



Черняк Ю.И., Зуева Я.И.

Ассоциация полиморфных вариантов генов *GSTP1* и *GSTM1* с признаками туннельных синдромов у пациентов с вибрационной болезнью (пилотное исследование)

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Данные об ассоциации между вариантами генов *GSTs* и риском развития синдрома карпального канала (СКС) обуславливают целесообразность изучения подобной связи с выявленными при ультразвуковом обследовании изменениями структуры нервов верхних конечностей у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ).

Цель работы — установление ассоциации полиморфных вариантов генов *GSTP1* и *GSTM1* с признаками туннельных синдромов у пациентов с ВБ.

Материалы и методы. С использованием метода ПЦР-РТ изучены полиморфные варианты генов *GSTP1* (rs1695 и rs1138272) и *GSTM1* у 140 пациентов с вибрационной болезнью. Морфологическую структуру периферических нервов верхних конечностей у обследованных оценивали с помощью нескольких сонографических характеристик, в том числе площади поперечного сечения (ППС) периферических нервов.

Результаты. Выявлено увеличение максимальной ППС срединного нерва у носителей генотипа *GSTM1*—/— по сравнению с носителями генотипа *GSTM1*+ полиморфного варианта гена *GSTM1* ($p = 0,014$). Вместе с тем носители AG-гетерозиготы полиморфизма гена *GSTP1* (Ile105Val) относительно AA-гомозиготы были менее устойчивы к воздействию вибрации, поскольку имели меньший стаж работы в контакте с этим фактором ($p = 0,017$) на фоне выраженной тенденции к снижению такового на момент постановки диагноза ($p = 0,034$).

Ограничения исследования. К ограничениям следует отнести небольшой размер выборки, а также анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *GSTs* только с показателями ППС без учёта клинического и функционального состояния обследованных.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что участвующие в защите от окислительного стресса гены *GSTs* могут быть ассоциированы с развитием туннельного синдрома у пациентов с ВБ. Необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов с ВБ с последующим анализом показателей, характеризующих морфологическую структуру периферических нервов, электрофизиологических и клинических исследований.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; генетический полиморфизм; глутатион-S-трансферазы; синдром карпального канала; полинейропатия

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (заключение ЛЭК № 5 от 21.03.2023 г.). Каждый участник дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Черняк Ю.И., Зуева Я.И. Ассоциация полиморфных вариантов генов *GSTP1* и *GSTM1* с признаками туннельных синдромов у пациентов с вибрационной болезнью (пилотное исследование). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(9): 987–991. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-987-991> <https://elibrary.ru/peyzoj>

Для корреспонденции: Черняк Юрий Ильич, 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; Зуева Я.И. — сбор материала и обработка данных, написание текста, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Благодарность. Авторы выражают благодарность доктору мед. наук, профессору О.Л. Лахману за полезные советы при обсуждении 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 (№ 123032000007–8).

Поступила: 03.05.2024 / Поступила после доработки: 12.09.2024 / Принята к печати: 19.09.2024 / Опубликовано: 16.10.2024

Yury I. Chernyak, Yanina I. Zueva

Association of polymorphic variants of the *GSTP1* and *GSTM1* genes with signs of tunnel syndromes in patients with vibration disease (pilot study)

East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The data on the association between *GSTs* gene variants and the risk of developing carpal tunnel syndrome (CTS) determine the feasibility of studying the relationship with changes in the nerve structure of the upper limbs identified by ultrasound examination in patients with vibration disease (VD).

The aim of the study was to investigate the association of polymorphic variants of the *GSTP1* and *GSTM1* genes with signs of tunnel syndromes in VD patients.

Materials and methods. Polymorphic variants of the *GSTP1* (rs1695 and rs1138272) and *GSTM1* genes in one hundred forty male VD patients were studied using PCR-RT method. High-resolution ultrasonography parameters were used to evaluate the morphological structure of the peripheral nerves of the upper limbs in patients, including the cross-sectional area (CSA) of the peripheral nerves.

Results. A significant gain in CSA maximum of the median nerve was found in carriers of the *GSTM1*—/— genotype relative to those in the *GSTM1*+ polymorphic variant of the *GSTM1* gene ($p=0.014$). At the same time, AG-*GSTP1* (Ile105Val) heterozygote carriers were less resistant to vibration exposure compared to the AA homozygote ones. The AG carriers had a shorter period of vibration exposure ($p=0.017$), which was observed against the background of a pronounced tendency to a decrease in the period of vibration exposure at the time of VD diagnosis ($p=0.034$).

Limitations. Limitations include the small number of examined patients and the analysis of associations of polymorphic variants of *GSTs* genes only with CSA values without taking into account the clinical and functional status of patients.

Conclusion. The results obtained indicate that *GSTs* genes involved in protection against oxidative stress, may be associated with the development of CTS in VD patients. Further investigations are needed involving a larger number of VD patients with simultaneous analysis of the morphological structure of peripheral nerves, as well as of electrophysiological and clinical studies.

Keywords: vibration disease; genetic polymorphism; glutathione-S-transferase; carpal tunnel syndrome; polyneuropathy

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Protocol No. 5 of 21.03.2023). The voluntary informed consent was signed by all study participants.

For citation: Chernyak Yu.I., Zueva Ya.I. Association of polymorphic variants of the *GSTP1* and *GSTM1* genes with signs of tunnel syndromes in patients with vibration disease (pilot study). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(9): 987–991. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-987-991> <https://elibrary.ru/peyzjo> (In Russ.)

For correspondence: Yuri I. Chernyak, e-mail: yuri_chernyak@hotmail.com

Contribution: Chernyak Yu.I. — concept and study design, sample collection, implementation of methods and data analysis, final statistical data analysis, text writing and editing; Zueva Ya.I. — implementation of methods and data analysis, text writing and editing. 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 (No. 123032000007-8). The authors are grateful to project leader, Prof. Oleg L. Lakhman for useful comments in the process of the manuscript discussion.

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

Received: May 3, 2024 / Revised: September 12, 2024 / Accepted: September 19, 2024 / Published: October 16, 2024

Введение

Вибрационная болезнь (ВБ) характеризуется разнообразием проявлений, что обусловлено множественностью механизмов, участвующих в формировании патологии. Вибрация на резонансной или близкой к ней частоте приводит к увеличению окислительного стресса и воспаления, изменениям в морфологии сосудов, экспрессии генов и физиологической функции [1]. Предварительные исследования с использованием ультразвукового метода диагностики позволили выявить особенности изменений суставов, околосуставных тканей и нервов верхних конечностей у пациентов с ВБ, связанные с воздействием локальной вибрации [2]. Примерно у 30% обследованных установлены патологические сонографические признаки, характерные для синдрома карпального канала (СКК). Вместе с тем в работе А. Żyluk [3] в качестве одного из механизмов, участвующих в развитии идиопатического СКК, отмечается окислительный стресс, обусловленный накоплением активных форм кислорода в субсиновиальных мягких тканях сухожилий и связок [3, 4]. Повышенная генерация последних на фоне недостаточной мощности компонентов антиоксидантной защиты может привести к повреждению структур мягких тканей и инициировать развитие воспалительного процесса. В этом контексте заслуживают внимания глутатион-S-трансферазы (*GSTs*), представляющие семейство изоферментов, основная функция которых состоит в защите клеток от ксенобиотиков и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) посредством их восстановления, глутатионилирования или нуклеофильного замещения гидрофобных групп [5–7]. Результаты этих исследований побудили к поиску потенциальных ассоциаций между вариантами генов *GSTs* и риском развития СКК. В частности, Р. Egoğlu и соавт. [8] обнаружили более высокую заболеваемость пациентов с СКК среди носителей генотипа *GSTM1*-null по сравнению с контрольной группой. Авторы также выявили значимую связь между большей клинической тяжестью СКК (более высокого показателя Левина) у пациентов с вариантами *GSTP1* Ile/Val и Val/Val по сравнению с *GSTP1* Ile/Ile, носительство которого чаще отмечалось у лиц с клинически лёгким течением болезни.

По некоторым данным, наименее изучена связь полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с риском развития профессиональных болезней [9], поэтому представлялось актуальным изучить связь полиморфных вариантов генов *GSTs* с выявленными при ультразвуковом обследовании изменениями структуры нервов верхних конечностей у пациентов с ВБ.

Цель работы — установление ассоциации полиморфных вариантов генов *GSTP1* и *GSTM1* с признаками туннельных синдромов у пациентов с вибрационной болезнью.

Материалы и методы

К исследованию были привлечены 140 пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации (ВБлок, $n = 84$) и комбинированным воздействием локальной и общей вибрации (ВБкомб, $n = 56$). Пациенты ВБлок — работники авиастроительного предприятия (сборщики-клепальщики, слесари по изготовлению и доводке деталей летательных аппаратов, проходчики); пациенты ВБкомб — машинисты бульдозеров и экскаваторов, водители трелёвочных тракторов.

Венозную кровь отбирали в вакутейнеры с K_3 ЭДТА, аликвоты образцов хранили при температуре минус 40 °С до проведения анализа. ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровь-плюс» («Литех»). При генотипировании использовали наборы реагентов для определения полиморфизмов генов *GSTP1* (*GSTP1* rs1695), *GSTP1* (rs1138272) с аллель-специфичными зондами TaqMan («Синтол», Россия), для *GSTM1* — диагностическую систему определения продуктов амплификации в режиме реального времени от «Литех». Дискриминацию аллелей выполняли на оборудовании для ПЦР в режиме реального времени C1000 Thermal Cycler и CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США). Повторный выборочный анализ образцов не выявил ошибок в интерпретации результатов.

Морфологическую структуру периферических нервов верхних конечностей у обследованных пациентов оценивали с помощью сонографии с высоким разрешением, в том числе для диагностики характерных для туннельного синдрома изменений. Исследование проводили на ультразвуковом сканере MX7 (Mindray, КНР) линейным датчиком L14-6 с частотой 3,5–16 МГц. Протокол обследования включал оценку периартикулярных тканей — сухожилий тыла кисти, общего сухожилия разгибателей кисти, общего сухожилия сгибателей кисти. Нервы верхних конечностей осматривали на протяжении, оценивали максимальную площадь поперечного сечения (ППС) нерва в анатомических границах карпального, кубитального каналов, канала супинатора и канала Гийона. ППС срединного нерва представляет собой наиболее информативный показатель ультразвукового исследования СКК, коррелирующий с тяжестью синдрома запястного канала [10]. Для возможной оценки структурных изменений, ассоциированных с полинейропатией, использовали среднеарифметическое ППС обоих срединных и локтевых нервов на уровне предплечья [11, 12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, USA). Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (LQ_{25} – UQ_{75}). Критерий ANOVA Краскела — Уоллеса использовали при

Таблица 1 / Table 1

Возраст, стажевые характеристики и параметры структуры нервов пациентов с вибрационной болезнью в зависимости от генотипов полиморфизма *GSTP1* Ile105ValAge, vibration exposure time characteristics, and parameters of nerve structure of patients with vibration disease depending on the polymorphic variants of the *GSTP1* Ile105Val

Показатель Index	AA (Ile/Ile) <i>n</i> * = 66 (0.47)		AG (Ile/Val) <i>n</i> = 54 (0.39)		GG (Val/Val) <i>n</i> = 20 (0.14)	<i>p</i>
	<i>Me</i> (LQ ₂₅ –UQ ₇₅)	<i>p</i> ₁ / <i>p</i> ₂	<i>Me</i> (LQ ₂₅ –UQ ₇₅)	<i>p</i> ₃	<i>Me</i> (LQ ₂₅ –UQ ₇₅)	
Возраст, лет / Age, years	51 (46–56)	0.267 / 0.939	50.5 (42–55)	0.393	52 (46.5–55.5)	0.482
Стаж в контакте с вибрацией, лет Vibration exposure time, years	22 (19–31)	0.017 / 0.586	20 (17–27)	0.259	22 (18.5–29.5)	0.057
Стаж на момент установки диагноза, лет Vibration exposure time at the moment of making diagnosis, years	21.2 (16–29)	0.034 / 0.938	16.6 (14.6–23)	0.185	20.5 (15.6–29)	0.092
ППСмах срединного нерва, мм ² Maximum CSA of the median nerve, mm ²	12 (10–13)	0.383 / 0.321	11 (10–13)	0.717	11 (10–11.8)	0.510
ППСмах локтевого нерва, мм ² Maximum CSA of the ulnar nerve, mm ²	11 (8.5–14)	0.122 / 0.314	10 (8–12)	0.874	10 (8–13)	0.259
Средняя ППС периферических нервов, мм ² Average CSA of peripheral nerves, mm ²	10.5 (9.1–11.8)	0.020 / 0.139	9.1 (8.5–11.3)	0.789	9.6 (8.4–11.3)	0.048

Примечание. *p*₁ / *p*₂ – уровень статистической значимости различий между показателями индивидов с генотипом AA относительно AG и GG соответственно; *p*₃ – уровень статистической значимости различий между показателями индивидов с генотипами AG и GG (*U*-тест Манна – Уитни); *p* – уровень статистической значимости различий для критерия ANOVA Краскела – Уоллиса. Здесь и в табл. 2: * – для *n* приведены абсолютные значения (относительная частота); ППС – площадь поперечного сечения.

Note. * Absolute *n* values are presented (relative frequency). *p*₁/*p*₂/*p*₃ the significance level of differences between the indices of AA genotype carriers compared to AG and GG genotypes as well as the indicators of AG genotype carriers compared to GG genotype, respectively (Mann – Whitney *U*-test); *p* – the level in intergroup comparison: one-way analysis of variance (Kruskal – Wallis ANOVA). Here and in Table 2: CSA – cross-sectional area.

сравнении трёх независимых групп для полиморфизма *GSTP1* Ile105Val. В парном сравнении групп применяли непараметрический тест Манна – Уитни с поправкой Бонферрони при оценке значения *p*. Проверку соответствия равновесию Харди – Вайнберга (χ^2 -тест) выполняли с помощью программы SNPStats [13]. Статистически значимыми считались различия при *p* < 0,05 (*p* < 0,017 с учётом поправки).

Результаты

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов гена *GSTP1* (rs1695 и rs1138272) в обследованной выборке соответствовало распределению Харди – Вайнберга. Результаты, характеризующие зависимость изученных показателей пациентов с ВБ от носительства генотипов полиморфного локуса Ile105Val гена *GSTP1*, представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, различий в возрасте пациентов в зависимости от носительства генотипов изученного полиморфизма не обнаружено. При межгрупповом сравнении для стажа в контакте с вибрацией отмечено близкое к статистически значимому различие (*p* = 0,057), которое было обусловлено большим значением показателя у носителей генотипа AA по сравнению с носителями генотипа AG (*p* = 0,017). Кроме того, между этими подгруппами наблюдалась выраженная тенденция той же направленности (*p* = 0,034) для стажа в контакте с вибрацией на момент установления диагноза. Межгрупповой анализ изменений структуры нервов пациентов с ВБ выявил отличия только по средней ППС периферических нервов (*p* = 0,048), которые в значительной степени были определены различиями на границе статистической значимости между носителями генотипов AA и AG (*p* = 0,020).

В табл. 2 систематизированы результаты обследования носителей других изученных полиморфизмов – *GSTP1* Ala114Val и *GSTM1*.

Представленные в табл. 2 результаты свидетельствуют об отсутствии каких-либо отличий между подгруппами носителей генотипов полиморфного локуса Ala114Val гена *GSTP1* в обследованной выборке пациентов с ВБ. Отметим, что гено-

типы СТ и ТТ были объединены в общую подгруппу, так как последний был идентифицирован только у одного пациента. Напротив, для делеционного полиморфизма гена *GSTM1* выявлено значимое различие для максимальной ППС срединного нерва, которое выразилось в большей площади для носителей генотипа *GSTM1*–/– по сравнению с генотипом *GSTM1*+ (*p* = 0,014).

Мы также изучили отличия между подгруппами носителей генотипов изученных полиморфизмов только для пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации. Установлены различия средней ППС периферических нервов (*p* = 0,04, что выше скорректированного уровня значимости) между носителями генотипов AA и AG полиморфного локуса Ile105Val гена *GSTP1* (*n* = 35 для обеих подгрупп; 10,5 и 9 мм² соответственно). Выделим слабую тенденцию к повышению максимальной ППС срединного нерва для носителей генотипа *GSTM1*–/– по сравнению с генотипом *GSTM1*+ (*p* = 0,08; *n* = 43 и *n* = 41; 12 и 11 мм² соответственно).

Кроме того, был выполнен анализ ассоциации изученных показателей в зависимости от статуса пациента: работает (*n* = 61) / не работает (*n* = 79) в контакте с вибрацией после постановки диагноза вибрационная болезнь. В случае сравнения подгрупп для генотипов изученных полиморфизмов у завершивших работу в контакте с вибрацией выявлено увеличение максимальной ППС срединного нерва у носителей генотипа *GSTM1*–/– по сравнению с носителями генотипа *GSTM1*+ (*p* = 0,041; *n* = 39 и *n* = 40; 12 и 11 мм² соответственно). При сравнении подгрупп носителей одинаковых генотипов отметим тенденцию к повышению (близкой к уровню статистической значимости) средней ППС периферических нервов уже не работающих в условиях воздействия вибрации носителей генотипа CC полиморфного варианта (Ala114Val) гена *GSTP1* по сравнению пациентами, продолжающими работу в контакте с вибрацией (*p* = 0,056; *n* = 61 и *n* = 48; 10,4 и 9,5 мм² соответственно).

При сонографическом обследовании значимого увеличения ППС нервов в пределах канала супинатора и канала Гийона не наблюдалось.

Таблица 2 / Table 2

Возраст, стажевые характеристики и параметры структуры нервов пациентов с вибрационной болезнью в зависимости от генотипов полиморфизмов *GSTP1* Ala114Val и *GSTM1*, *Me* (LQ₂₅–UQ₇₅)

Age, vibration exposure time characteristics, and parameters of nerve structure of patients with vibration disease depending on the polymorphic variants of the *GSTP1* Ala114Val and *GSTM1*, *Me* (LQ₂₅–UQ₇₅)

Показатель Indices	<i>GSTP1</i> Ala114Val			<i>GSTM1</i>		
	CC (Ala/Ala) <i>n</i> = 109 (0.78)	CT + TT (Ala/Val + Val/Val) <i>n</i> = 31 (0.22)	<i>p</i>	<i>GSTM1</i> + <i>n</i> = 71 (0.51)	<i>GSTM1</i> –/– <i>n</i> = 69 (0.49)	<i>p</i>
Возраст, лет / Age, years	50 (43–56)	52 (46–56)	0.294	52 (43–56)	51 (45–56)	0.844
Стаж в контакте с вибрацией, лет Vibration exposure time, years	22 (19–30)	21 (18–28)	0.683	22 (18–29)	21.5 (19–29.5)	0.777
Стаж на момент установки диагноза, лет Vibration exposure time at the moment of making diagnosis, years	18 (15–27)	20 (15.5–27)	0.922	20.4 (15–27)	19 (15.1–26.7)	0.935
ППСмах срединного нерва, мм ² Maximum CSA of the median nerve, mm ²	11 (10–13)	12 (10–13)	0.264	11 (9–12.5)	12 (10–13)	0.014
ППСмах локтевого нерва, мм ² Maximum CSA of the ulnar nerve, mm ²	10 (8–13)	12 (9–14)	0.163	10 (8.5–12.5)	10 (8–14)	0.706
Средняя ППС периферических нервов, мм ² Average CSA of peripheral nerves, mm ²	9.8 (8.6–11.5)	10.3 (9–11.8)	0.225	9.8 (8.5–11.3)	10.3 (8.9–11.8)	0.230

Примечание. *p* – уровень статистической значимости различий между показателями индивидов с разными генотипами (*U*-тест Манна – Уитни).
Note. *p* – the significant level of differences between the indices of different genotypes carriers (Mann – Whitney *U*-test).

Обсуждение

В настоящее время рассматривается участие трёх различных механизмов генетической предрасположенности к СКК: синтез коллагена, деградация коллагена и защита от воздействия окислительного стресса в соединительной ткани. Выявлено, что окислительный стресс, обусловленный повышенной генерацией реактивных свободных радикалов в синовиальной соединительной ткани вокруг запястного канала, может привести к её повреждению, отёку и последующему развитию компрессии срединного нерва [4]. Глутатион-S-трансферазы представляют собой один из компонентов ферментативного звена антиоксидантной системы, вовлечённый в механизм защиты от окислительного стресса. Ранее была установлена связь между вариантами генов *GSTs*, кодирующих продукцию этих белков, с формированием СКК [8]. Поэтому исследование потенциальной роли генетических факторов (полиморфных вариантов генов *GSTs*) в этиологии туннельных синдромов у пациентов с ВБ, реализованное в настоящей работе, представляется обоснованным.

Анализ результатов, характеризующих изменение структуры нервов пациентов с ВБ в зависимости от полиморфных вариантов гена *GSTM1*, позволил выявить значимое увеличение ППС тах срединного нерва у носителей генотипа *GSTM1*–/– по сравнению с *GSTM1* + (12 и 11 мм² соответственно, *p* = 0,014), что согласуется с результатами генотипирования данного полиморфизма в выборке из 140 пациентов с диагностированным клинически идиопатическим туннельным синдромом запястья [8].

Исследование морфологической структуры периферических нервов верхних конечностей у обследованных пациентов, оценённой с помощью сонографии в зависимости от генотипов полиморфизма *GSTP1* Ile105Val, позволило обнаружить интересную закономерность. Носительство генотипа AA, наиболее благоприятного для активности кодируемого фермента, выявлено у пациентов как с большим стажем работы в контакте с вибрацией, так и с таковым на момент постановки диагноза, по сравнению с носителями генотипа AG. Это даёт основания предположить, что в исследованной выборке носители гетерозиготы AG были менее устойчивы к воздействию вибрации, что, возможно, выражается в более раннем развитии симптомов полинейропатии. Вместе

с тем носительство генотипа AA по сравнению с AG сопровождалось большей средней ППС периферических нервов (на границе статистической значимости; *p* = 0,02; 10,5 и 9,1 мм² соответственно). У пациентов только с идиопатическим СКК логично было бы ожидать обратное соотношение величин названного показателя для носителей генотипов AA и AG. Однако в клинической картине обследованных нами пациентов с ВБ преобладали симптомы полинейропатии, в меньшей степени отмечались ишемический компонент, туннельные синдромы, что согласуется с результатами других авторов [14]. При этом относительно меньшая средняя ППС может свидетельствовать о таких структурных изменениях периферических нервов, как снижение числа миелинизированных волокон и уменьшение толщины их миелиновой оболочки.

Изменения периферических нервов и нервных окончаний происходят под влиянием индуцированной вибрацией ишемии, а также напрямую при воздействии вибрации. Поскольку оценка структуры периферических нервов у пациентов затруднена, основным источником информации о морфологических изменениях являются данные, полученные с использованием экспериментальных моделей и биопсийного материала. Установлено, что непосредственно после воздействия вибрации на модели крысиного хвоста наблюдалась фрагментация кожных нервных окончаний, увеличение процента аксонов с разной степенью деградации миелиновой оболочки, отёк нервных стволов [15]. На следующих сроках обследования животных отмечалось увеличение числа шванновских клеток, а также редукция кожных нервных окончаний [16, 17]. Биопсия межкостных нервов пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации выявила фиброз эндонервия и перинервия, потерю миелина на разных стадиях, сокращение числа миелинизированных нервных волокон, увеличение количества коллагена в эндонервии и перинервии [18].

Ограничения исследования. Размер выборки был относительно небольшим, что не позволило выполнить независимый анализ для подгрупп пациентов, вибрационная болезнь у которых была обусловлена воздействием вибрации разных видов. Выяснение взаимосвязи между полиморфными вариантами генов и изменениями структуры нервов пациентов с ВБ в формате поперечного исследования потенциально могло определить получение ложноположительного либо

отрицательного результата. Кроме того, мы не изучали делеционный полиморфизм гена *GSTT1* и не исследовали ассоциации неблагоприятных сочетаний генотипов полиморфных локусов с признаками туннельных синдромов у пациентов с ВБ, как это было ранее выполнено при обследовании ликвидаторов накопленного ртутного загрязнения [19]. Следует отметить, что в рамках пилотного обследования пациентов рассматривались ассоциации полиморфных вариантов генов *GSTs* только с изменениями структуры нервов, которые ограничивались показателями ППС без учёта их клинического и функционального состояния.

Заключение

Проведено исследование оценки возможного влияния полиморфных вариантов генов *GSTM1* и *GSTP1* на некоторые интегральные показатели, характеризующие изменения структуры нервов пациентов с ВБ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что участвующие в защите от окислительного стресса гены *GSTs* могут ассоциировать с раз-

витием туннельного синдрома. Выявлено значимое увеличение максимальной ППС срединного нерва у носителей генотипа *GSTM1*—/— по сравнению с генотипом *GSTM1*+ делеционного полиморфизма гена *GSTM1*. Вместе с тем носители гетерозиготы AG полиморфного варианта гена *GSTP1* (Ile105Val) относительно гомозиготы AA были менее устойчивы к воздействию вибрации, поскольку имели меньший стаж в контакте с вибрацией на фоне выраженной тенденции к снижению стажа в контакте с вибрацией на момент постановки диагноза. В рамках будущих исследований полиморфизмы *GSTM1* и *GSTP1* (Ile105Val) могут быть разумными кандидатами, связанными с туннельными синдромами и симптомами полинейропатии у пациентов с ВБ. Для выявления надёжных ассоциаций полиморфных вариантов генов *GSTs* с признаками изменения структуры нервов верхних конечностей у пациентов с ВБ необходимы дальнейшие исследования на большей выборке, а также анализ широкого спектра показателей, характеризующих морфологическую структуру периферических нервов, электрофизиологических и клинических исследований.

Литература

(п.п. 1, 3, 4, 6–8, 10–19 см. References)

2. Лакман О.Л., Зуева Я.И. Применение ультразвуковой диагностики в изучении изменений суставов, околосуставных тканей и нервов верхних конечностей у пациентов с вибрационной болезнью. В кн.: «Профессия и здоровье»: Материалы 17-го Российского национального конгресса с международным участием. М.: 2023: 281–4. <https://doi.org/10.31089/978-5-6042929-1-4-2023-1-281-284> <https://elibrary.ru/ylewtf>
5. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*. М.: Слово; 2006. <https://elibrary.ru/qzdbbx>
9. Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с риском развития заболеваний (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2021; 100(12): 1385–90. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390> <https://elibrary.ru/gnsavx>

References

1. 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>
2. Lakhman O.L., Zueva Ya.I. The use of diagnostic ultrasound in studying changes in the joints, periarticular tissues and nerves of the upper extremities in patients with vibration disease. In: «Occupation and Health». *Proceedings of the 17th Russian National Congress with International Participation [«Professiya i zdorov'e»: Materialy 17-go Rossiyskogo natsional'nogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem]*. Moscow; 2023: 281–4. (in Russian)
3. Żyluk A. The role of genetic factors in carpal tunnel syndrome etiology: A review. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2020; 29(5): 623–8. <https://doi.org/10.17219/acem/118846>
4. Kim J.K., Koh Y.D., Kim J.S., Hann H.J., Kim M.J. Oxidative stress in subsynovial connective tissue of idiopathic carpal tunnel syndrome. *J. Orthop. Res.* 2010; 28(11): 1463–8. <https://doi.org/10.1002/jor.21163>
5. Mentshikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. *Oxidative Stress. Prooxidants and Antioxidants [Oksidativnyy stress. Prooksidanty i antioksidanty]*. Moscow: Slovo; 2006. <https://elibrary.ru/qzdbbx> (In Russian)
6. Morgenstern R. Kinetic behavior of glutathione transferases: understanding cellular protection from reactive intermediates. *Biomolecules*. 2024; 14(6): 641. <https://doi.org/10.3390/biom14060641>
7. Mannervik B., Morgenstern R. Glutathione transferases. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier; 2024: 2–50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95488-4.00032-2>
8. Eroğlu P., Erkol İnal E., Sağ Ş.Ö., Görükmez Ö., Topak A., Yakut T. Associations analysis of *GSTM1*, *T1* and *P1* Ile105Val polymorphisms with carpal tunnel syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35(5): 1245–51. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2855-0>
9. Amromina A.M., Sitnikov I.A., Shaikhova D.R. The relationship of polymorphic variants of genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* with the risk of developing diseases (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(12): 1385–90. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390> <https://elibrary.ru/gnsavx> (in Russian)
10. Karadağ Y.S., Karadağ O., Çiçekli E., Öztürk S., Kiraz S., Ozbakir S., et al. Severity of carpal tunnel syndrome assessed with high frequency ultrasonography. *Rheumatol. Int.* 2010; 30(6): 761–5. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1061-x>
11. Tellemann J.A., Grimm A., Goede S., Visser L.H., Zaidman C.M. Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2018; 57(5): 716–28. <https://doi.org/10.1002/mus.26029>
12. Brünner J., Motte J., Grüter T., Mork H., Bulut Y., Carolus A., et al. Nerve ultrasound distinguishes non-inflammatory axonal polyneuropathy from inflammatory polyneuropathy with secondary axonal damage. *Front. Neurol.* 2022; 12: 809359. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.809359>
13. 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>
14. Dahlin L.B., Sandén H., Dahlin E., Zimmerman M., Thomsen N., Björkman A. Low myelinated nerve-fibre density may lead to symptoms associated with nerve entrapment in vibration-induced neuropathy. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2014; 9(1): 7. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-9-7>
15. Raju S.G., Rogness O., Persson M., Bain J., Riley D. Vibration from a riveting hammer causes severe nerve damage in the rat tail model. *Muscle Nerve*. 2011; 44(5): 795–804. <https://doi.org/10.1002/mus.22206>
16. Loffredo M.A., Yan J.G., Kao D., Zhang L.L., Matloub H.S., Riley D.A. Persistent reduction of conduction velocity and myelinated axon damage in vibrated rat tail nerves. *Muscle Nerve*. 2009; 39(6): 770–5. <https://doi.org/10.1002/mus.21235>
17. Krajnak K., Riley D.A., Wu J., McDowell T., Welcome D.E., Xu X.S., et al. Frequency-dependent effects of vibration on physiological systems: experiments with animals and other human surrogates. *Ind. Health*. 2012; 50(5): 343–53. <https://doi.org/10.2486/indhealth.ms1378>
18. Strömberg T., Dahlin L.B., Brun A., Lundborg G. Structural nerve changes at wrist level in workers exposed to vibration. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54(5): 307–11. <https://doi.org/10.1136/oem.54.5.307>
19. Chernyak Y.I. Polymorphic loci of xenobiotic biotransformation genes in accumulated mercury pollution liquidators and in workers with chronic mercury vapors exposure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024; 176(6): 796–800. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06111-1>

Сведения об авторах

Черняк Юрий Ильич, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: yuri_chernyak@hotmail.com

Зуева Янина Иосавна, врач-ревматолог клиники ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: mabtera83@gmail.com

Information about the authors

Yuri I. Chernyak, PhD, DSc, leading researcher of the Laboratory of immuno-biochemical and molecular genetic investigations of the East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9641-0327> E-mail: yuri_chernyak@hotmail.com

Yanina I. Zueva, rheumatologist, Clinic of the East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0003-5316-2548> E-mail: mabtera83@gmail.com