



Черняк Ю.И., Зуева Я.И., Лахман О.Л.

Вклад полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в развитие нарушений структуры нервов у пациентов с вибрационной болезнью

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Предварительные результаты, указывающие на связь полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз (*GST*) с изменениями структуры нервов у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ), послужили основанием для проведения настоящего исследования на однородной выборке пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации (ВБлок), с привлечением контрольной группы.

Цель работы — установить вклад полиморфных вариантов генов *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1* в развитие нарушений структуры нервов у пациентов с ВБлок и охарактеризовать межгенные взаимодействия.

Материалы и методы. Методом ПЦР-РВ изучены полиморфные варианты генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* (Ile105Val и Ala114Val) у 171 мужчины: пациентов с ВБлок ($n = 89$) и индивидов контрольной группы ($n = 82$). Структуру периферических нервов оценивали с помощью сонографии, результаты выражали как площадь поперечного сечения (ППС). Для оценки межгенных взаимодействий использовали программу MDR 3.0.2.

Результаты. Выявлено повышение параметров структуры нервов у пациентов с ВБлок относительно контрольной группы на фоне отсутствия различий в возрасте. Среди пациентов с ВБлок носители делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* имели большую ППС в срединного нерва ($p = 0,015$ и $p = 0,008$ соответственно) по сравнению с носителями генотипа без делеции. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *GST* показал, что наибольшее влияние на вероятность развития нарушений структуры срединного нерва имеет полиморфизм Ile105Val гена *GSTP1*, а больший вклад в энтропию вносит полиморфный вариант Ala114Val гена *GSTP1*.

Ограничения исследования: небольшой размер выборки, отсутствие анализа электрофизиологических изменений и генно-средовых взаимодействий.

Заключение. Итоговый фенотипический исход (изменение структуры нерва) определяется не столько отдельными ассоциируемыми с риском полиморфными вариантами генов, сколько сбалансированностью всей совокупности генов глутатион-S-трансфераз, что может объяснять отсутствие сильных индивидуальных взаимосвязей в анализе.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; генетический полиморфизм; глутатион-S-трансферазы; межгенные взаимодействия; синдром карпального канала; срединный нерв

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «ВСИМЭИ» (заключение ЛЭК № 5 от 21.03.2023 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Черняк Ю.И., Зуева Я.И., Лахман О.Л. Вклад полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в развитие нарушений структуры нервов у пациентов с вибрационной болезнью. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(10): 1302–1308. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-10-1302-1308> <https://elibrary.ru/fnnonj>

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. — дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста, редактирование; Лахман О.Л. — редактирование рукописи. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

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: 12.09.2025 / Принята к печати: 15.10.2025 / Опубликована: 14.11.2025

Yury I. Chernyak, Yanina I. Zueva, Oleg L. Lakhman

Contribution of polymorphic variants of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes to the development of disorders of the nerve structure in patients with vibration syndrome

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

ABSTRACT

Introduction. Preliminary results indicate to the association of glutathione-S-transferase (*GST*) genes polymorphic variants with changes in the nerve structure in patients with vibration syndrome. Those results were the basis to conduct the present study on a sample of patients with hand-arm vibration syndrome (HAVS) with the involvement of a control group.

The aim of the study. To establish the contribution of *GSTP1*, *GSTM1*, and *GSTT1* genes polymorphic variants in the development of nerve structure disorders in HAVS patients and characterize intergene interactions.

Materials and methods. Polymorphic variants of the *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* (Ile105Val and Ala114Val) genes in one hundred seventy one man (89 HAVS patients and 82 control individuals) were studied by PCR-RT method. The structure of peripheral nerves was assessed using high-resolution ultrasonography and the results were expressed as the cross-sectional area (CSA). The MDR 3.0.2 software was used to assess of interactions polymorphic variants of *GST* genes.

Results. An increase of nerve structure parameters was found in HAVS patients relative to the control group despite the absence of age differences. Carriers of *GSTM1* and *GSTT1* genes deletion variants had a higher CSAmx of the median nerve ($p = 0.015$ and $p = 0.008$, respectively) compared with carriers of the genotype without the deletion among HAVS patients. Analysis of polymorphic variants interactions of *GST* genes made it possible to establish the Ile105Val *GSTP1* gene polymorphism to have the greatest influence on the probability of developing structure of the median nerve disorders while the Ala114Val *GSTP1* gene polymorphism makes a greater contribution to entropy.

Limitations. Limitations include the small number of examined individuals, lack of analysis of electrophysiological changes and gene-environment interactions.

Conclusion. The final phenotypic outcome (change in nerve structure) is determined not so much by individual risk-associated of genes polymorphic variants, but by the balance of the entire set of glutathione-S-transferase genes, which may explain the lack of strong individual relationships in the analysis.

Keywords: vibration syndrome; genetic polymorphism; glutathione-S-transferase; gene-gene interactions; carpal tunnel syndrome; median nerve

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 March 21, 2023). All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Chernyak Yu.I., Zueva Ya.I., Lakhman O.L. Contribution of polymorphic variants of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes to the development of disorders of the nerve structure in patients with vibration syndrome. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(10): 1302–1308. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-10-1302-1308> <https://elibrary.ru/fnonnj> (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. — study design, sample collection, implementation of methods and data analysis, final statistical data analysis, text writing and editing; Lakhman O.L. — text 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.

Funding. The study was supported within a framework of State Assignment for East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (No. 123032000007-8).

Received: September 12, 2025 / Accepted: October 15, 2025 / Published: November 14, 2025

Введение

Один из предполагаемых механизмов генетической предрасположенности к синдрому карпального канала (СКК) связан с защитой от окислительного стресса в соединительной ткани. Установлено, что активация процессов свободнорадикального окисления в синовиальной соединительной ткани вокруг запястного канала сопровождается её повреждением, отёком и последующим развитием компрессии срединного нерва [1]. В связи с этим были предприняты попытки оценки влияния некоторых вариантов генов глутатион-S-трансфераз (*GST*), кодирующих активность соответствующих ферментов, элемента звена антиоксидантной системы, на формирование СКК (в частности, на структурные изменения срединных нервов, характерные для названного синдрома). При этом среди носителей генотипа *GSTM1*-null авторы обнаружили более высокую заболеваемость у пациентов с СКК по сравнению с контрольной группой [2]. Кроме того, была выявлена связь между большей клинической тяжестью СКК у носителей генотипов с аллелью *Ile* полиморфного варианта *Ile105Val* гена *GSTP1* по сравнению с генотипом *Ile/Ile*, связанным с лёгким течением болезни. Ранее нами было показано, что гены *GST* могут быть ассоциированы с развитием туннельного синдрома у пациентов с ВБ. В частности, обнаружено увеличение максимальной ППС срединного нерва у носителей генотипа *GSTM1*-/- по сравнению с таковыми у *GSTM1*+ полиморфного варианта гена *GSTM1* [3].

В то же время полученные нами результаты имели ограничения, связанные не только с размером выборки обследованных пациентов. Во-первых, выборка объединила пациентов, у которых ВБ была вызвана воздействием различных видов вибрации. Во-вторых, на тот момент отсутствовала возможность сравнения параметров структуры нервов с контрольной группой. Таким образом, исследование роли полиморфных вариантов генов *GST* в качестве генетических факторов в развитии нарушений структуры срединного нерва не потеряло своей значимости. Кроме того, как следует из недавно опубликованной работы, связи полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с риском развития профессиональных болезней остаются наименее изученными [4].

Вместе с тем, как следует из обзора D. Lvovs и соавт., полигенные заболевания возникают в результате совместного влияния множества независимо действующих или взаимодействующих полиморфных генов (на фоне воздействия внешних факторов), причём вклад каждого из них по отдельности может быть достаточно мал или вовсе не проявляться [5]. В последнее время появились работы, посвящённые оценке с помощью биоинформатических методов вклада вариантов заинтересованных генов в формирование предрасположенности к соответствующим болезням, в том числе генов, кодирующих ферменты фазы I и II системы биотрансформации ксенобиотиков [6, 7].

С учётом вышеизложенного была поставлена задача изучить ассоциации полиморфных вариантов генов *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1* с развитием нарушений структуры нервов пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в сравнении с контрольной группой и оценить их вклад в вероятность нарушений структуры срединного нерва и характера межгенных взаимодействий, также влияющих на итоговый фенотип.

Цель работы — установить вклад полиморфных вариантов генов *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1* в развитие нарушений структуры нервов у пациентов с ВБлок и охарактеризовать межгенные взаимодействия.

Материалы и методы

К исследованию были привлечены мужчины ($n = 171$), распределённые в две группы: 1 — пациенты с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации (ВБлок; $n = 89$), 2 — индивиды контрольной группы ($n = 82$). В группу пациентов с ВБлок вошли сборщики-клёпальщики и слесари по изготовлению и доводке деталей летательных аппаратов (работники авиастроительного предприятия), а также проходчики [3]. Основными критериями включения в контрольную группу были сопоставимые с пациентами с ВБлок возраст, тяжесть трудового процесса и отсутствие профессионального контакта с вибрацией. К критериям исключения были отнесены системные воспалительные патологии и травмы верхних конечностей.

Забор крови, выделение ДНК, генотипирование полиморфных вариантов генов *GSTP1* (rs1695 и rs1138272) и *GSTM1*, дискриминации аллелей выполняли, как было описано ранее [3]. Кроме того, определяли мутации в гене *GSTT1* с использованием набора от «ФрактаЛ Био» (Россия) и оборудования для проведения ПЦР в режиме реального времени C100 Thermal Cycler и CFX96 Real-Time System (Bio-Rad). Повторный анализ произвольно отобранных образцов не выявил ошибок в интерпретации результатов.

Оценка структуры периферических нервов верхних конечностей (срединного и локтевого) у обследованных и протокол обследования также были детально описаны в нашей работе [3]. Для анализа локальных изменений нервов в области анатомических туннелей использовали наиболее информативный и надёжный диагностический параметр — площадь поперечного сечения нерва (ППС), определяемую методом ультразвукового слепого обвода (sonographic trace) [8]. Диффузные изменения, ассоциированные с полинейропатией, выражали в виде усреднённого значения ППС срединного и локтевого нервов на уровне предплечья [9, 10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ_{25} – UQ_{75})). Для межгруппового сравнения применяли непараметриче-

Таблица 1 / Table 1

Возраст и параметры структуры нервов пациентов с вибрационной болезнью и лиц контрольной группы, *Me* (LQ₂₅–UQ₇₅)
Age and nerve structure parameters in HAVS patients and individuals in control group, *Me* (LQ₂₅–UQ₇₅)

Показатель Index	ВБлок HAVS patients <i>n</i> = 89	Контрольная группа Control group <i>n</i> = 82	Уровень значимости при сравнении групп (<i>U</i> -критерий Манна – Уитни) Significance level of differences between the group (Mann – Whitney <i>U</i> test) <i>p</i>
Возраст, лет / Age, years	44 (41–49)	46 (42–49)	0.178
ППСмах срединного нерва, мм ² / CSA maximum of the median nerve, mm ²	11 (10–13)	9 (8–11)	0.00001
ППСмах локтевого нерва, мм ² / CSA maximum of the ulnar nerve, mm ²	10 (8–13)	8 (7–10)	0.00005
Средняя площадь поперечного сечения периферических нервов, мм ² Average cross-sectional area of peripheral nerves, mm ²	9.7 (8.7–11.5)	9 (8–10.5)	0.0025

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ППС – площадь поперечного сечения.

Note. Here and in Tables 2, 3: CSA – cross-sectional area.

ский *U*-критерий Манна – Уитни при оценке значения *p* (с поправкой Бонферрони в случае rs1695). Проверку соответствия равновесию Харди – Вайнберга (χ^2 -тест) выполняли с помощью программы SNPStats [11]. Статистически значимыми считались различия при *p* < 0,05 (*p* < 0,017 с учётом поправки).

Влияние взаимодействия генотипов изученных полиморфных вариантов генов *GSTs* на нарушения структуры срединного нерва оценивали методом снижения размерности (MDR – Multifactor Dimensionality Reduction) [12]. Обследованные индивиды были разделены в две группы в зависимости от величины ППСмах срединного нерва: до 11 мм² (*n* = 85) и ≥ 11 мм² (*n* = 86). Анализ выполняли с использованием программы MDR 3.0.2, размещённой в открытом доступе (<https://sourceforge.net/projects/mdr>). При этом для оценки силы взаимодействия между полиморфными вариантами генов *GSTs* и доли их вклада использовали выраженный в процентах показатель энтропии. Отношение

числа обследованных в группах составило 0,988, что позволило рассматривать набор данных как сбалансированный по количеству случаев и контролей.

Результаты

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов гена *GSTP1* в обеих обследованных группах соответствовало распределению Харди – Вайнберга. Результаты, характеризующие параметры структуры нервов пациентов с ВБлок и контрольной группы, представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, выявлены значимые различия изученных параметров структуры нервов у пациентов с ВБлок и лиц контрольной группы на фоне сопоставимого возраста.

Результаты, характеризующие зависимость изученных показателей пациентов с ВБлок и контрольной группы от носительства генотипов полиморфных локусов генов *GSTM1* и *GSTT1*, приведены в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Возраст и параметры структуры нервов пациентов с вибрационной болезнью и лиц контрольной группы в зависимости от генотипов полиморфизмов *GSTM1* и *GSTT1*, *Me* (LQ₂₅–UQ₇₅)

Age and nerve structure parameters HAVS patients and individuals in control group depending on genotype of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphic variants, *Me* (LQ₂₅–UQ₇₅)

Показатель Index		<i>GSTM1</i>		<i>p</i> ***	<i>GSTT1</i>		<i>p</i> ***
		<i>GSTM1</i> + <i>n</i> = 41/41*	<i>GSTM1</i> –/– <i>n</i> = 48/41		<i>GSTT1</i> + <i>n</i> = 76/74	<i>GSTT1</i> –/– <i>n</i> = 13/8	
Возраст, лет Age, years	ВБлок / HAVS	43 (40–48)	45 (41–50)	0.305	44 (41–49)	46 (41–48)	0.940
	Контроль / Control	46 (44–49)	46 (42–49)	0.545	46 (43–49)	44.5 (40–50)	0.38
	<i>p</i> **	0.091	0.846	–	0.152	1.0	–
ППСмах срединного нерва, мм ² CSA maximum of the median nerve, mm ²	ВБлок / HAVS	11 (9–12.5)	12 (10.5–13)	0.015	11 (9–13)	13 (13–13)	0.008
	Контроль / Control	9 (8–11)	9 (8–11)	0.833	9.5 (8–11)	9 (8–10.5)	0.487
	<i>p</i> **	0.068	0.00002	–	0.0007	0.004	–
ППСмах локтевого нерва, мм ² CSA maximum of the ulnar nerve, mm ²	ВБлок / HAVS	11 (8–13)	10 (8–14)	0.698	10 (8–13)	9 (8–14)	0.645
	Контроль / Control	8 (7–10)	9 (8–11)	0.145	8 (7–10)	6.5 (5–10.5)	0.140
	<i>p</i> **	0.0003	0.043	–	0.0001	0.064	–
Средняя ППС периферических нервов, мм ² Average CSA of peripheral nerves, mm ²	ВБлок / HAVS	9.5 (8.6–11.1)	10.3 (8.9–11.9)	0.182	9.7 (8.7–11.3)	10.7 (9–12.5)	0.343
	Контроль / Control	9 (8–10)	9 (8–11)	0.415	9 (8–10.5)	7.5 (6.7–10.2)	0.147
	<i>p</i> **	0.064	0.017	–	0.021	0.032	–

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – число носителей генотипа в группе пациентов с ВБлок / в контрольной группе; ***p* – уровень значимости при сравнении этих групп (*U*-критерий Манна – Уитни); ****p* – уровень статистической значимости различий между показателями индивидов с разными генотипами (*U*-критерий Манна – Уитни).

Note: Here and in Table 3: * – number of genotype carriers in the group of HAVS patients / in the control group; ***p* – significance level of differences between the group (Mann – Whitney *U* test); ****p* – the significant level of differences between the indicators of different genotypes carriers (Mann – Whitney *U* test).

Таблица 3 / Table 3

Возраст и параметры структуры нервов пациентов с вибрационной болезнью и лиц контрольной группы в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *GSTP1*, *Me* (LQ₂₅—UQ₇₅)Age and parameters of nerve structure in patients with vibration disease and individuals in control group depending on genotype of *GSTP1* polymorphic variants (Ile105Val and Ala114Val), *Me* (LQ₂₅—UQ₇₅)

Показатель Index		<i>GSTP1</i> rs1695			p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}	<i>GSTP1</i> rs1138272		p^{***}
		AA <i>n</i> = 36/36	AG <i>n</i> = 40/38	GG <i>n</i> = 13/8				CC <i>n</i> = 71/69	CT + TT <i>n</i> = 18/13	
Возраст, лет Age, years	ВБлок / HAVS	47 (42–50)	42 (40–47)	43 (41–47)	0.047	0.414	0.325	43 (40–49)	46 (42–50)	0.287
	Контроль / Control	45 (42–49)	47 (44–49)	42 (39–49.5)	0.365	0.298	0.262	46 (42–49)	46 (40–47)	0.200
	p^{**}	0.556	0.016	0.547	—	—	—	0.061	0.315	—
ППСмах срединного нерва, мм ² CSA maximum of the median nerve, mm ²	ВБлок / HAVS	12 (9–13)	11 (10.2–13)	10.5 (9–11)	0.846	0.299	0.245	11 (9–13)	12.5 (11–15)	0.111
	Контроль / Control	10 (9–11.5)	9 (8–11)	9 (8.5–9.5)	0.313	0.203	0.815	9 (8–11)	10 (8–11)	0.939
	p^{**}	0.018	0.001	0.076	—	—	—	0.0003	0.017	—
ППСмах локтевого нерва, мм ² CSA maximum of the ulnar nerve, mm ²	ВБлок / HAVS	11.5 (9–14)	9 (7.5–12)	11 (9–13)	0.035	0.532	0.224	10 (8–13)	10 (8–14)	0.659
	Контроль / Control	8 (6.5–9)	8.5 (7–11)	8 (7.5–12.2)	0.146	0.355	0.988	8 (7–10)	8 (8–11)	0.504
	p^{**}	0.000003	0.395	0.238	—	—	—	0.0002	0.138	—
Средняя ППС периферических нервов, мм ² Average CSA of peripheral nerves, mm ²	ВБлок / HAVS	10.5 (9.2–11.9)	9.2 (8.6–11.3)	9.7 (8.9–11)	0.049	0.347	0.494	9.7 (8.7–11.2)	9.9 (9.5–11.7)	0.368
	Контроль / Control	9 (8–10)	9.5 (7.5–11)	9 (9–10.6)	0.644	0.951	0.988	9 (8–10.5)	9 (8–10.5)	0.909
	p^{**}	0.0004	0.441	0.268	—	—	—	0.011	0.143	—

Примечание. p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} — уровень статистической значимости различий между показателями индивидов с генотипом AA относительно AG, AA и GG, AG и GG соответственно (*U*-критерий Манна – Уитни).

Note: p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} the significance level of differences between the indices of AA genotype carriers compared to AG, AA vs GG, as well as the AG vs GG, respectively (Mann – Whitney *U* test).

Как свидетельствуют данные табл. 2, межгрупповое сравнение носителей генотипа *GSTM1*+ выявило большее значение ППСмах локтевого нерва в области кубитального канала у пациентов с ВБлок относительно контрольной группы ($p = 0,0003$). При этом для носителей генотипа *GSTM1*–/– у пациентов с ВБлок обнаружено увеличение размеров всех изученных параметров, среди которых наиболее выраженными были различия для ППСмах срединного нерва в проекции карпального канала ($p = 0,00002$). Отметим, что только для этого показателя выявлено значимое увеличение размеров у носителей делеционного генотипа *GSTM1*–/– относительно генотипа *GSTM1*+ у пациентов с ВБлок ($p = 0,015$). Сравнение изученных показателей у пациентов с ВБлок и контрольной группы выявило для носителей одинаковых генотипов гена *GSTT1* повышенные значения у первых из них, за исключением ППСмах локтевого нерва для носителей генотипа *GSTT1*–/–. Как и в случае носительства делеции гена *GSTM1*, обнаружено увеличение ППСмах срединного нерва только у носителей генотипа *GSTT1*–/– относительно генотипа *GSTT1*+ у пациентов с ВБлок ($p = 0,008$). Особо отметим, что все вышеуказанные изменения установлены на фоне отсутствия различий групп по возрасту при обоих вариантах сравнения.

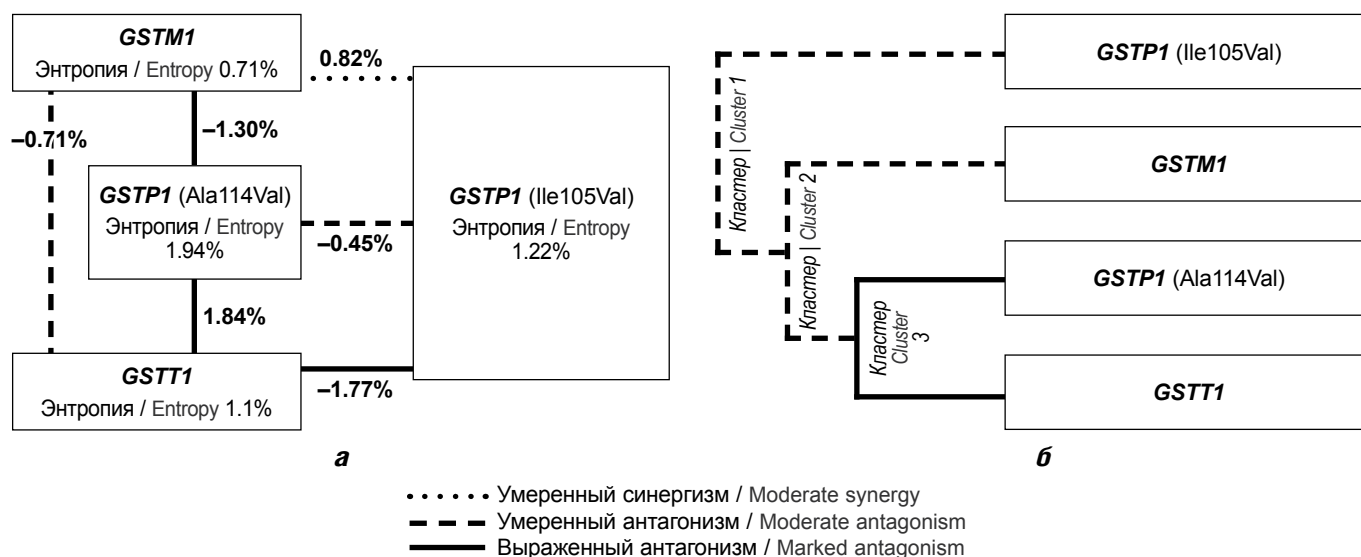
В табл. 3 содержатся результаты обследования, касающиеся двух изученных полиморфизмов гена *GSTP1*. Они свидетельствуют о значимых различиях в возрасте пациентов с ВБлок и контрольной группы ($p = 0,016$), являющихся носителями генотипа AG полиморфного варианта Ile105Val гена *GSTP1* (rs1695). Тем не менее это сопровождалось большим значением ППСмах срединного нерва у пациентов с ВБлок относительно контрольной группы ($p = 0,001$). Все три изученных параметра структуры нервов были значимо выше у пациентов с ВБлок носителей генотипа AA относительно таковых в контрольной группе. В наибольшей степени закономерность проявилась для ППСмах локтевого нерва ($p = 0,00003$). Сравнение подгрупп из носителей генотипа GG не выявило каких-либо различий по изученным параметрам. Кроме того, анализ полученных результатов (с учётом поправки Бонферрони) не показал значимых различий подгрупп, сформированных из носителей разных генотипов.

Сравнение подгрупп носителей генотипа CC полиморфного варианта Ala114Val гена *GSTP1* (rs1138272) – пациентов с ВБлок и контрольной группы – выявило большие значения трёх изученных параметров в первой из них. Заметим, что генотипы CT и TT были объединены, поскольку последний был идентифицирован только у двух индивидов, по одному в каждой обследованной группе. При межгрупповом сравнении параметров структуры нервов для носителей генотипов CT + TT выявлены различия только по ППСмах срединного нерва ($p = 0,017$). Различий по изученным параметрам между подгруппами носителей генотипов CC и CT + TT не установлено.

Далее с использованием программы MDR 3.0.2 проведено моделирование межгенных взаимодействий четырёх полиморфных вариантов трёх генов *GST*, позволяющее оценить вклад каждого полиморфизма в вероятность нарушений структуры срединного нерва (см. рисунок). Оценка адекватности четырёхлокусной модели (все изученные полиморфизмы генов *GSTs*) установила: параметр согласованности (перекрёстной проверки) – 10/10, сбалансированная точность предсказания – 0,62 ($\chi^2 = 9,88$; $p < 0,002$; OR = 2,67; 95% CI = 1,44–4,96), чувствительность и специфичность – 0,65 и 0,59 соответственно.

Как следует из представленного на рисунке, а, графа, наибольший вклад в увеличение вероятности нарушений структуры срединного нерва из изученных четырёх полиморфных вариантов генов *GST* вносит полиморфизм Ala114Val гена *GSTP1* с показателем энтропии 1,94%. Вклад других полиморфизмов составил: Ile105Val гена *GSTP1* – 1,22%, *GSTT1* – 1,1% и *GSTM1* – 0,71%. При этом взаимодействие между вариантами генов *GSTP1* (Ile105Val) и *GSTM1* характеризовались как умеренный синергизм (0,82%), между полиморфными вариантами гена *GSTP1*, а также между двумя делеционными полиморфизмами – как умеренный антагонизм (–0,45% и –0,71% соответственно). На этом фоне взаимодействие в парах *GSTP1* (Ile105Val) – *GSTT1*, *GSTT1* – *GSTP1* (Ala114Val) и *GSTP1* (Ala114Val) – *GSTM1* проявлялось как выраженный антагонизм (все значения < –1,3).

Кроме того, моделирование позволило выделить три кластера: 1 – *GSTP1* (Ile105Val); 2 – *GSTM1*; 3 – *GSTP1*



Граф (а) и дендрограмма (б) взаимодействий полиморфных вариантов генов *GSTs* в развитии нарушений структуры срединного нерва. Численные значения (в % энтропии) в узлах — вклад полиморфизма, линий между узлами — эффекта взаимодействия.

Graph (a) and dendrogram (б) of *GSTs* genes polymorphic variants interactions in the development of the median nerve structure disorders. Numerical values (in % entropy) in nodes are the contribution of polymorphism, lines between nodes are the interaction effect.

(Ala114Val) и — *GSTT1* (см. рисунок, б). При этом взаимодействие в первом и втором кластере характеризуется как умеренный антагонизм, а в третьем кластере как выраженный антагонизм.

Обсуждение

Проведённое исследование стало логическим продолжением нашей работы по оценке влияния полиморфных вариантов генов *GST* на показатели, характеризующие изменения структуры нервов верхних конечностей пациентов с ВБлок [3]. Было показано, что у таких пациентов глутатион-S-трансферазы, участвующие в защите от окислительного стресса, кодируются генами, ассоциирующимися с симптомами полинейропатии. В настоящей работе определён вклад четырёх полиморфных вариантов генов *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1* в развитие нарушений структуры нервов пациентов с ВБлок, обусловленной воздействием локальной вибрации. Кроме того, предпринята попытка оценить вклад каждого полиморфизма в вероятность нарушений структуры срединного нерва и выявить особенности межгенных взаимодействий, которые также влияют на итоговый фенотип.

Анализ результатов проведённых исследований продемонстрировал, что все три показателя, характеризующие структуру нервов пациентов с ВБлок, значительно превышали таковые в контрольной группе при отсутствии различий в возрасте. Это могло быть следствием как большей распространенности туннельных синдромов в группе пациентов с ВБлок, так и мононейропатии на фоне прямого повреждающего воздействия вибрации либо сонографического проявления полинейропатии в рамках ВБ или совокупности всех перечисленных факторов [13, 14]. Имеющиеся на текущий момент сведения не позволяют объяснить отмеченный выше эффект. Исследование зависимости изученных параметров от генотипов полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов с ВБлок выявило, что для обоих генов носители делеционных вариантов имели большую ППСтах срединного нерва по сравнению с носителями генотипа без делеции. При этом в подгруппах со сниженной активностью фермента значение медианы названного показателя составило 12 и 13 мм² соответственно и находилось в рамках диапазона патологических изменений. Можно предположить, что окислительный стресс вносит вклад в поражение (струк-

турное изменение) срединных нервов под воздействием вибрации, а носители делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* имеют высокий прогностический риск развития ВБлок и нуждаются в более тщательном мониторинге здоровья. Для других параметров структуры нервов пациентов с ВБлок и контрольной группы подобные отличия не установлены. Последнее, вероятно, связано с различиями патогенеза поражения срединного нерва (в карпальном канале) и локтевого нерва (в кубитальном канале) при вибрационной болезни. Срединный нерв в ригидном костно-связочном туннеле гораздо более уязвим к ишемии и отёку, вызываемым окислительным стрессом. Локтевой нерв в кубитальном канале более подвижен, и его поражение в большей степени может быть связано с прямым механическим травмированием вибрацией и повторяющимися движениями, нежели с опосредованным биохимическим повреждением. Таким образом, генетическая предрасположенность к окислительному стрессу является более весомым фактором риска именно для поражения срединного нерва.

Зависимость изученных показателей от генотипов обоих полиморфных локусов гена *GSTP1* не выявила значимых различий, однако были установлены различия носителей одинаковых генотипов при сравнении групп. Важно отметить следующее. Во-первых, в случае Ile105Val у пациентов с ВБлок ППСтах срединного нерва уменьшалась (статистически незначимо) у носителей разных генотипов в порядке AA, AG и GG. Это несколько противоречит нашим представлениям, поскольку в указанном порядке детерминируется снижение активности фермента. Во-вторых, в табл. 3 представлен единственный случай, когда для носителей генотипа AG в контрольной группе зарегистрировано более высокое (статистически незначимо) значение параметра (средняя ППС периферических нервов) в сравнении с пациентами с ВБлок. Данный факт отмечен на фоне различий в возрасте обсуждаемых подгрупп. Такая направленность изменений не согласуется с ранее полученными результатами, показавшими, что носители гетерозиготы AG относительно генотипа AA были менее устойчивы к воздействию вибрации, поскольку имели меньший стаж в контакте с вибрацией [3].

Один из механизмов развития поражения нерва при воздействии вибрации реализуется через окислительный стресс [15], что в нашем исследовании подтверждается большей долей

признаков нейропатии срединного нерва в группе пациентов с ВБлок как с делеционными полиморфизмами *GSTM1* и *GSTT1*, так и с генотипами обоих полиморфных вариантов гена *GSTP1*. Как следует из данных обследования контрольной группы, часть включённых в неё индивидов также имела отклонение от нормы изученных параметров и, в частности, ППСмах срединного нерва: у 18 (21,95%) человек значение параметра > 11 мм². В совокупности это обосновало выбор названного показателя в качестве группирующего для выполнения MDR-анализа роли полиморфных вариантов генов *GST* в развитии изменения его структуры в объединённой группе.

Полученные данные свидетельствуют о вовлечённости в процесс нарушения структуры нервов, в том числе изменение параметров срединного нерва, всех изученных полиморфных локусов генов *GST*. Проведённый MDR-анализ свидетельствует о том, что в межгенном взаимодействии среди изученных полиморфных локусов генов *GST* наибольшее влияние на вероятность исхода имеет полиморфизм Ile105Val гена *GSTP1* (дендрограмма), хотя из графа больший вклад в энтропию (характеризующий силу влияния на признак) вносит полиморфизм Ala114Val гена *GSTP1*. Такие результаты, вероятно, связаны со спецификой взаимодействий, маскирующих влияние каждого из локусов. В частности, из графа вклад полиморфного варианта Ile105Val гена *GSTP1* превышает таковой для полиморфизма гена *GSTM1* (делеция в котором рассматривается как фактор риска) — 1,22 и 0,71 соответственно. Можно предположить, что за счёт антагонистического взаимодействия с другими кластерами Ile105Val активирует альтернативные пути с участием ферментов, кодируемых генами других семейств глутатион-S-трансфераз, благодаря чему реализуются не только компенсаторные эффекты, но и обеспечивается протективный механизм изменения структуры срединного нерва. При этом, обсуждая защитный механизм Ile105Val, нельзя исключить возможные эффекты, обусловленные различиями уровней органоспецифической экспрессии изоформ глутатион-S-трансфераз [16]. Выявленные антагонистические взаимодействия между кластерами генов, особенно между полиморфными локусами *GSTP1* (Ile105Val)

и *GSTT1*, а также *GSTP1* (Ala114Val) и *GSTM1*, маскируют индивидуальные ассоциации. Это подчёркивает комплексный характер влияния генетических факторов на устойчивость периферических нервов к окислительному стрессу, индуцированному вибрацией. В целом оба графических способа представления результатов MDR-анализа указывают на сложность генетической архитектуры предрасположенности к нейропатии вибрационного генеза. Можно допустить, что вариант Ala114Val оказывает более прямое влияние (по вкладу в энтропию) на структуру или функцию белка, в то время как Ile105Val, имея более умеренный собственный вес, критически важен для регуляции межгенных взаимодействий (значимость в иерархии), определяющих итоговый фенотип.

Заключение

Исследование показателей, характеризующих структуру нервов, показало повышение таковых у пациентов с ВБлок относительно контрольной группы на фоне отсутствия различий в возрасте. Выявлена большая ППСмах срединного нерва у пациентов с ВБлок, носителей делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1*, по сравнению с носителями генотипа без делеции. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *GST* позволил установить, что наибольшее влияние на вероятность развития нарушений структуры срединного нерва имеет полиморфизм Ile105Val гена *GSTP1*, а больший вклад в энтропию вносит полиморфизм Ala114Val гена *GSTP1*. Таким образом, итоговый фенотипический исход (изменение структуры нерва) определяется не столько отдельными ассоциируемыми с риском полиморфными вариантами генов, сколько сбалансированностью всей совокупности генов глутатион-S-трансфераз (определяющих мощность фрагмента ферментативного звена антиоксидантной защиты), что может объяснять отсутствие сильных индивидуальных взаимосвязей в анализе. Представляется целесообразным продолжение исследований на большей выборке с изучением полиморфных вариантов других генов, ферментативного звена антиоксидантной системы с учётом генно-средовых взаимодействий.

Литература

- 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>
- 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>
- Черняк Ю.И., Зуева Я.И. Ассоциации полиморфных вариантов генов *GSTP1* и *GSTM1* с признаками туннельных синдромов у пациентов с вибрационной болезнью (пилотное исследование). *Гигиена и санитария.* 2024; 103(9): 987–91. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-987-991> <https://elibrary.ru/peyzjo>
- 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>
- Lvoys D., Фаворова О.О., Фаворов А.В. Полигенный подход к исследованию полигенных заболеваний. *Acta Naturae.* 2012; 4(3): 62–75. <https://elibrary.ru/pewkxf>
- Вавилин В.А., Горева О.Б., Шебуняева Я.Ю., Макарова С.И., Войтко М.С., Гришанова А.Ю. Роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* в развитии органотоксических эффектов химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2024; (1): 31–43. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-31-43> <https://elibrary.ru/qmejlp>
- Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Юсуфова М.А., Айтбаев К.А., Букуев Н.М. Вклад вариантов генов семейства глутатионтрансфераз *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1* в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(6): 805–13. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-805-813> <https://elibrary.ru/mvobjb>
- Takata S.C., Kysh L., Mack W.J., Roll S.C. Sonographic reference values of median nerve cross-sectional area: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2019; 8(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0929-9>
- Telleman J.A., Grimm A., Goedee 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>
- Brünger 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>
- 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>
- Motsinger A.A., Ritchie M.D. Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Hum. Genomics.* 2006; 2(5): 318–28. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-318>
- Ямщикова А.В., Гидаева М.О., Флейшман А.Н., Кунгурова А.А. Анализ поражения периферической нервной системы при вибрационной болезни. *Гигиена и санитария.* 2022; 101(7): 765–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-765-769> <https://elibrary.ru/jsccnm>
- Kerasnoudis A., Tsvigoulis G. Nerve ultrasound in peripheral neuropathies: a review. *J. Neuroimaging.* 2015; 25(4): 528–38. <https://doi.org/10.1111/jon.12261>
- 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>
- Mohana K., Achary A. Human cytosolic glutathione-S-transferases: quantitative analysis of expression, comparative analysis of structures and inhibition strategies of isozymes involved in drug resistance. *Drug Metab. Rev.* 2017; 49(3): 318–37. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1343343>

References

1. 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>
2. 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>
3. 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 Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(9): 987–91. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-987-991> <https://elibrary.ru/peyzjo> (in Russian)
4. 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 Sanitaria (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)
5. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae*. 2012; 4(3): 62–75. <https://elibrary.ru/pflssh>
6. Vavilin V.A., Goreva O.B., Shebunayeva Ya.Yu., Makarova S.I., Voitko M.S., Grishanova A.Yu., et al. Interaction of the *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* and *CYP2B6* genes in the development of organotoxic effects of chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2024; (1): 31–43. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-31-43> <https://elibrary.ru/qmejlp> (in Russian)
7. Isakova Zh.T., Kipen V.N., Usufova M.A., Aytbaev K.A., Bukuev N.M. Contribution of the *GSTM1*, *GSTP1* and *GSTT1* genes polymorphisms from glutathione transferases family to formation of predisposition for cervical cancer in women of Kyrgyz nationality. *Voprosy onkologii*. 2022; 68(6): 805–13. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-805-813> <https://elibrary.ru/mvojbx> (in Russian)
8. Takata S.C., Kysh L., Mack W.J., Roll S.C. Sonographic reference values of median nerve cross-sectional area: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2019; 8(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0929-9>
9. Tellemann J.A., Grimm A., Goedee 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>
10. 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>
11. 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>
12. Moutsier A.A., Ritchie M.D. Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Hum. Genomics*. 2006; 2(5): 318–28. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-318>
13. Yamshchikova A.V., Gidayatova M.O., Fleishman A.N., Kungurova A.A. Analysis of disorders of the peripheral nervous system in vibration disease. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(7): 765–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-765-769> <https://elibrary.ru/jsccnm> (in Russian)
14. Kerasnoudis A., Tsigoulis G. Nerve ultrasound in peripheral neuropathies: a review. *J. Neuroimaging*. 2015; 25(4): 528–38. <https://doi.org/10.1111/jon.12261>
15. Zyluk 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>
16. Mohana K., Achary A. Human cytosolic glutathione-S-transferases: quantitative analysis of expression, comparative analysis of structures and inhibition strategies of isozymes involved in drug resistance. *Drug Metab. Rev.* 2017; 49(3): 318–37. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1343343>

Сведения об авторах

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

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

Лакхман Олег Леонидович, профессор, доктор мед. наук, профессор РАН, директор ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: lakhman_o_l@mail.ru

Information about the authors

Yuri I. Chernyak, DSc (Biology), leading researcher, Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research, 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, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0003-5316-2548> E-mail: mabtera83@gmail.com

Oleg L. Lakhman, DSc (Medicine), professor, director, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013> E-mail: lakhman_o_l@mail.ru