

УДК 613.6.027

**ПОЛИМОРФИЗМ RS16944 ГЕНА IL-1В У ПАЦИЕНТОВ С
ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Каримов Д.Д.

к.б.н., зав. лабораторией

Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека

Уфа, Россия

Мухаммадиева Г.Ф.

Старший научный сотрудник,

Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека

Уфа, Россия

Кудояров Э.Р.

младший научный сотрудник,

Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека

Уфа, Россия

Зиатдинова М.М.

младший научный сотрудник,

Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека

Уфа, Россия

Аннотация Вибрационная болезнь (далее – ВБ) – профессиональное заболевание, которое развивается при длительном воздействии производственной вибрации разной частоты. Интерлейкин 1-бетта (далее – IL-1 β), один из наиболее важных провоспалительных медиаторов, обладает сильной провоспалительной активностью за счет стимуляции продукции

многих провоспалительных медиаторов, включая матриксные металлопротеиназы, хемокины и цитокины. Исследования показывают, что ген и белок IL-1 β играют ключевую роль в развитии вибрационной болезни (ВБ), выступая в качестве важного молекулярного маркера воспаления и повреждения сосудов. 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». Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistica v.21 и Microsoft Excel. При изучении распределения частот генотипов полиморфных вариантов rs16944 (-511C/T) гена *IL-1 β* мы не обнаружили достоверных различий у обследованных больных ВБ в зависимости от пола и этнической принадлежности.

Ключевые слова: Вибрационная болезнь, интерлейкин 1, воспаление, цитокины, хемокины.

IL-1B GENE RS16944 POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE

Karimov D.D.

PhD, head of laboratory

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

Ufa, Russia

Mukhammadieva G.F.

Senior Researcher,

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

Ufa, Russia

Kudoyarov E.R.

Junior Researcher,

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

Ufa, Russia

Ziatdinova M.M.

Junior Researcher,

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

Ufa, Russia

Abstract: Vibration disease (VD) is an occupational disorder that develops from prolonged exposure to industrial vibration of varying frequencies. Interleukin 1-beta (IL-1 β), one of the most important proinflammatory mediators, exhibits strong proinflammatory activity by stimulating the production of many proinflammatory mediators, including matrix metalloproteinases, chemokines, and cytokines. In addition to immune cells, intervertebral disc cells themselves can secrete IL-1 β . IL-1 β is normally involved in the restoration and remodeling of intervertebral discs. The study examined 73 individuals with various forms of VD, 56 of whom were treated in the neurology and occupational pathology department of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistica v.21 and Microsoft Excel. When examining the genotype frequency distribution of polymorphic variants of the rs16944 (-511C/T) IL-1 β gene, we found no significant differences in the examined patients with VD based on gender and ethnicity.

Keywords: Vibration syndrome, interleukin 1, intervertebral discs.

Вибрационная болезнь (далее – ВБ) – профессиональное заболевание, которое развивается при длительном воздействии производственной вибрации разной частоты. Наиболее подвержены вредному воздействию вибрации представители таких профессий как, проходчики, водители, машинисты, горнорабочие, трактористы и др. ВБ занимает одно из ведущих мест в профессиональной патологии [1]. 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. В основе развития ВБ лежит целый ряд регуляторных расстройств с одновременным или последовательным формированием нейрогуморальных, нейроэндокринных и рефлекторных нарушений [2]. Наиболее характерными являются изменения систем, регулирующих тонус сосудов, в результате чего развиваются расстройства регионарного кровообращения в виде ангиодистонического синдрома, в том числе с приступами ангиоспазма. В последующем развивается дистрофия и патологический процесс переходит в ангиотрофоневроз, который в запущенных стадиях имеет тенденцию к генерализации. Существенная роль в патогенезе ВБ принадлежит как специфическим реакциям организма, так и тем, которые отражают процессы адаптации и компенсации. В результате снижения адаптационных возможностей организма и ухудшения состояния периферических и центральных вегетативных образований в запущенных стадиях заболевания развивается гипоталамический синдром. Доказано, что вибрация может оказывать общебиологическое действие на любые клетки, ткани и органы [1].

Интерлейкин 1-бетта (далее – ИЛ-1 β), один из наиболее важных провоспалительных медиаторов, обладает сильной провоспалительной активностью за счет стимуляции продукции многих провоспалительных

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

медиаторов, включая матриксные металлопротеиназы, хемокины и цитокины [3]. Исследования показывают, что ген и белок IL-1 β играют ключевую роль в развитии вибрационной болезни (ВБ), выступая в качестве важного молекулярного маркера воспаления и повреждения сосудов [4]. IL-1 β в механизме развития вибрационной болезни выступает как индуктор; вибрация запускает хронический воспалительный процесс, который ведет к повреждению эндотелия сосудов [4]. В ответ на вибрацию в крови повышается уровень провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β . Полиморфизм гена *IL1B* вероятно связан с повышенным риском развития болезни. Несмотря на это, стоит помнить что уровень IL-1 β в крови — нестабильный показатель. Так, у стажированных рабочих без явной болезни наблюдается его компенсаторное повышение как защитная реакция. В то же время при манифесте ВБ уровень белка может как снижаться [5], так и повышаться [6]. Это указывает на то, что его роль и уровень зависят от стадии и тяжести заболевания.

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 N 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 Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры». Сбор биоматериала проводился с получением информированного согласия от каждого обследуемого на участие в исследовании. 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 К₃ЭДТА в качестве антикоагулянта. ДНК выделяли при помощи комплекта реагентов для экстракции РНК/ДНК из биологического материала «Магно-сорб» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и локус-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 учетом 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 и обсуждение

Результаты распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs16944 гена *IL-1β* для контрольной группы и группы с ВБ представлены в таблице 3. Различий в распределении генотипов между исследуемыми группами обнаружено не было, хотя наблюдалась тенденция к повышению почти в 1,5 раза частоты генотипа А/А в группе больных по сравнению с контролем ($\chi^2=1,23$; $p=0,269$). Не было установлено статистически значимого преобладания ни по одному из аллелей среди больных ВБ и лиц группы контроля ($\chi^2=0,42$; $p=0,515$).

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

Генотипы и аллели	Вибрационная болезнь (58)		Контрольная группа (73)		χ^2	p
	n	%	n	%		
A/A	15	25,9	12	16,4	1,23	0,269
A/G	20	34,5	32	43,9	0,82	0,365
G/G	23	39,6	29	39,7	0,03	0,865
A	50	43,1	56	38,4	0,42	0,515
G	66	56,9	90	61,6	0,42	0,515

На следующем этапе работы нами проведен сравнительный анализ частот встречаемости аллелей и генотипов в зависимости от пола (табл. 2). Выявлено отсутствие статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по частотам аллелей и генотипов всех пяти исследуемых полиморфизмов у больных ВБ ($p>0,05$).

Таблица 2 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов исследуемых генов у больных ВБ в зависимости от пола

Генотипы, аллели	Мужчины		Женщины		χ^2	p
	n	%	n	%		
A/A	12	30,8	4	25,0	0,01	0,920
A/G	11	28,2	7	43,8	0,64	0,425
G/G	16	41,0	5	31,2	0,14	0,710
A	35	44,9	15	46,9	0,00	0,985
G	43	55,1	17	53,1	0,00	0,985

Поскольку население Республики Башкортостан в этническом отношении является неоднородным, исследуемая выборка больных была разделена на подгруппы в зависимости от этнической принадлежности. В отдельные группы были выделены русские, татары и башкиры. В выборке пациентов с ВБ с учетом этнической принадлежности обследованных проведен анализ частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов исследуемых генов у больных ВБ с учетом этнической принадлежности

Генотипы, аллели	Больные ВБ					
	Русские		Татары		Башкиры	
	n	%	n	%	n	%
A/A	4	25,0	8	27,6	2	40,0
A/G	6	37,5	9	31,0	2	40,0
G/G	6	37,5	12	41,4	1	20,0
A	14	43,7	25	43,1	6	60,0
G	18	56,3	33	56,9	4	40,0

Таким образом, при изучении распределения частот генотипов полиморфных вариантов *rs16944 (-511C/T)* гена *IL-1 β* мы не обнаружили достоверных различий у обследованных больных ВБ в зависимости от пола и этнической принадлежности.

Выявленные функционально значимые полиморфные варианты генов, ассоциированные с риском развития ВБ, с различными видами ВБ, клиническими особенностями течения ВБ и с патогенетически важными признаками заболевания, дают возможность оценить молекулярные основы патогенеза, выявить роль тех или иных факторов в развитии заболевания и полиморфизма его клинических форм. Полученные результаты исследования могут быть положены в основу разработки скрининговых программ по выявлению лиц с повышенным риском развития вибрационной болезни. Сведения об ассоциации полиморфных вариантов генов с проявлениями патологии могут быть учтены при проведении профилактических мероприятий.

Библиографический список

1. Профессиональные болезни / под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. – М.: Гэотар-медиа, 2018. – 576 с.
2. Бабанов С.А. О современных аспектах классификации вибрационной болезни / Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. // Терапевт. – 2019. – N 4. – С. 21-27.
3. Gabay C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. // Nature Review Rheumatology – 2010. – Vol. 6, N 4. – P. 232-241. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4.
4. Бабанов С.А. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной

гипертензии / Бабанов С.А., Бараева Р.А., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. // Терапевтический архив. - 2021. - Т. 93. - №6. - С. 693-698. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880

5. Бодиенкова Г.М. Закономерности изменений иммуно-гормональной регуляции при вибрационной болезни и нейросенсорной тугоухости. / Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2020 - №2 – Т.19. – С. 6-12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-6-12>

6. Боклаженко Е.В. Иммунологические показатели пациентов с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом. / Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. // Гигиена и санитария. – 2023 - №12. – Т. 102. – С. 1297-1302. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-12-1297-1302>