

Читать  
онлайн  
Read  
online

Черняк Ю.И., Меринова А.П.

## Полиморфные локусы генов-кандидатов у пациентов с профессиональными болезнями

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск, Россия

**Введение.** Особенности формирования и течения вибрационной болезни (ВБ) и нейросенсорной тугоухости (НСТ) в известной степени детерминированы генетическими факторами. Последние определяют актуальность поиска персонализированных подходов к профилактике и медицинскому сопровождению пациентов с названными профессиональными болезнями.

**Цель работы** — изучение распределения генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов у пациентов с профессиональными болезнями, обусловленными воздействием вибрации и шума.

**Материалы и методы.** С использованием методов ПЦР-ПДРФ и ПЦР в режиме реального времени изучены полиморфные варианты генов HSPA1B (rs1061581), IL17A (rs2275913), IL10 (rs1800872) и TNF- $\alpha$  (rs1800629) генов у 398 мужчин. Обследованы 268 пациентов с ВБ, распределённые в две группы: ВБ<sub>лок</sub> (n = 117) и ВБ<sub>комб</sub> (n = 151), в которых ВБ была обусловлена воздействием локальной вибрации либо комбинированным воздействием локальной и общей вибрации соответственно. К исследованию также были привлечены 96 пациентов с установленным диагнозом профессиональной НСТ и 34 индивида группы сравнения без производственного контакта с физическими факторами.

**Результаты.** Выявлена повышенная частота GG-HSPA1B (1267A/G) генотипа (p = 0,058) у пациентов с ВБ<sub>комб</sub> по сравнению с таковыми из группы ВБ<sub>лок</sub>. Установлено значимое различие C/C-генотипа полиморфного локуса IL10 (rs1800872) в группе пациентов с НСТ относительно группы сравнения (p = 0,036). Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что носительство A-аллеля снижает риск формирования НСТ.

**Ограничения исследования.** К ограничениям следует отнести количество обследованных во всех группах, особенно в группе сравнения, а также отсутствие групп работников, не имеющих в условиях воздействия физического фактора профессиональной патологии.

**Заключение.** Полученные результаты расширяют наши представления о генетических особенностях, которые могут детерминировать чувствительность индивидов к воздействию физических факторов, обуславливающих формирование профессиональной патологии, и определяют направления следующих этапов исследований.

**Ключевые слова:** физические факторы; профессиональные болезни; вибрационная болезнь; нейросенсорная тугоухость; полиморфизм генов

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (заключение № 6 от 15.11.2012 г. и № 5 от 20.03.2023 г.). От каждого участника исследования получено письменное информированное согласие.

**Для цитирования:** Черняк Ю.И., Меринова А.П. Полиморфные локусы генов-кандидатов у пациентов с профессиональными болезнями. Гигиена и санитария. 2023; 102(7): 689–694. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-689-694> <https://elibrary.ru/glwiy>

**Для корреспонденции:** Черняк Юрий Ильич, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: yuri\_chernyak@hotmail.com

**Участие авторов:** Черняк Ю.И. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Меринова А.П. — сбор материала и обработка данных. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность сотрудникам клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» за организацию обследования, руководителю НИР проф. РАН, д.м.н. О.Л. Лахману за консультативную помощь в процессе подготовки рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ (№№ 0534-2016-0006 и 123032000007-8).

Поступила: 23.03.2023 / Принята к печати: 07.06.2023 / Опубликовано: 30.08.2023

Yury I. Chernyak, Alla P. Merinova

## Analysis of polymorphic loci of candidate genes in patients with occupational diseases

East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, P.O. Box 1170, Angarsk, 665827, Russian Federation

**Introduction.** Development and progress features of vibration syndrome (VS) and noise-induced hearing loss (NIHL) are determined by genetic factors to a certain extent. The latter define the relevance of the search for individual approaches to prevention and medical support of patients with these occupational diseases.

**The aim of the study** was to investigate the genotypes distribution of polymorphic loci of candidate genes in patients with occupational diseases caused by vibration and noise impact.

**Materials and methods.** Polymorphic variants of the HSPA1B (rs1061581), IL17A (rs2275913), IL10 (rs1800872), and TNF- $\alpha$  (rs1800629) genes of three hundred ninety eight males were studied using PCR-RFLP and real-time PCR methods, including 268 patients with VS divided into two groups: VS<sub>htv</sub> (n = 117) and VS<sub>comb</sub> (n = 151), in which VS was caused by exposure to hand-transmitted vibration (HTV) or combined exposure to HTV and whole-body vibration (COMB), respectively. The study also involved 96 patients with occupational NIHL diagnosis and 34 individuals of the comparison group without occupational contact with physical factors.

**Results.** The increase in GG-HSPA1B (1267A/G) genotype frequency (p=0.058) was found in VS<sub>comb</sub> patients compared with those from the VS<sub>htv</sub> group. There was a significant difference in carriers of the C/C genotype of the IL10 (rs1800872) polymorphic locus in the group of NIHL patients relative to the comparison group (p=0.036). The results of regression analysis indicate the carriage of the A allele to reduce the risk of NIHL development.

**Limitations.** The limitations include the number of examined cases in all groups, especially in comparison group and the lack of groups of workers with no occupational exposure to a physical factor.

**Conclusion.** The obtained results expand the understanding of the genetic features able to determine sensitivity to the physical factors exposure that define the development of occupational pathology and the issues to be resolved at the next stage of research.

**Keywords:** physical factors; occupational diseases; vibration syndrome; noise-induced hearing loss; genetic polymorphism

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Protocols No. 6 of 15.11.2012 and No. 5 of 20.03.2023). The voluntary informed consent was signed by all study participants.

**For citation:** Chernyak Yu.I., Merinova A.P. Analysis of polymorphic loci of candidate genes in patients with occupational diseases. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 689–694. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-689-694> <https://elibrary.ru/glwiyu> (in Russ.)

**For correspondence:** Yury I. Chernyak, Dr. of Sci. (Biol.), Leading researcher of East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3 Bldg., 12-a Microdistrict, P.O. Box 1170, Angarsk, 665827, Russia. E-mail: [yuri\\_chernyak@hotmail.com](mailto:yuri_chernyak@hotmail.com)

**Information about authors:**

Chernyak Yu.I., <https://orcid.org/0000-0001-9641-0327> Merinova A.P., <https://orcid.org/0000-0003-2522-0467>

**Contribution:** Chernyak Yu.I. – concept and study design, final statistical data analysis, text writing and editing; Merinova A.P. – sample collection, implementation of methods and data analysis. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Acknowledgment.** The study was supported within a framework of State Assignment for East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Nos. 0534-2016-0006 and 123032000007-8). The authors are grateful to Institute's Clinic-physicians for organizing the medical examination, as well as to project leader, Prof. Oleg L. Lakhman for useful comments in the process of the manuscript preparing.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

Received: March 23, 2023 / Accepted: June 6, 2023 / Published: August 30, 2023

## Введение

Вибрационная болезнь (ВБ) и нейросенсорная тугоухость (НСТ) занимают ведущие позиции в структуре профессиональных болезней, тем самым определяя необходимость разработки эффективной системы оказания медицинской помощи работающему населению, изучению патогенеза общих и специфических реакций организма на воздействие вредных факторов производства [1–3]. В связи с этим в последние годы увеличивается число работ, направленных на выявление генетических ассоциаций некоторых полиморфных вариантов генов-кандидатов с формированием особенностей развития и течения профессиональных болезней [4–6]. В целом исследования генетического статуса позволяют выявить гиперчувствительных лиц, обосновать меры профилактики возможного развития патологии и персонализированные подходы медицинского сопровождения и реабилитации пациентов, завершивших трудовую деятельность. В рамках обозначенной проблемы актуально изучение аффективных расстройств нервной системы при воздействии стрессирующих факторов производственной среды. В ответ на стресс индуцируется синтез белков теплового шока семейства 70 (HSP70), которые совместно с другими шаперонами обладают высокой нейропротекторной активностью, выполняя важную роль в обеспечении гомеостаза [7, 8]. Ряд генов кодирует индуцибельные белки HSP70 человека, особенно *HSPA1A* и *HSPA1B*, которые совместно с геном *HSPA1L* образуют тесный кластер в геноме из трёх генов теплового шока, расположенный в районе класса III главного комплекса гистосовместимости (МНС) на хромосоме 6 [9]. Белки HSP70 способны блокировать апоптоз, вызываемый ключевым медиатором воспалительного (иммунного) ответа фактором некроза опухолей TNF- $\alpha$ . Ген *TNF- $\alpha$* , как и гены *HSPA1*, располагается в локусе МНС на коротком плече хромосомы 6. Giassoni с соавт. (2014) установили связь между полиморфизмом *1267A/G HSP70* и уровнями TNF- $\alpha$  в плазме крови и связали носительство A-аллеля с повышенным уровнем TNF- $\alpha$ , что свидетельствует о его провоспалительной роли [10]. Помимо гена *TNF- $\alpha$*  представляют интерес полиморфные варианты ещё двух генов цитокиновой сети – *IL10* и *IL17A*. Интерлейкин-10 (IL-10) является основным иммунорегуляторным цитокином и играет фундаментальную роль в противовоспалительной и иммунодепрессивной активности. Его ген расположен на хромосоме 1 в регионе 1q31–32. Недавно получены результаты, указывающие на ассоциацию посттравматического стрессового расстройства с генетической изменчивостью *rs1800872* в гене *IL10* [11]. Второй из них, *IL17A*, является одним из наиболее часто изучаемых белков семейства IL17, продуцируемых

клетками Th17, и обладает способностью регулировать воспалительные реакции и иммунные ответы [12, 13]. Ген *IL17A* расположен на хромосоме 6p12, а его функциональный полиморфизм *IL17A (-197G/A)* ассоциирован с рядом болезней [14, 15].

Ранее на ограниченной выборке мы наблюдали повышение ( $p = 0,03$ ) AA- и понижение ( $p = 0,04$ ) AG-частот генотипов полиморфного варианта *HSPA1B (+1267A/G)* у пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом в группе ВБ<sub>лок</sub> по сравнению с таковыми в группе ВБ<sub>комб</sub> [16]. При этом у пациентов с ВБ<sub>лок</sub> отмечали снижение уровня HSP70 в сыворотке крови, тогда как у пациентов с ВБ<sub>комб</sub> его уровень оставался в пределах контрольных значений [17]. В исследовании [18] сообщалось о значимом повышении концентрации TNF- $\alpha$  у больных с ВБ независимо от вида воздействующей вибрации.

Имеются данные, указывающие на вовлечённость генетической составляющей в развитие НСТ [19]. Установлено, что в сопоставимых по шуму условиях воздействия индивиды имеют разную восприимчивость к развитию потери слуха [20, 21]. Анализ экспрессии генов через шесть часов после шумового воздействия в перепончатом лабиринте выявил только у устойчивых мышей значительную индукцию генов *HSP70* и *HSP40*, которая, возможно, способствовала защите от шумовой потери слуха [22]. При этом авторы отмечали, что молекулярные механизмы, лежащие в основе значительных различий между людьми в их восприимчивости к шумовой потере слуха, неизвестны. Число публикаций, касающихся исследования ассоциации генов *HSP70* с вибрационной болезнью, невелико [16]. Исходя из вышеизложенного представляется целесообразным идентифицировать ассоциированные с ВБ и НСТ полиморфные варианты генов-кандидатов, отвечающие за активацию и регуляцию белков теплового шока и передачу сигналов иммунной системы.

**Цель работы** – исследование распределения генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов у пациентов с профессиональными болезнями, обусловленными воздействием вибрации и шума.

## Материалы и методы

Для изучения распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов *HSPA1B* (rs1061581), *IL17A* (rs2275913), *IL10* (rs1800872) и *TNF- $\alpha$*  (rs1800629) генов всего были обследованы 398 мужчин. Из их числа к исследованию были привлечены 268 пациентов с вибрационной болезнью (ВБ), средний возраст которых составил  $50,28 \pm 0,68$  года. Последние были распределены в две группы: группа ВБ<sub>лок</sub> ( $n = 117$ ) – пациенты с ВБ, обусловленной воздействием локальной

Таблица 1 / Table 1

**Распределение частот аллелей и генотипов изученных полиморфизмов у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием различных видов вибрации**

**Distribution of allele and genotype frequencies of the studied polymorphisms in patients with vibration syndrome depending on the type of vibration exposure**

Ген (полиморфный локус) Gene (polymorphic locus)	Аллели и генотипы Alleles and genotypes	Группа пациентов с ВБ <sub>лок</sub> Patients with VS <sub>htv</sub> n = 117	Группа пациентов с ВБ <sub>комб</sub> Patients with VS <sub>comb</sub> n = 151*	<i>p</i> **
<i>HSPA1B</i> (rs1061581)	A	147 (0.63)	166 (0.55)	0.082
	G	87 (0.37)	136 (0.45)	
	A/A	44 (0.38)	45 (0.30)	0.112
	A/G	59 (0.50)	76 (0.50)	0.543
<i>IL17A</i> (rs2275913)	G/G	14 (0.12)	30 (0.20)	0.058
	G	138 (0.59)	186 (0.62)	0.473
	A	96 (0.41)	112 (0.38)	
	G/G	37 (0.32)	59 (0.40)	0.112
<i>IL10</i> (rs1800872)	A/G	64 (0.55)	68 (0.46)	0.089
	A/A	16 (0.13)	22 (0.14)	0.472
	C	169 (0.72)	229 (0.76)	0.326
	A	65 (0.28)	71 (0.24)	
<i>TNF-α</i> (rs1800629)	C/C	57 (0.49)	86 (0.57)	0.101
	A/C	55 (0.47)	57 (0.38)	0.088
	A/A	5 (0.04)	7 (0.05)	0.886***
	G	210 (0.90)	260 (0.87)	0.341
	A	24 (0.10)	40 (0.13)	
	G/G	94 (0.80)	112 (0.75)	0.171
	A/G	22 (0.19)	36 (0.24)	0.191
	A/A	1 (0.01)	2 (0.01)	0.828***

Примечание. Приведены абсолютные значения (относительная частота); \* – число обследованных пациентов с ВБ<sub>комб</sub>: 149 для *IL17A*, 150 для *IL10* и *TNF-α*; \*\* – уровень статистической значимости различий между группами по точному критерию Фишера ( $df = 1$ ); \*\*\* – значение *p* для критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Note: Absolute values are presented (relative frequency); \* – the number of examined patients with VS<sub>comb</sub>: 149 for *IL17A*, 150 for *IL10* and *TNF-α*; \*\* – *p* level is the Fischer's exact test ( $df = 1$ ) when VS<sub>htv</sub> groups were compared with VS<sub>comb</sub> group; \*\*\* – *p* value for Yates correction Chi-square.

вибрации ( $45,11 \pm 0,62$  года); группа ВБ<sub>комб</sub> ( $n = 151$ ) – пациенты с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации ( $53,26 \pm 0,38$  года). Кроме того, изучение ассоциации названных полиморфных вариантов генов выполнено у 96 пациентов с установленным диагнозом профессиональной нейросенсорной тугоухости (НСТ) в возрасте  $52 \pm 1,36$  года, а также в группе сравнения, в которую были включены мужчины ( $n = 34$ ), сопоставимые по возрасту ( $49,9 \pm 2,5$  года), не имевших клинических признаков острых или хронических болезней, не контактировавших в условиях производства с физическими факторами.

Группа пациентов с ВБ<sub>лок</sub> была сформирована из работников авиастроительного предприятия по профессии сборщик-клéпальщик и слесарь по изготовлению и доводке деталей летательных аппаратов, а также проходчиков; ВБ<sub>комб</sub> – из машинистов бульдозеров и экскаваторов, водителей трéвочных тракторов. Пациенты с НСТ были представлены персоналом лётного состава (пилоты инструкторы, коман-

диры воздушных судов, бортмеханики), подвергавшихся воздействию внутрикабинного шума.

После получения письменного информированного согласия на участие в обследовании выполнялся забор венозной крови в вакутейнеры с К<sub>3</sub>ЭДТА. Образцы алиquotировали и хранили при температуре минус 40 °С до проведения анализа. ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровь-плюс» («Литех», Москва, Россия). Генотипирование rs1061581 проводили с использованием праймеров, синтезированных «Медиген» (Новосибирск, Россия), эндонуклеазы рестрикции *Pst*I от Thermo Fisher Scientific, последовательно выполняя ПЦР и анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов [23]. При исследовании полиморфных локусов генов *IL17A*, *IL10* и *TNF-α* использовали коммерческие наборы «Литех» для анализа в режиме реального времени. Дискриминация аллелей выполнялась на оборудовании для проведения ПЦР в режиме реального времени C100 Thermal Cycler и CFX96 Real-Time System (Bio-Rad). Повторный выборочный анализ образцов не выявил ошибок в интерпретации результатов.

Точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса применяли для оценки различий между группами по частотам аллелей и генотипов с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Проверку соответствия равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2$ -тест) и логистической регрессии с целью выявления ассоциации изученных полиморфных локусов с патологией для нескольких генетических моделей проводили с помощью программы SNPStats [24]. Результаты регрессионного анализа представляли в виде отношения шансов (OR), 95%-го доверительного интервала (95% CI) и точного значения *p*. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распределение частот генотипов изученных полиморфных локусов +1267A/G *HSPA1B*, –197G>A *IL17A*, –592C>A *IL10* и –308G>A *TNF-α* генов в группах пациентов с ВБ, обусловленной воздействием различных видов вибрации, соответствовало равновесию Харди – Вайнберга (табл. 1). Наиболее значимые различия выявлены по частоте носительства редкого G/G-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипа, что проявлялось в повышенной частоте его носительства ( $p = 0,058$ ) у пациентов группы ВБ<sub>комб</sub> по сравнению с таковыми из группы ВБ<sub>лок</sub> (0,2 и 0,12 соответственно). При этом была обнаружена тенденция к повышению частоты редкого G-аллеля полиморфного локуса +1267A/G *HSPA1B* ( $p = 0,082$ ) у пациентов группы ВБ<sub>комб</sub> относительно таковых в группе ВБ<sub>лок</sub> (0,45 и 0,37 соответственно). Кроме того, были отмечены тенденции к повышению A/G-*IL17A* (–197G>A) и A/C-*IL10* (–592C>A) частот гетерозиготных генотипов у пациентов группы ВБ<sub>лок</sub> относительно пациентов в группе ВБ<sub>комб</sub> ( $p = 0,089$  и  $p = 0,088$  соответственно). Исследование полиморфного локуса гена *TNF-α* не выявило каких-либо различий в распределении аллелей и генотипов в сравниваемых группах.

Далее мы проанализировали распределение частот генотипов изученных полиморфизмов в группе пациентов с НСТ и группе сравнения (табл. 2), которые, за исключением rs1800629 гена *TNF-α* в группе сравнения, соответствовали равновесию Харди – Вайнберга.

Как следует из табл. 2, между изученными группами обнаружено различие в частоте носительства СС-*IL10* генотипа (0,63 и 0,42;  $p = 0,036$ ), тогда как таковое для носителей А/С гетерозиготы характеризовалось тенденцией к повышению в группе сравнения (0,55 относительно 0,36;  $p = 0,055$ ). При этом для частот распределения аллелей С и А названного полиморфного локуса в сравниваемых группах отмечены разнонаправленные тенденции ( $p = 0,060$ ). Из-за несоответствия равновесию Харди – Вайнберга для rs1800629 в группе сравнения изученный полиморфный вариант гена *TNF-α* был исключён из статистической обработки данных.

Таблица 2 / Table 2

## Распределение частот аллелей и генотипов изученных полиморфизмов у пациентов с НСТ и в группе сравнения

Distribution of allele and genotype frequencies of the studied polymorphisms in patients with NIHL and individuals of the comparison group

Ген (полиморфный locus) Gene (polymorphic locus)	Аллели и генотипы Alleles and genotypes	Группа пациентов с НСТ Patients with NIHL n = 96#	Группа сравнения Comparison group n = 34*	p**
<i>HSPA1B</i> (rs1061581)	A	121 (0.63)	44 (0.65)	0.804
	G	71 (0.37)	24 (0.35)	
	A/A	40 (0.42)	14 (0.41)	
	A/G	41 (0.43)	16 (0.47)	
	G/G	15 (0.15)	4 (0.12)	
<i>IL17A</i> (rs2275913)	G	117 (0.61)	40 (0.59)	0.759
	A	75 (0.39)	28 (0.41)	
	G/G	40 (0.42)	12 (0.35)	
	A/G	37 (0.38)	16 (0.47)	
<i>IL10</i> (rs1800872)	C	155 (0.81)	43 (0.69)	0.060
	A	37 (0.19)	19 (0.31)	
	C/C	60 (0.63)	13 (0.42)	
	A/C	35 (0.36)	17 (0.55)	
<i>TNF-α</i> (rs1800629)	A/A	1 (0.01)	1 (0.03)	0.984***
	G	170 (0.89)	60 (0.88)	Н.р.****
	A	20 (0.11)	8 (0.12)	Н.р.****
	G/G	97 (0.81)	28 (0.82)	Н.р.****
	A/G	16 (0.17)	4 (0.12)	Н.р.****
	A/A	2 (0.02)	2 (0.06)	Н.р.****

Примечание. Приведены абсолютные значения (относительная частота); # – число обследованных пациентов с НСТ для *TNF-α* – 94; \* – число обследованных индивидов для *IL10* – 31; \*\* – уровень статистической значимости различий между группами по точному критерию Фишера ( $df = 1$ ); \*\*\* – значение  $p$  для критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса; \*\*\*\* Н.р. – не рассчитывали значение  $p$  из-за несоответствия равновесию Харди – Вайнберга в группе сравнения.

Note: Absolute values are presented (relative frequency); # – the number of examined patients with NIHL 94 for *TNF-α*; \* – the number of examined individuals for *IL10* – 31; \*\* –  $p$  level is the Fischer's exact test ( $df = 1$ ) when NIHL groups were compared with comparison group; \*\*\* –  $p$  value for Yates correction Chi-square; \*\*\*\* –  $p$  value was not calculated due to deviation from the Hardy – Weinberg equilibrium in the comparison group.

Анализ результатов пациентов с НСТ с помощью логистической регрессии позволил выявить значимые генетические модели только для локуса *IL10* (rs1800872) – доминантную и аддитивную (табл. 3). Поскольку для последней из них значение критерия АИС было меньше (140,9 по сравнению с 141,1), она рассматривается как более корректная.

Затем были проанализированы аллельные комбинации полиморфных локусов *HSPA1B* (+1267A/G), *IL17A* (–197G/A) и *IL10* (–592C/A), значимые гаплотипы представлены в табл. 4.

Как следует из представленных в табл. 4 данных, гаплотипы А–G–А и G–А–А характеризуются 5-кратным и 3,3-кратным снижением отношения шансов развития НСТ ( $p = 0,009$  и  $p = 0,05$  соответственно).

Таблица 3 / Table 3

Ассоциация полиморфного локуса *IL10* (rs1800872) гена с формированием НСТAssociation of *IL10* (rs1800872) polymorphic locus with NIHL development

Ген (полиморфный locus) Gene (polymorphic locus)	Редкий аллель Rare allele	Модель Model	OR (95% CI)	$p$	AIC
<i>IL10</i> (rs1800872)	A	CC/CA-AA	0.43 (0.19–0.99)	0.045	141.1
		CC-CA/AA	0.32 (0.02–5.20)	0.43	144.5
		CC-CA-AA	0.45 (0.21–0.97)	0.039	140.9

Примечание. Представлены результаты логистической регрессии для трёх генетических моделей (сверху вниз): доминантной, рецессивной и аддитивной; АИС – значение информационного критерия Акаике.

Note: Results of logistic regression for three genetic models (top-down): dominant, recessive, and additive; AIC is a value of Akaike information criterion.

Таблица 4 / Table 4

Ассоциация значимых гаплотипов с формированием НСТ,  $n = 130$ Association of significant haplotypes with NIHL development,  $n = 130$ 

Гаплотип Haplotype	<i>HSPA1B</i> (+1267A/G)	<i>IL17A</i> (–197G/A)	<i>IL10</i> (–592C/A)	Частота Frequency	OR (95% CI)	$p$
1	A	G	A	0.0982	0.20 (0.06–0.66)	0.009
2	G	A	A	0.0799	0.30 (0.09–0.99)	0.05

## Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты исследования связи одинаковой совокупности из четырёх полиморфных локусов генов-кандидатов (одного гена белка теплового шока семейства 70 – *HSPA1B* и трёх генов цитокиновой сети – *IL17A*, *IL10*, *TNF-α*) с формированием профессиональных болезней, обусловленных воздействием различных физических факторов – вибрации и шума. Выше отмечалось, что на меньшем объёме выборки были установлены различия в частоте носительства генотипов А/А и А/Г полиморфного варианта *HSPA1B* (+1267A/G) в группах пациентов с ВБ (ВБ<sub>лок</sub> и ВБ<sub>комб</sub>) в сочетании с метаболическим синдромом [16]. Исследование полиморфизмов генов цитокинов у пациентов с ВБ и изученной совокупности полиморфных вариантов у пациентов с НСТ ранее не проводилось.

Обсуждая распределение генотипов изученных полиморфных локусов в группах пациентов с вибрационной болезнью, отметим, что в группе ВБ<sub>комб</sub> частота носительства редкого GG-*HSPA1B* генотипа была повышена по сравнению с таковой из группы ВБ<sub>лок</sub> (0,20 и 0,12 соответственно;  $p = 0,058$ , близка к границе статистической значимости) и несколько выше частот, выявленных в региональной субпопуляции из 298 мужчин, а также в польской когорте (0,17 в обоих случаях) [10, 25]. Только три носителя редкой гомозиготы AA-*TNF-α* (–308G/A) было выявлено в обследованных группах (один в группе ВБ<sub>лок</sub> и два в группе ВБ<sub>комб</sub>). Частота гомозиготы AA в обеих группах пациентов с ВБ (0,01) не отличалась от частоты в итальянской когорте (0,01), но была ниже, чем в нескольких европейских выборках (0,027–0,031) [10]. Как следует из данных базы dbSNP, частота носительства G-аллеля полиморфного локуса *IL17A* (–197G > A) для европейцев составляет 0,65, а для жителей Восточной Азии – 0,55 [26]. Полученные нами частоты находятся примерно

в середине этого интервала и составляют 0,59 и 0,62 для групп ВВ<sub>лок</sub> и ВВ<sub>комб</sub> соответственно. Частота носительства С-аллеля полиморфного локуса *IL10* ( $-592C > A$ ) 0,72 и 0,76 (для группы ВВ<sub>лок</sub> и группы ВВ<sub>комб</sub> соответственно) была сопоставима с данными для европейцев (0,76) и значительно превышала частоту для Восточной Азии (0,24) [27]. Приведённые различия в частотах подчёркивают важность учёта вариативности, обусловленной принадлежностью к той или иной этнической группе.

Ранее было установлено, что повышение уровня HSP70 у носителей аллеля *G-HSPA1B* ( $+1267A/G$ ), при котором наблюдалась репрессия продукции TNF- $\alpha$ , обеспечивало противовоспалительный эффект [10]. В настоящей работе не было выявлено каких-либо различий в распределении генотипов между группами пациентов с ВБ для гена *TNF- $\alpha$*  ( $-308G/A$ ). При этом большинство пациентов были носителями GG-генотипа (0,80 и 0,75 для групп ВВ<sub>лок</sub> и ВВ<sub>комб</sub> соответственно). Однако носительство А-аллеля (у 1 и 22 пациентов в группе ВВ<sub>лок</sub> и 2 и 36 в группе ВВ<sub>комб</sub> для генотипов А/А и А/Г соответственно) связано с повышенным уровнем белка, обуславливающего провоспалительное действие TNF- $\alpha$ . В опубликованной работе были приведены данные, указывающие на генетическое взаимодействие между локусами *HSPA1B* ( $+1267A/G$ ) и *TNF- $\alpha$*  ( $-308G/A$ ) в когорте работников, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути [25]. Отсутствие в настоящем исследовании групп, в которую входили бы работники, имеющие профессиональный контакт с вибрацией, но не имеющие вибрационной болезни, не позволило выполнить подобный анализ.

В разделе работы, посвящённом обследованию пациентов с НСТ, были отмечены значимые различия среди носителей генотипа С/С полиморфного локуса *IL10* (rs1800872) в группе пациентов с НСТ при сопоставлении с группой сравнения (0,63 и 0,42 соответственно;  $p = 0,036$ ). При этом частота С-аллеля *IL10* ( $-592C > A$ ) у пациентов с НСТ (0,81) была несколько выше ( $p = 0,06$ ), чем у пациентов с ВБ (0,72 и 0,76) и у европейцев (0,76). Результаты регрессионного анализа позволили установить, что носительство А-аллеля в 0,45 раза снижает риск формирования НСТ, а гаплотипы, содержащие данный аллель, также подтверждают эту направленность. Однако частоты таких гаплотипов крайне малы.

Вместе с тем не было отмечено различий между группами среди носителей генотипа G/G-*HSPA1B* ( $+1267A/G$ ), что согласуется с данными Yang и соавт. (2006), которые не обнаружили связи названного генотипа с болезнью [28]. Напротив, в работе Kopings и соавт. (2009) показана тесная ассоциация между rs1061581 и чувствительностью к НСТ [29]. Позднее взаимосвязь между rs1061581 и восприимчивостью

к НСТ была установлена с использованием метаанализа, что позволило авторам рассматривать аллель G в качестве потенциального фактора риска восприимчивости к НСТ [21]. Однако результаты нашего исследования в силу ряда причин, в том числе этнических, не согласуются с данными Zong и соавт. (2017).

Изучение полиморфного локуса *IL17A* ( $-197G > A$ ) в разделе исследований, посвящённом НСТ, не выявило каких-либо особенностей, а несоответствие равновесию Харди – Вайнберга для rs1800629 гена *TNF- $\alpha$*  в группе сравнения не позволило выполнить статистический анализ для названного полиморфизма.

При оценке значимости полученных результатов отметим наличие ряда **ограничений**. Прежде всего это относится к числу обследованных пациентов (индивидов) во всех группах, особенно в группе сравнения. В частности, это повлияло на необходимость исключения из статистического анализа данных о полиморфном локусе гена *TNF- $\alpha$* . Кроме того, отсутствие группы работников, подвергшихся воздействию вибрации и не имеющих диагноза ВБ, не позволило оценить ассоциацию изученных полиморфных локусов с различными видами вибрационной болезни. Представляется целесообразным провести анализ распределения генотипов исследованных полиморфизмов в зависимости от стажа на момент установления диагноза ВБ, для чего необходимо увеличить численность групп пациентов с ВБ.

## Заключение

Проведённое исследование распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта *HSPA1B* и полиморфных локусов генов цитокиновой сети (*IL17A*, *IL10* и *TNF- $\alpha$* ) позволило обнаружить повышенную частоту ( $p = 0,058$ ) генотипа GG-*HSPA1B* ( $1267A/G$ ) у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, по сравнению с лицами, у которых болезнь вызвана лишь локальной вибрацией. Кроме того, выявлены значимые различия среди носителей С/С-генотипа полиморфного локуса *IL10* (rs1800872) в группе пациентов с НСТ относительно группы сравнения ( $p = 0,036$ ). Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что носительство А-аллеля снижает риск формирования НСТ.

Полученные результаты расширяют наши представления о генетических особенностях, которые могут детерминировать чувствительность индивидов к воздействию физических факторов, обуславливающих формирование профессиональной патологии, и определяют направления следующих этапов исследований.

## Литература

(п.п. 3, 4, 6–16, 19–29 см. References)

1. Рукавишников В.С., Панков В.А., Лахман О.Л., Бодиенкова Г.М., Дружинина П.Н., Колычева И.В. и др. Общие закономерности формирования неспецифических патогенетических механизмов при воздействии на организм физических факторов производственной среды. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2001; (2): 79–85. <https://elibrary.ru/qcgyxyn>
2. Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В., Катманова Е.В., Картапольцева Н.В., Русанова Д.В. и др. К теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов: основные положения и закономерности формирования. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (4): 1–6. <https://elibrary.ru/trllor>
3. Потеряева Е.Л., Смирнова Е.Л., Никифорова Н.Г. Прогнозирование формирования и течения вибрационной болезни на основе изучения генно-метаболических маркёров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (6): 19–23. <https://elibrary.ru/ubemit>
4. Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М., Лахман О.Л. Сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов и белка теплового шока у пациентов с вибрационной болезнью. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13(2–2): 846–8. <https://doi.org/10.31857/S102872210006677-9> <https://elibrary.ru/propnf>
5. Бабанов С.А., Бараева Р.А., Будащ Д.С., Байкова А.Г. Состояние иммунного профиля и цитокины при вибрационной болезни. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 2(1–2): 108–12. <https://elibrary.ru/xnslbb>

## References

1. Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Lakhman O.L., Bodienkova G.M., Druzhinina P.N., Kolycheva I.V., et al. Common regularities of forming non-specific pathological mechanisms in organism exposure to physical factors of industrial environment. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2001; (2): 79–85. <https://elibrary.ru/qcgyxyn> (in Russian)
2. Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Kuleshova M.V., Katamanova E.V., Kartapol'tseva N.V., Rusanova D.V., et al. On theory of sensory conflict under

- exposure to physical factors: main principles and concepts of formation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (4): 1–6. <https://elibrary.ru/trllor> (in Russian)
3. Krajnak K. Health effects associated with occupational exposure to hand-arm or whole body vibration. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2018; 21(5): 320–34. <https://doi.org/10.1080/10937404.2018.1557576>
  4. Shen H., Huo X., Liu K., Li X., Gong W., Zhang H., et al. Genetic variation in GSTM1 is associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population. *J. Occup. Environ. Med.* 2012; 54(9): 1157–62. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31825902ce>
  5. Poteryaeva E.L., Smirnova E.L., Nikiforova N.G. Forecasting formation and course of vibration disease on basis of genetic metabolic markers study. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (6): 19–23. <https://elibrary.ru/ubemit> (in Russian)
  6. Chirico F., Scoditti E., Viora C., Magnavita N. How occupational mercury neurotoxicity is affected by genetic factors. A systematic review. *Appl. Sci.* 2020; 10(21): e7706. <https://doi.org/10.3390/app10217706>
  7. Vos M.J., Hageman J., Carra S., Kampinga H.H. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families. *Biochemistry*. 2008; 47(27): 7001–11. <https://doi.org/10.1021/bi800639z>
  8. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases. *Biochem. Res. Int.* 2011; 2011: 618127. <https://doi.org/10.1155/2011/618127>
  9. Mauger N., Radhakrishnan J., Knight J.C. Genetic determinants of HSP70 gene expression following heat shock. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(24): 4939–47. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq418>
  10. Giacconi R., Costarelli L., Malavolta M., Piacenza F., Galeazzi R., Gasparini N., et al. Association among 1267 A/G HSP70-2, -308 G/A TNF- $\alpha$  polymorphisms and pro-inflammatory plasma mediators in old ZincAge population. *Biogerontology*. 2014; 15(1): 65–79. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9480-1>
  11. Chen Y.L., Zheng Y.J., Shen Y.L., Guo Q.W., Chen X., Lin J., et al. Male adolescents with Interleukin 10 rs1800872 AA genotype had higher prevalence and slower recoveries of post-traumatic stress disorder at late stage of a follow-up. *Neurosci. Lett.* 2022; 771: 136411. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136411>
  12. Pappu R., Ramirez-Carrozzi V., Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology*. 2011; 134(1): 8–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03465.x>
  13. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: functional and structural features, application as a therapeutic target. *Biochemistry (Mosc.)*. 2019; 84(Suppl. 1): 193–205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>
  14. Ge J., Yu Y.Z., Li T., Guo Z.Y., Wu H., Tang S.C., et al. IL-17A G197A gene polymorphism contributes to susceptibility for liver cirrhosis development from patients with chronic hepatitis B infection in Chinese population. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(6): 9793–8.
  15. Samiei G., Yip W.K., Leong P.P., Jabar M.F., Dusa N.M., Mohtarrudin N., et al. Association between polymorphisms of interleukin-17A G197A and interleukin-17F A7488G and risk of colorectal cancer. *J. Cancer Res. Ther.* 2018; 14(Suppl.): 299–305. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.235345>
  16. Chernyak Y.I., Kudaeva I.V. Analysis of HSPA1B (+1267A>G) genetic polymorphism in patients with vibration disease in combination with metabolic syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021; 171(3): 375–8. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05231-2>
  17. Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M., Lakhman O.L. Comparative characteristics of the subpopulation composition of lymphocytes and heat shock protein in patients with vibration disease. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2019; 13(2–2): 846–8. <https://doi.org/10.31857/S102872210006677-9> <https://elibrary.ru/propnf> (in Russian)
  18. Babanov S.A., Baraeva R.A., Budash D.S., Baykova A.G. The state of the immune profile and cytokines in vibration disease. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2018; 2(1–2): 108–12. <https://elibrary.ru/xnslbb> (in Russian)
  19. Sliwinska-Kowalska M., Pawelczyk M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review. *Mutat. Res.* 2013; 752(1): 61–5. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2012.11.001>
  20. Miao L., Ji J., Wan L., Zhang J., Yin L., Pu Y. An overview of research trends and genetic polymorphisms for noise-induced hearing loss from 2009 to 2018. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019; 26(34): 34754–74. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06470-7>
  21. Zong S., Zeng X., Liu T., Wan F., Luo P., Xiao H. Association of polymorphisms in heat shock protein 70 genes with the susceptibility to noise-induced hearing loss: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188195>
  22. Gratton M.A., Eleftheriadou A., Garcia J., Verdusco E. Noise-induced changes in gene expression in the cochlea of mice differing in their susceptibility to noise damage. *Hear. Res.* 2011; 277(1–2): 211–26. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.12.014>
  23. Li J.X., Tang B.P., Sun H.P., Feng M., Cheng Z.H., Niu W.Q. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uyghur ethnicity. *Cell Stress Chaperones*. 2009; 14(4): 355–62. <https://doi.org/10.1007/s12192-008-0089-2>
  24. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15): 1928–9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
  25. Chernyak Yu.I. Association between HSPA1B, S100B, and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms and risks of chronic mercury poisoning. *Health Risk Analysis*. 2021; (1): 126–32. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.13.eng>
  26. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variations. rs2275913. IL17A: 2KB Upstream Variant. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2275913#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2275913#frequency_tab)
  27. National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variations. rs1800872. IL19: Intron Variant. IL10: 2KB Upstream Variant. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800872#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800872#frequency_tab)
  28. Yang M., Tan H., Yang Q., Wang F., Yao H., Wei Q., et al. Association of hsp70 polymorphisms with risk of noise-induced hearing loss in Chinese automobile workers. *Cell Stress Chaperones*. 2006; 11(3): 233–9. <https://doi.org/10.1379/csc-192r.1>
  29. Konings A., Van Laer L., Michel S., Pawelczyk M., Carlsson P.I., Bondeson M.L., et al. Variations in HSP70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009; 17(3): 329–35. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.172>