

Статья поступила в редакцию 27.11.2024 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-5-8

EDN: PWLZSK

**Информация для цитирования:**

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Фунтикова И.С., Максимов В.Н. ВЛИЯНИЕ ДЕЛЕЦИОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНАХ GSTM1 И GSTT1 НА РАЗВИТИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 5-8.

**Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Фунтикова И.С., Максимов В.Н.**Новосибирский государственный медицинский университет,  
Государственная Новосибирская областная клиническая больница,  
НИИ терапии и профилактической медицины,  
г. Новосибирск, Россия

## ВЛИЯНИЕ ДЕЛЕЦИОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНАХ GSTM1 И GSTT1 НА РАЗВИТИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ

Анализ связи генетических маркеров с профессиональными заболеваниями помогает выделить среди работников группы с повышенной предрасположенностью к определенным болезням и разрабатывать своевременные профилактические меры. Для выявления маркеров, влияющих на развитие профессиональной нейросенсорной тугоухости (ПНСТ), проведено молекулярно-генетическое тестирование генов для оценки их роли в формировании чувствительности к производственному шуму.

**Цель исследования** – провести анализ влияния делеционного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1 на сроки развития ПНСТ для разработки критериев отбора лиц, требующих наблюдения и реабилитации.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 237 мужчин. Из них, 152 человека с ПНСТ и 86 человек – рабочие шумоопасных профессий без ПНСТ. Больные ПНСТ были разделены на две группы в зависимости от сроков развития заболевания. 1 группа – 58 человек с ранними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме менее 15 лет), 2 группа – 94 человека с поздними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме более 15 лет). В анализ были взяты следующие генетические маркеры: делеционный полиморфизм в генах GSTM1 и GSTT1.

Статистический анализ проводился в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335.

**Результаты.** Представлены результаты исследования ряда вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), выбранных на основании имеющихся данных об их роли и участии в патогенезе и формировании предрасположенности к ПНСТ, а также проведен анализ имеющихся ассоциаций.

**Заключение.** Выявлены генетические маркеры, ассоциированные с поздними сроками развития ПНСТ: делеция GSTT1 при нормальном гене GSTM1. Двойная делеция GSTT1/GSTM1 ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий (низкий риск развития).

**Ключевые слова:** профессиональная нейросенсорная тугоухость; слух; молекулярно-генетические аспекты нейросенсорной тугоухости; генетические маркеры профессиональной тугоухости; профессиональные заболевания

**Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Funtikova I.S., Maksimov V.N.**Novosibirsk State Medical University,  
State Novosibirsk Regional Clinical Hospital,  
Research Institute of Therapy and Preventive Medicine,  
Novosibirsk, Russia

### THE EFFECT OF DELETION POLYMORPHISM IN THE GSTM1 AND GSTT1 GENES ON THE DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL SENSORINEURAL HEARING LOSS

The analysis of the relationship of genetic markers with occupational diseases helps to identify groups with an increased predisposition to certain diseases among workers and develop timely preventive measures. To identify markers affecting the development of occupational sensorineural hearing loss (PNST), molecular genetic testing of genes was performed to assess their role in the formation of sensitivity to industrial noise.

**The aim of the research** – to analyze the effect of deletion polymorphism in the GSTM1 and GSTT1 genes on the timing of the development of PNST in order to develop criteria for the selection of persons requiring observation and rehabilitation.

**Materials and methods.** 237 men were examined. Of these, 152 people with PNST and 86 people are workers of noise-hazardous professions without PNST. Patients with PNST were divided into two groups depending on the timing of the disease development. Group 1 – 58 people with early onset of the disease (work experience in noise for less than 15 years), group 2 – 94 people with late onset of the disease (work experience in noise for more than 15 years).

The following genetic markers were analyzed: deletion polymorphism in the GSTM1 and GSTT1 genes

The statistical analysis was performed in the software environment of RStudio software, Inc., Boston, MA, version 1.2.1335.

**Results.** The results of a study of a number of variants of the nucleotide sequence (GNP) selected on the basis of available data on their role and participation in the pathogenesis and formation of predisposition to PNST are presented, as well as an analysis of existing associations.

**Conclusion.** Genetic markers associated with the late development of PNST have been identified: deletion of GSTT1 in the normal GSTM1 gene. The double deletion of GSTT1/GSTM1 is associated with the absence of disease in workers in noise-hazardous professions (low risk of development).

**Key words:** professional sensorineural hearing loss; hearing; molecular genetic aspects of sensorineural hearing loss; genetic markers of occupational hearing loss; occupational diseases

**Ц**елью спектра современных исследований посвящен изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выявить среди работающих групп лиц повышенного риска к отдельным заболеваниям и разрабатывать меры своевременной профилактики [1].

Окислительный стресс играет важную роль в патологическом механизме развития индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухости. Известно, что нарушение слуха происходит, главным образом, из-за необратимой потери волосковых клеток кортиева органа улитки [2].

Окислительный стресс в результате увеличения уровня активных форм кислорода и азота после воздействия шума является преобладающим фактором, вызывающим потерю волосковых клеток. Увеличение активных форм кислорода повреждает митохондрии, что приводит к высвобождению проапоптотических факторов, запускающих клеточный апоптотический ответ [3, 4]. Повреждение происходит в том случае, если антиоксидантные системы неэффективно нейтрализуют активные формы кислорода и азота. В улитке активны несколько антиоксидантных ферментов. Одни из них включают в себя ферменты, участвующие в метаболизме глутатиона, такие как глутатион-S-трансфераза (GST) [5].

Глутатион-S-трансферазы (GST) – большая группа ферментов, которая подразделяется на 4 класса:  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ; они вовлечены во вторую фазу биотрансформации эндогенных и экзогенных ксенобиотиков. Глутатион-S-трансферазы обладают широкой субстратной специфичностью, метаболизируя многие субстраты. Ферменты детоксикации имеют широкий изоферментный спектр, что определяется полиморфизмом кодирующих их генов. Различия в составе изоэнзимов приводят к разной способности метаболизма чужеродных веществ у различных людей, что может обуславливать неодинаковую степень предрасположенности к заболеваниям, развитие которых тесно связано с факторами внешней среды.

Известно, что делеции генов GSTM1 и GSTT1 ассоциированы с риском развития бесплодия, рака, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, болезни Паркинсона; относительно профессиональной тугоухости существуют противоречивые данные [6-9].

По данным Huanxi Shen et al. [10], были получены данные, что нулевой генотип GSTM1 был связан с восприимчивостью к ПНСТ.

Rabinowitz P.M. et al. [11] исследовали делеции генов GSTM1 и GSTT1. Авторами было обнаружено, что носительство полноразмерного гена GSTM1 является защитным фактором против потери слуха. Результат по исследованию ассоциации делеции гена GSTM1 с тугоухостью, инициированной шумом, не подтвердился в китайской популяции, при этом была показана выраженная взаимосвязь с наличием делеций в гене GSTT1.

**Цель исследования** – провести анализ влияния делеционного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1 на сроки развития ПНСТ для разработки критериев отбора лиц, требующих наблюдения и реабилитации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» были обследованы 237 мужчин. Из них, 152 человека с ПНСТ и 86 человек – рабочие шумоопасных профессий без ПНСТ. Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 57 [52,75; 60,25] лет, средний стаж работы в контакте с шумом составил 29,5 [23; 34,25] лет. Больные ПНСТ были разделены на две группы в зависимости от сроков развития заболевания. Первая группа – 58 человек с ранними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме менее 15 лет), средний возраст – 55,5 [51,25; 60] лет, вторая группа – 94 человека с поздними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме более 15 лет), средний возраст – 57 [53,25; 60,75] лет.

Обследованные были представлены следующими профессиональными группами: гражданская авиация, работники предприятий металлургии, горнодобывающей отрасли, водного транспорта.

Забор крови для исследований у больных проводился на базе клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Генетические исследования проводили на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол хлороформной экстракции. Изучены ВНП в генах GSTM1 и GSTT1.

**Статистический анализ** проводился в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335. Во всех случаях различия признавались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $P < 0.05$ . При выявлении статистически значимых различий среди категориальных переменных апостериорные сравнения проводились с использованием доверительных интервалов. При отклонении от условия нормальности распределения признака хотя бы в одной из групп значимость различий оценивалась с использованием U-критерия Манна-Уитни. Оценка нормальности распределения для клинических характеристик, измеренных в количественных шкалах, с числом наблюдений более трех, производилась формально с использованием W-критерия Шапиро-Уилка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ ВНП генов GSTM1 и GSTT1 в группе больных ПНСТ и в группе сравнения. При сравнении групп больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ достоверных различий не получено.

Получены статистически значимые различия ( $P = 0,015$ ) по частоте встречаемости генотипов в генах GSTT1/GSTM1 между группами пациентов с поздними сроками развития ПНСТ и группой сравнения. Результаты представлены в таблице.

Так, в группе сравнения двойная делеция в обоих генах встречается в 19% случаев, а в группе больных ПНСТ — у 8%, что может являться условно протективным фактором в отношении развития ПНСТ.

Носители генотипа с делецией в гене GSTT1 и нормальным геном GSTM1 среди пациентов с ПНСТ встречаются в 15% случаев, по сравнению с группой сравнения (3%). Следовательно, такая генетическая

конфигурация ассоциирована с развитием ПНСТ, но в более поздние сроки (более 15 лет работы в контакте с производственным шумом).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что двойная делеция GSTT1/GSTM1 встречается чаще в группе сравнения, что можно считать условно-протективным фактором (защитным) развития ПНСТ.

Встречаемость делеции GSTT1 при отсутствии делеции в гене GSTM1, напротив, встречалась чаще в группе с поздними сроками развития ПНСТ.

Наличие двойной делеции GSTT1/GSTM1 ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий, в то время как сочетание делеции GSTT1 с нормальным GSTM1 может ассоциироваться с более поздним развитием этого заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможной ассоциации между специфическими генетическими профилями в генах GSTT1/GSTM1 и поздними сроками развития ПНСТ. Эти данные могут быть полезны для дальнейшего изучения механизмов развития заболевания и разработки стратегии профилактики и лечения.

Индивидуальным фактором риска развития ПНСТ после 15 лет контакта с производственным шумом является делеция GSTT1 при нормальном гене GSTM1. Двойная делеция GSTT1/GSTM1 ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий (низкий риск развития).

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Таблица

**Частоты генотипов в генах GSTT1/GSTM1 в группе пациентов с поздними сроками развития ПНСТ и группе сравнения**

Table

**The frequencies of genotypes in the GSTT1/GSTM1 genes in the group of patients with late-onset PNST and the comparison group**

Генотип по GSTT1/GSTM1†	Поздние сроки развития ПНСТ стаж > 15 лет (n = 73)‡	Группа сравнения (n = 79)‡
Двойная делеция	6 (8%)	15 (19%)
Делеция GSTT1/Норма	11 (15%)	2 (3%)
Норма	37 (51%)	39 (49%)
Норма/Делеция GSTM1	19 (26%)	23 (29%)
Достоверность различий, p	0,15	

**Примечание:** GSTT1 – тета-1 глутатион S-трансфераза; GSTM1 – мю-1 глутатион S-трансфераза; † – наличие или отсутствие полиморфизма в генах GSTT1 и GSTM1; ‡ – данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES::**

1. Funtikova IS, Smirnova EL, Poteryaeva EL, Maksimov VN. The role of molecular-biological characteristics of the organism in the development of professional sensorineural hearing loss. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022; 62(5): 322-330. Russian (Фунтикова И.С., Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н. Роль молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости // Медицина труда и промышленная экология. 2022. Т. 62, № 5. С. 322-330.) doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-322-330
2. Yang ZJ, Zhao CL, Liang WQ, Chen ZR, Du ZD, Gong SS. ROS-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: a possible mechanism responsible for noise-induced ribbon synaptic damage. *Am J Transl Res*. 2024; 16(1): 272-284. doi: 10.62347/EVDE9449
3. Tan WJT, Song L. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in senso-rineural hearing loss. *Hear Res*. 2023; 434: 108783. doi: 10.1016/j.heares.2023.108783
4. O'Sullivan JDB, Bullen A, Mann ZF. Mitochondrial form and function in hair cells. *Hear Res*. 2023; 428: 108660. doi: 10.1016/j.heares.2022.108660
5. Loukzadeh Z, Sani HE, Sheikhha MH, Ratki FM. Association of GST gene polymorphism and noise-induced hearing loss: GST gene polymorphism and NIHL. *AIMS Public Health*. 2019; 6(4): 546-553. doi: 10.3934/publichealth.2019.4.546
6. Irimia T, Pușcașiu L, Mitranovici MI, Crișan A, Budianu MA, Bănes-cu C, et al. Oxidative-Stress Related Gene Polymorphism in Endometriosis-Associated Infertility. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(8): 1105. doi: 10.3390/medicina58081105
7. Song L, Yang C, He XF. Individual and combined effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on colorectal cancer risk: an updated meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020; 40(8): BSR20201927. doi: 10.1042/BSR20201927
8. Sobha SP, Kesavarao KE. Prognostic effect of GSTM1/GSTT1 polymorphism in determining cardiovascular diseases risk among type 2 diabetes patients in South Indian population. *Mol Biol Rep*. 2023; 50(8): 6415-6423. doi: 10.1007/s11033-023-08514-1
9. Fan HH, Li BQ, Wu KY, Yan HD, Gu MJ, Yao XH, et al. Polymorphisms of Cytochromes P450 and Glutathione S-Transferases Synergistically Modulate Risk for Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 888942. doi: 10.3389/fnagi.2022.888942
10. Shen H, Huo X, Liu K, Li X, Gong W, Zhang H, et al. Genetic variation in GSTM1 is associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population. *J Occup Environ Med*. 2012; 54(9): 1157-1162. doi: 10.1097/JOM.0b013e31825902ce
11. Rabinowitz PM, Wise JP Sr, Mobo BH, Antonucci PG, Powell C, Slade M. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. *Hear Res*. 2002; 173(1-2): 164-171. doi: 10.1016/s0378-5955(02)00350-7

**Сведения об авторе:**

СМИРНОВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; профессор отдела образования, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: smelel@mail.ru

ПОТЕРЯЕВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; гл. науч. сотрудник отдела гигиенических исследований, ФБУН «Новосибирский НИИГ» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия. E-mail: ngi@niig.su  
ФУНТИКОВА Инна Сергеевна, врач-оториноларинголог, ГБУЗ НСО ГНОКБ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: innafuntikova54@mail.ru

МАКСИМОВ Владимир Николаевич, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: medik11@mail.ru

**Information about author:**

SMIRNOVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; professor, department of education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. E-mail: smelel@mail.ru

POTERYAEVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; chief researcher, department of hygienic research, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia. E-mail: ngi@niig.su  
FUNTIKOVA Inna Sergeevna, otorhinolaryngologist, State Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk, Russia. E-mail: innafuntikova54@mail.ru

MAXIMOV Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: medik11@mail.ru

**Корреспонденцию адресовать:** ФУНТИКОВА Инна Сергеевна, 630087, г. новосибирск, ул. Немировича данченко, д. 130, ГБУЗ НСО «ГНОКБ».

Тел: 8 (383) 315-99-00 E-mail: innafuntikova54@mail.ru