллеля *T и генотипа *T/*T показала ассоциацию с развитием преждевременного старения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и некоторых видов злокачественных новообразований [14]. Как показывает данное исследование, эта замена также может влиять на развитие или прогрессирование ПАДС, который часто связан с нарушениями микроциркуляции и васкулярной регуляции. Увеличенная частота генотипа *T/*T и аллеля *T может служить потенциальным биомаркером повышенного риска развития ПАДС. Аллель *C связан с более высокой активностью супероксиддисмутазы, что, вероятно, приводит к снижению окислительного стресса. Пониженная частота аллеля *C у пациентов с ПАДС может указывать на его протективную роль для развития данного состояния. Полученный результат позволяет предположить новые направления для разработки терапевтических стратегий, нацеленных на модуляцию окислительного стресса в лечении или профилактике данного синдрома.

Проведённое исследование имеет ряд ограничений. Главным является небольшой размер выборки, что не позволило провести дифференциацию выборки по полу, национальности, типу вибрационного воздействия (общая, локальная или комбинированная) и оценить влияние на риск развития болезни различных генотипов в зависимости от стажа работы, возраста и т. п. Другим существенным недостатком является то, что участники исследования из контрольной выборки работают на другом предприятии, что не позволяет исключить влияние прочих средовых факторов, однако позволяет рассматривать их как референсную популяцию.

Выводы:

1. Частота аллеля *d полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* повышена среди пациентов с ВБ по сравнению с контрольной группой ($p=0,046$).

2. Частота аллеля *d полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP1* понижена среди больных ВБ с нейросенсорной тугоухостью по сравнению с больными ВБ без этого синдрома ($p=0,035$).

3. Частота генотип *T/*T и аллеля *T полиморфного локуса *rs4880* гена *SOD2* повышена среди пациентов с периферическим ангиодистоническим синдромом ВБ по сравнению с группой без синдрома.

Список литературы (пп. 7–24 см. References)

1. Мухин Н.А., Бабанов С.А. ред. *Профессиональные болезни*. М.: Гэотар-медиа; 2018.
2. Базарова Е.Л., Федорук А.А., Ошеров И.С., Рослая Н.А., Насыбуллина Г.М. Сравнительная оценка нарушений здоровья, связанных с воздействием общей вибрации, по гигиеническим и медико-биологическим критериям. *Мед. труда и экол. чел.* 2019; 1: 43–48. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10007>
3. Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Шаповал И.В., Фарамова А.З., Ильина Л.А., Волгарева А.Д., Ларионова Э.А. Оценка риска нарушения здоровья работников, занятых в различных отраслях экономики Республики Башкортостан. *Мед. труда и экол. чел.* 2022; 1: 177–192.
4. Жукова А.Г., Горохова Л.Г. Ретроспектива молекулярно-генетических исследований производственно обусловленной патологии. *Медицина в Кузбассе*. 2020; 3: 5–11. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2021-3-5-11>
5. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина. *Сиб. журн. клин. exper. мед.* 2021; 4: 14–28. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28>
6. Ядыкина Т.К., Коротенко О.Ю., Семенова Е.А. и др. Исследование генов глутатион-S-трансфераз (GST) T1 и M1 у работников алюминиевой промышленности с коморбидной кардиоваскулярной патологией. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(8): 519–527. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527>

References

1. Mukhina N.A., Babanova S.A. *Occupational diseases*. M.: Geotar-media, 2018.
2. Bazarova E.L., Fedoruk A.A., Osherov I.S., Roslaya N.A., & Nasybullina G.M. Comparative assessment of health disorders associated with exposure to general vibration, according to hygienic and medical-biological criteria. *Meditisina truda i ekologiya cheloveka*. 2019; 1: 43–48. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10007>
3. Karimova L.K., Muldasheva N.A., Shapoval I.V., Fagomova A.Z., Ilyina L.A., Volgareva A.D., Larionova E.A. Assessment of the risk of health problems among workers employed in various sectors of the economy of the Republic of Bashkortostan. *Meditisina truda i ekologiya cheloveka*. 2022; 1: 177–192.
4. Zhukova A.G., Gorokhova L.G. Retrospective of molecular genetic studies of occupational pathology. *Meditisina v Kuzbasse*. 2020; 20; 3: 5–11. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2021-3-5-11>
5. Baranov V.S. Genomics and predictive medicine. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2021; 36; 4: 14–28. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28>
6. Yadykina T.K., Korotenko O.Yu., Semenova E.A. et al. Study of glutathione-S-transferase (GST) T1 and M1 genes in aluminum industry workers with comorbid cardiovascular pathology. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63; 8: 519–527. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-8-519-527>
7. Krajnak K., Dong R.G., Flavahan S. et al. Acute vibration increases alpha2C-adrenergic smooth muscle constriction and alters thermosensitivity of cutaneous arteries. *J. Appl. Physiol.* 2006; 4: 1230–1237. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.007611.2005>
8. Krajnak K., Miller G.R., Waugh S. et al. Characterization of frequency-dependent responses of the vascular system to repetitive vibration. *J. Occup. Environ. Med.* 2010; 6: 584–594. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181e12b1f>
9. Welcome D.E., Krajnak K., Kashon M.L., Dong R.G. An investigation on the biodynamic foundation of a rat tail vibration model. *Proc Inst Mech Eng H*. 2008; 7: 1127–1141. <https://doi.org/10.1243/09544119JEIM419>
10. Krajnak K., Miller G.R., Waugh S. Contact area affects frequency-dependent responses to vibration in the peripheral vascular and sensorineural systems. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2018; 1–3: 6–19. <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1401022>
11. Afonso V., Champy R., Mitrovic D. et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2007; 4: 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.02.002>
12. Xie Y.G., H.J. Mu, Z. Li et al. Suppression of chronic central pain by superoxide dismutase in rats with spinal cord injury: Inhibition of the NMDA receptor implicated. *Exp. Ther. Med.* 2014; 4: 1137–1141. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1878>
13. Sutton A., Khoury H., Prip-Buus C. et al. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics*. 2003; 3: 145–157. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000054067.64000.8f>
14. Fujimoto H., Taguchi J., Imai Y. et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2008; 10: 1267–1274. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm500>
15. Zeng G.Q., Chen A.B., Li W. et al. High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis. *Genet Mol Res.* 2015; 4: 14811–14822. <https://doi.org/10.4238/2015.November.18.46>
16. 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; 7: 652–5. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163591>
17. Lepetsos P., Pampanos A., Kanavakis E., Tzetzis M., Korres D., Papavassiliou A.G., Efstathiopoulos N. Association of MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population. *J. Orthop. Res.* 2014; 9: 1155–60. <https://doi.org/10.1002/jor.22647>
18. 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; 11: 1675–80. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.08.001>
19. Yang H.Y., Chuang S.Y., Fang W.H., Huang G.S., Wang C.C., Huang Y.Y., Chu M.Y., Lin C., Su W., Chen C.Y., Yang Y.T., Su S.L. Effect of RAGE polymorphisms on susceptibility to and severity of osteoarthritis in a Han Chinese population: a case-control study. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(3): 11362–70. <https://doi.org/10.4238/2015.September.25.3>
20. Geng R., Xu Y., Hu W., Zhao H. The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk. *Biosci. Rep.* 2018; 38(5): BSR20181257. <https://doi.org/10.1042/BSR20181257>
21. Rech T.F., Moraes S.B., Bredemeier M., de Paoli J., Brenol J.C., Xavier R.M., Chies J.A., Simon D. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and susceptibility to systemic sclerosis. *Genet Mol Res.* 2016; 15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr15049077>
22. Jacobsen L.M., Schistad E.I., Storesund A., Pedersen L.M., Espeland A., Rygh L.J., Roe 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; 29(11): 967–71. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31827df7fd>
23. Zhang C., Chen L., Gu Y. Polymorphisms of MMP-1 and MMP-3 and susceptibility to rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2015; 74(3): 258–262. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1537-2>
24. Rutter J.L., Mitchell T.I., Buttice G., Meyers J., Gusella J.F., Ozelius L.J., et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res.* 1998; 58: 5321–5.

Сведения об авторах:

- Каримов Денис Дмитриевич* старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека», канд. биол. наук.
E-mail: karriden@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>
- Шайхлисламова Эльмира Радиковна* директор ФБУН «Уфимский научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека», канд. мед. наук.
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6127-7703>
- Мухаммадиева Гузель Фанисовна* ст. науч. сотр. отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека», канд. биол. наук.
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>
- Кудояров Эльдар Ренатович* мл. науч. сотр. отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека».
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>
- Валова Яна Валерьевна* мл. науч. сотр. отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека», канд. биол. наук.
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>
- Каримов Денис Олегович* зав. отделом токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека», вед. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», канд. мед. наук.
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

About the authors:

- Denis D. Karimov* Senior Researcher, Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Cand. of Sci. (Biol.).
E-mail: karriden@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>
- Elmira R. Shaikhislamova* Director, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Cand. of Sci. (Med.).
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6127-7703>
- Guzel F. Mukhammadiyeva* Senior Researcher, Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Cand. of Sci. (Biol.).
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>
- Eldar R. Kudoyarov* Junior Researcher, Toxicology and Genetics Department, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology.
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>
- Yana V. Valova* Junior Researcher, Toxicology and Genetics Department, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Cand. of Sci. (Biol.).
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>
- Denis O. Karimov* Head of Toxicology and Genetics Department, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Leading Researcher, National Research Institute of Public Health named N.A. Semashko, Cand. of Sci. (Med.).
E-mail: fbun@uniimtech.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>