



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

Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и факторы сердечно-сосудистого риска работников металлургического комбината

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, Екатеринбург, Россия

Введение. Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертности населения, поэтому их диагностика и профилактика имеют большое значение. Работники отрасли чёрной металлургии подвергаются воздействию вредных производственных факторов, которые в совокупности с генетической предрасположенностью могут влиять на развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения. Полиморфизм Ala16Val (rs4880) может быть связан с сердечно-сосудистыми и сопутствующими патологиями, поскольку влияет на работу супероксиддисмутазы — фермента, катализирующего первую стадию удаления активных форм кислорода.

Цель исследования — изучение взаимосвязи полиморфизма Ala16Val гена SOD2 с артериальным давлением, индексом массы тела и биохимическими показателями крови (содержанием общего холестерина и глюкозы) у работников металлургического комбината.

Материалы и методы. Для исследования была сформирована выборка из 98 пациентов мужского пола в возрасте от 24 до 66 лет (средний возраст 48,8 ± 8,3 года), работающих в конвертерном цехе металлургического комбината. Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора Lutipure (Lutiprobe, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Генотипирование проводили при помощи системы ПЦР с оптической детекцией в реальном времени QuantStudio 3 (ThermoFisher, США) и готового коммерческого набора «SNP-Скрин» (Синтол, Россия).

Результаты. Генотип Val/Val ассоциировался с более высокими значениями систолического и диастолического артериального давления, а также высоким содержанием холестерина в крови.

Ограничения исследования. Ограничением данного исследования явилось отсутствие полноценных сведений об условиях труда в представленных санитарно-гигиенических характеристиках. В исследовании отсутствовала контрольная группа, что не позволило оценить непосредственное влияние вредных производственных факторов на развитие болезней системы кровообращения у носителей генотипа Val/Val. Однако представленная выборка может быть охарактеризована как однородная, что позволяет применить полученные результаты с учётом региональных особенностей к оценке рисков здоровья взрослого трудоспособного населения, работающего на предприятиях чёрной металлургии.

Заключение. Генотип Val/Val, предположительно, ассоциирован с факторами сердечно-сосудистого риска у рабочих металлургического комбината вследствие снижения антиоксидантного потенциала.

Ключевые слова: полиморфизм Ala16Val гена SOD2; супероксиддисмутазы; работники промышленных предприятий; болезни системы кровообращения; факторы риска

Соблюдение этических стандартов. 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. Все участники исследования дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Берёза И.А., Амромина А.М., Шаихова Д.Р., Шастин А.С., Газимова В.Г., Астахова С.Г., Сутункова М.П. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и факторы сердечно-сосудистого риска работников металлургического комбината. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(5): 457–461. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461> <https://elibrary.ru/ppesvo>

Для корреспонденции: Берёза Иван Андреевич, науч. сотр. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: ivan11011994@gmail.com

Участие авторов: Берёза И.А., Амромина А.М., Шаихова Д.Р. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование; Шастин А.С., Газимова В.Г., Астахова С.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор материала; Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 15.03.2023 / Принята к печати: 31.05.2023 / Опубликовано: 20.06.2023

Ivan A. Bereza, Anna M. Amromina, Daria R. Shaikhova, Alexander S. Shastin,
Venera G. Gazimova, Svetlana G. Astakhova, Marina P. Sutunkova

Relationship of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene Ala16Val polymorphism with risk factors for the cardiovascular disease in iron and steel production employees

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Introduction. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the population, their diagnosis and prevention are of great importance nowadays. Ferrous metallurgy workers are exposed to occupational risk factors, which, together with a genetic predisposition, can induce and affect progression of diseases of the circulatory system. The Ala16Val (rs4880) polymorphism influences the functioning of the superoxide dismutase enzyme, which catalyzes the first step in the removal of reactive oxygen species, and can be therefore associated with cardiovascular diseases and comorbidities.

Our objective was to study the relationship between *SOD2* gene Ala16Val polymorphism and blood pressure, body mass index, and biochemical blood test parameters (total cholesterol and glucose levels) in iron and steel production employees.

Materials and methods. The study cohort included ninety eight 24 to 66 years (mean: 48.8 ± 8.3 years) male patients working in the converter shop of a metallurgical plant. Genomic DNA was isolated using the LumiPure kit (Lumiprobe, Russia) in accordance with the manufacturer's instructions for use. Genotyping was performed using a QuantStudio™ 3 real-time PCR system (ThermoFisher, USA) and a commercial SNP-Screen kit (Synthol, Russia).

Results. The Val/Val genotype was associated with higher systolic and diastolic blood pressure, and total blood cholesterol.

Limitations. The study limitations include the lack of comprehensive data on working conditions in the sanitary and hygienic characteristics presented. There is no control group in the study, which does not allow assessing the contribution of occupational risk factors to the development of cardiovascular diseases in carriers of the Val/Val genotype. However, our sample can be considered representative, which allows applying the findings to assessing health risks for the adult working-age population involved in ferrous metals production with account for regional features.

Conclusion. We assume that the Val/Val genotype is associated with risk factors for cardiovascular disease in the metallurgists due to the reduced antioxidant potential.

Keywords: *SOD2* gene Ala16Val polymorphism; superoxide dismutase; industrial workers; cardiovascular diseases; risk factors

Compliance with ethical standards: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No. 1 of February 26, 2021). All study participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Bereza I.A., Amromina A.M., Shaikhova D.R., Shastin A.S., Gazimova V.G., Astakhova S.G., Sutunkova M.P. Relationship of the superoxide dismutase 2 (*SOD2*) gene Ala16Val polymorphism with risk factors for the cardiovascular disease risk factors in iron and steel production employees. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(5): 457–461. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461> <https://elibrary.ru/ppesvo> (In Russ.)

For correspondence: Ivan A. Bereza, Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: ivan11011994@gmail.com

Information about the authors:

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

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

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

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

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

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

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

Contribution: Bereza I.A., Amromina A.M., Shaikhova D.R. — data collection and processing, statistical analysis, draft manuscript preparation and editing; Shastin A.S., Gazimova V.G., Astakhova S.G. — data collection, manuscript editing; Sutunkova M.P. — research conception and design, manuscript editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 15, 2023 / Accepted: May 31, 2023 / Published: June 20, 2023

Введение

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертности населения, в том числе работников, трудовая деятельность которых связана с воздействием вредных производственных факторов. В настоящее время одними из основополагающих причин развития и осложнений болезней системы кровообращения считаются традиционные факторы риска (ФР), такие как артериальная гипертензия (АГ), повышенный уровень холестерина и глюкозы в крови, избыточная масса тела или ожирение, а также окислительный стресс (ОС) [1, 2]. Однако для своевременного выявления групп различной степени риска среди работающего населения необходимо учитывать не только наличие ФР, но и особенности их сочетания с условиями труда.

Например, для работников отрасли чёрной металлургии, которые подвергаются воздействию ксенобиотиков, причиной многих профессиональных болезней может являться нарушение гомеостаза ионов металлов, которое может привести к ОС — состоянию, при котором повышенное образование активных форм кислорода (АФК) подавляет антиоксидантную защиту организма и впоследствии вызывает повреждение ДНК, перекисное окисление липидов, модификацию белков и другие симптоматические эффекты болезней системы кровообращения [3].

Семейство оксидоредуктаз, известных как супероксиддисмутазы, является основой клеточных механизмов защиты от АФК. Существует три изоформы фермента, в том числе марганцевая супероксиддисмутата (MnSOD), присутствующая в митохондриях. MnSOD катализирует первую стадию удаления АФК, а также удаляет около 80% свободных радикалов, образующихся в процессах окисления и фосфорилирования [4]. Ген *SOD2*, кодирующий фермент MnSOD, отвечает за транспорт фермента в митохондриальный матрикс [5]. Для *SOD2* описано несколько однонуклеотидных полиморфизмов, наиболее изученным из которых является Ala16Val (rs4880). Полиморфизм Ala16Val, приво-

дящий к замене аланина (Ala) на валин (Val), связан с изменениями вторичной структуры белка. Было обнаружено, что Val в этой позиции гена *SOD2* снижает активность MnSOD [6].

Цель работы — оценка ассоциации полиморфизма Ala16Val гена окислительно-восстановительной системы с уровнем артериального давления, биохимическими показателями крови, а также со значением индекса массы тела (ИМТ) у работников металлургического комбината.

Материалы и методы

Для проведения исследования была сформирована выборка из 98 пациентов мужского пола в возрасте от 24 до 66 лет (средний возраст $48,8 \pm 8,3$ года), работающих в конвертерном цехе металлургического комбината. В исследование включили только пациентов мужского пола в связи с преобладанием мужчин среди обследуемых работников, а также для исключения влияния гормональных факторов. Стандарт обследования включал осмотр врача-терапевта, сбор жалоб и анамнеза, измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), проведение биохимического анализа крови для определения содержания общего холестерина (ХС) и глюкозы, измерение роста и массы тела, а также определение ИМТ. Распределение по группам ИМТ проведено в соответствии с практическим пособием [7]. Для определения полиморфизмов генов пробы венозной крови больных забирали в пробирки типа вакутейнер с ЭДТА. Кровь замораживали при минус 40 °С, затем выделяли ДНК с помощью набора LumiPure (Lumiprobe, Россия) на спин-колонках в соответствии с инструкцией производителя. Генотипирование проводили методом qPCR при помощи системы ПЦР с оптической детекцией в реальном времени QuantStudio 3 (ThermoFisher, США) и готового коммерческого набора для определения однонуклеотидных полиморфизмов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», Россия).

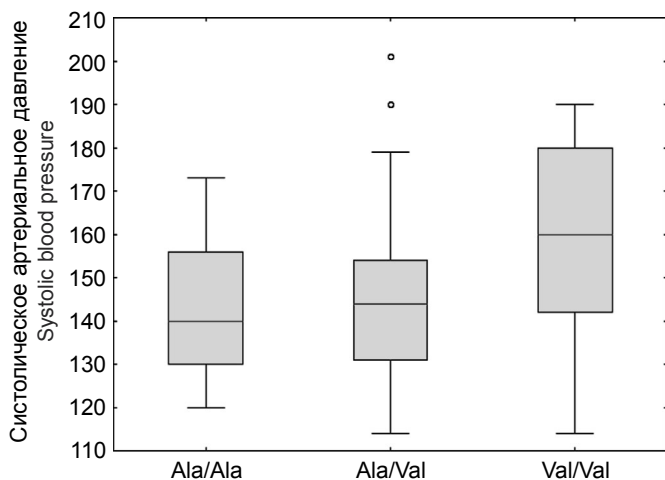


Рис. 1. Показатель систолического давления у носителей разных генотипов Ala16Val гена *SOD2* ($p = 0,0011$) ($n = 98$). На графике указаны медианы, 25–75% квартили, минимальные и максимальные значения, выбросы.

Fig. 1. Systolic blood pressure values in carriers of different Ala16Val genotypes of the *SOD2* gene ($p = 0.0011$) ($n = 98$). The graph shows medians, 25–75% quartiles, extremes, and outliers.

Для оценки соответствия распределений генотипов и аллелей ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. При проверке нормальности распределения выборки использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Для определения значимости различий в средних значениях показателей по группам трёх генотипов по кодоминантной генетической модели (Ala/Ala против Ala/Val против Val/Val) с нормальным распределением выборки использовался параметрический метод однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA). Для проверки равенства медиан значений показателей для групп с разным генотипом с ненормальным распределением выборки по кодоминантной генетической модели использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 12.

Результаты

В данном исследовании мы оценивали распределение частот встречаемости генотипов по полиморфизму Ala16Val. Анализ показал, что распределение аллелей в исследуемой выборке соответствовало распределению в европеоидной популяции: Ala/Ala – 26,52%; Ala/Val – 45,92%; Val/Val – 27,55%. В связи с этим данная выборка может рассматриваться как однородная.

Нормальное распределение выборки было подтверждено для показателей САД, ДАД, ХС и ИМТ, но не для содержания глюкозы в крови. Были обнаружены статистически достоверные различия между значениями показателей САД, ДАД, а также ХС между группами с различными генотипами. Значения показателей САД, ДАД и ХС у носителей генотипа Val/Val (мутантный) было выше, чем у двух других групп с генотипами Ala/Ala и Ala/Val (рис. 1–3).

Статистически значимых различий в содержании глюкозы для работников с разными генотипами Ala16Val гена *SOD2* выявлено не было. Кроме того, средние значения ИМТ для каждой группы по генотипу *SOD2* были выше значений, характерных для нормальной массы тела (18,5–24,9): среднее значение Ala/Ala – 29,37; Ala/Val – 27,05; Val/Val – 28,95. Распределение исследуемой выборки по интерпретации ИМТ было следующим: нормальная масса тела ($n = 19$),

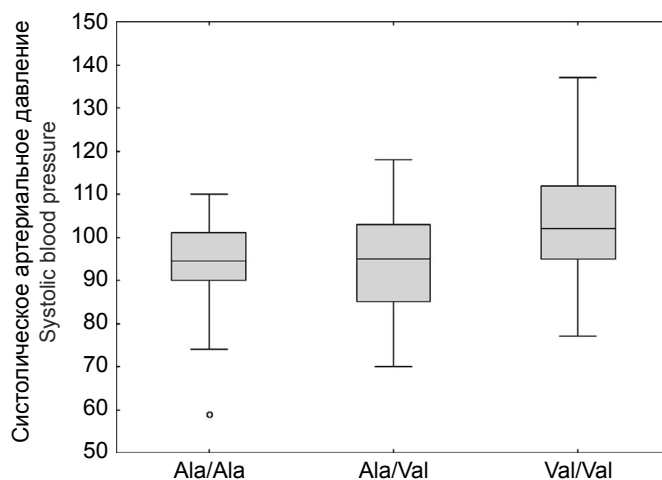


Рис. 2. Показатель диастолического давления у носителей разных генотипов гена *SOD2* ($p = 0,0027$) ($n = 98$). На графике указаны медианы, 25–75% квартили, минимальные и максимальные значения, выбросы.

Fig. 2. Diastolic blood pressure values in carriers of different Ala16Val genotypes of the *SOD2* gene ($p = 0.0027$) ($n = 98$). The graph shows medians, 25–75% quartiles, extremes, and outliers.

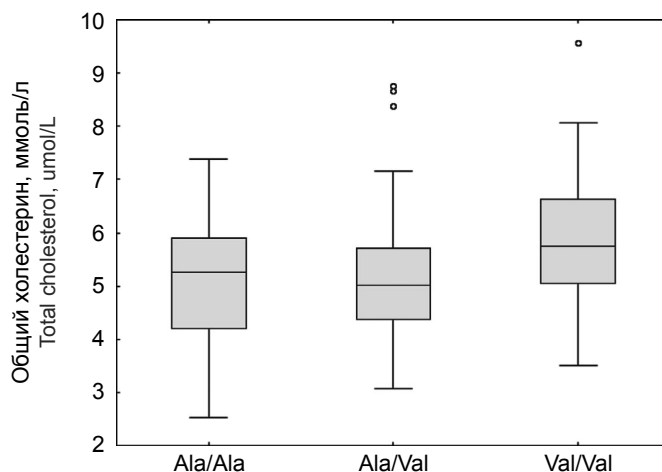


Рис. 3. Общее содержание ХС в крови у носителей разных генотипов гена *SOD2* ($p = 0,0193$) ($n = 98$). На графике указаны медианы, 25–75% квартили, минимальные и максимальные значения, выбросы.

Fig. 3. Total cholesterol levels in carriers of different Ala16Val genotypes of the *SOD2* gene ($p = 0.0193$) ($n = 98$). The graph shows medians, 25–75% quartiles, extremes, and outliers.

избыточная масса тела ($n = 46$), ожирение I степени ($n = 27$), ожирение II степени ($n = 5$), ожирение III степени ($n = 1$). Данная выборка не стала показательной для анализа взаимосвязи ИМТ и генотипа по полиморфизму Ala16Val, так как большинство обследуемых людей имели избыточную массу тела.

Обсуждение

В отработанных газах конвертерного цеха присутствуют пылегазовыделения, содержащие тепло, ряд вредных газов (окись и двуокись углерода, оксиды азота и серы, фториды) и пыль, в состав которой входят железо, углерод, соединения марганца, фосфора и другие примеси. В кислородных конвертерах пыль на 30–85% состоит из оксидов железа [8, 9].

Как основные механизмы токсичности тяжёлых металлов рассматриваются связывание функциональных групп биологически важных веществ, вытеснение биогенных металлов из металлосодержащих комплексов, а также участие в окислительно-восстановительных реакциях, приводящих к металл-индуцированному ОС [3, 4, 10, 11]. Например, железо в клетках участвует в окислительно-восстановительных реакциях, приводящих к появлению супероксида, который в ходе реакций Фентона и цикла Хабера – Вейса приводит к образованию пероксида водорода и гидроксильного радикала [12]. Предполагается, что ОС непосредственно связан с АГ, так как в некоторых случаях при использовании антиоксидантных добавок удавалось снизить артериальное давление [13]. Ранее было показано, что генотип Val/Val способствует гипертрофии или дилатации миокарда, увеличивая риск развития кардиомиопатии у пациентов с наследственным гемохроматозом – генетически обусловленной патологией, которая характеризуется чрезмерным накоплением железа [14].

В данном исследовании у работников с генотипом Val/Val были выявлены высокие значения показателей САД и ДАД. Эндотелий сосудов является одной из основных мишеней ОС, повышение уровня АФК приводит к увеличению митохондриальной проницаемости эндотелиоцитов, что сопряжено с инициацией апоптоза. Всё это способствует пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, а также отложению коллагена, что приводит к утолщению стенок и стенозу сосудов [15]. Таким образом, избыточная генерация АФК при генотипе Val/Val ведёт к потере способности эндотелия адаптироваться к меняющимся условиям гемодинамики путём нарушения эндотелий-зависимой релаксации и изменения сократительной активности сосудов.

Ассоциация генотипа Val/Val с высоким содержанием ХС, обнаруженная в нашем исследовании, подтверждает, что носители данного генотипа могут быть более восприимчивы к факторам риска болезней системы кровообращения. Высокое содержание ХС является одним из признаков дислипидемии, а также фактором риска развития атеросклероза,

за, ИБС, коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта. Также в ряде исследований была обнаружена связь генотипа Val/Val с метаболическими нарушениями и их осложнениями [11], такими как диабет или диабетические патологии системы кровообращения [16], диабетическая нефропатия [17] и ретинопатия [18]. Патогенетические связи между дислипидемией и АГ заключаются в том, что высокое артериальное давление повышает скорость проникновения атерогенных липопротеидов в стенку сосуда посредством прессионной конвекции, в ходе которой частицы липопротеидов под действием давления проникают в механически растянутые на фоне высокого артериального давления структуры субэндотелия [19].

Таким образом, мы предполагаем, что в результате воздействия вредных факторов одновременно со снижением антиоксидантного статуса значительно повышается частота процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, что может способствовать развитию болезни системы кровообращения.

Заключение

Была обнаружена ассоциация мутантного генотипа Val/Val полиморфизма Ala16Val гена *SOD2* с увеличением значений показателей САД, ДАД и ХС у работников металлургического комбината. Мы предполагаем, что носители мутантного генотипа Val/Val вследствие низкой активности фермента MnSOD имеют низкий антиоксидантный статус, что при воздействии вредных производственных факторов может способствовать генерации и накоплению АФК, иницируя ОС. Это вызывает повреждение эндотелия сосудов, которое может приводить к возникновению таких ФР болезни системы кровообращения, как АГ и увеличение содержания ХС. Определение полиморфизма Ala16Val способно помочь скорректировать лечение или комплекс профилактических и диагностических мероприятий для минимизации рисков, предполагающий разработку и реализацию персонализированных медико-профилактических программ для работников с вредными условиями труда.

Литература

(п.п. 3–7, 10–19 см. References)

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезни системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5–10. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-1-5-10> <https://elibrary.ru/rckgmr>
- Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021; 93(1): 4–6. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543> <https://elibrary.ru/tbevuh>
- Губарева В.В., Маслов К.А. Котел-утилизатор как способ сокращения вредных выбросов. В кн.: *Инновационные подходы в решении современных проблем рационального использования природных ресурсов и охраны окружающей среды. Сборник докладов Международной научно-технической конференции*. Белгород; 2019: 185–7. <https://elibrary.ru/olclzv>
- Кузьмина Р.И., Кожихина А.В., Иванова Ю.В., Ливенцев П.В. *Охрана окружающей среды в нефтепереработке*. Саратов; 2007: 18–9.
- Оганов R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012; 11(1): 5–10. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-1-5-10> (in Russian)
- Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93(1): 4–6. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543> <https://elibrary.ru/tbevuh> (in Russian)
- 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>
- Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012; 24(5): 981–90. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>
- Landis G.N., Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126(3): 365–79. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.08.012>
- 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): 311–9. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
- NHLBI Obesity Education Initiative. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults; 2000. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
- Gubareva V.V., Maslov K.A. Waste-heat boiler as a way to reduce harmful emissions. In: *Innovative Approaches to Solving Modern Problems of Rational Use of Natural Resources and Environmental Protection. Collection of Reports of the International Scientific and Technical Conference [Innovatsionnye podkhody v reshenii sovremennykh problem ratsional'nogo ispol'zovaniya prirodnnykh resursov i okhrany okruzhayushchey sredy. Sbornik dokladov Mezhdunarodnoy nauchno-tehnicheskoy konferentsii]*. Belgorod; 2019: 185–7. <https://elibrary.ru/olclzv> (in Russian)
- Kuz'mina R.I., Kozhakhina A.V., Ivanova Yu.V., Liventsev P.V. *Environmental Protection in Oil Refining [Okhrana okruzhayushchey sredy v neftepererabotke]*. Saratov; 2007: 18–9. (in Russian)
- Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu. Rev. Nutr.* 2010; 30: 105–22. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104804>
- Montano M.A., da Cruz I.B., Duarte M.M., da Costa Krewer C., da Rocha M.I., Mânica-Cattani M.F., et al. Inflammatory cytokines in vitro production are associated with Ala16Val superoxide dismutase gene polymorphism of peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine*. 2012; 60(1): 30–3. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.05.022>

Original article

12. Puntarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol. Aspects. Med.* 2005; 26(4-5): 299–312. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.001>
13. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care.* 2008; 31(Suppl. 2): S185–9. <https://doi.org/10.2337/dc08-s246>
14. Valenti L., Conte D., Piperno A., Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Fraquelli M., et al. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis. *J. Med. Genet.* 2004; 41(12): 946–50. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.019588>
15. McIntyre M., Bohr D.F., Dominiczak A.F. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension.* 1999; 34(4 Pt. 1): 539–45. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.34.4.539>
16. Chen H., Yu M., Li M., Zhao R., Zhu Q., Zhou W., et al. Polymorphic variations in manganese superoxide dismutase (MnSOD), glutathione peroxidase-1 (GPX1), and catalase (CAT) contribute to elevated plasma triglyceride levels in Chinese patients with type 2 diabetes or diabetic cardiovascular disease. *Mol. Cell Biochem.* 2012; 363(1-2): 85–91. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1160-3>
17. Möllsten A., Marklund S.L., Wessman M., Svensson M., Forsblom C., Parkkonen M., et al. A functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene and diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2007; 56(1): 265–9. <https://doi.org/10.2337/db06-0698>
18. Kangas-Kontio T., Vavuli S., Kakko S.J., Penna J., Savolainen E.R., Savolainen M.J., et al. Polymorphism of the manganese superoxide dismutase gene but not of vascular endothelial growth factor gene is a risk factor for diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93(10): 1401–6. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.159012>
19. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J. Nephrol.* 2007; 20(Suppl. 12): S45–50.