

УДК (616.5-057: 57.083.32): 001. 891

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ

Кузьмина Л. П., Измерова Н. И., Коляскина М. М.,
Лазарашвили Н. А., Петинати Я. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение НИИ медицины труда РАМН,
г. Москва, Россия

Цель исследования. Изучить роль полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в механизмах формирования и развития профессиональных аллергических дерматозов.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 201 работник, контактирующий с веществами сенсибилизирующего и раздражающего действия с установленными профессиональными алергодерматозами. Для оценки механизмов формирования и развития профессиональных алергодерматозов были исследованы полиморфные варианты генов цитохромов P-450: цитохром P-450 1A1 (CYP1A1 (*2C I462V (A>G)) и цитохром P-450 3A4 (CYP3A4 (*1B A>G)), глутатион-S-трансферазы M1 (ген GSTM1), глутатион-S-трансферазы T1 (ген GSTT1), микросомальной эпоксидгидролазы 1 (EPHX1 полиморфизмы H139R (A-415G) и Y113H (T-337C)) с помощью метода – полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением реакции пироквенирования.

Результаты. Изучение генов полиморфной системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными алергодерматозами показало достоверно высокий процент встречаемости полиморфных вариантов генов CYP 1A1 *2C и EPHX1 A-415G по сравнению с популяционным контролем. Сочетание 3 и более неблагоприятных гетеро- и гомозиготных аллелей генов CYP 1A1, CYP3A4, EPHX1 и делеций генов GSTM1 и GSTT1, характеризуется более ранним (при стаже работы во вредных условиях до 5 лет) развитием, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом профессиональной патологии кожи.

Выводы. Полученные данные являются основой для разработки системы персонифицированных лечебно-профилактических мероприятий с применением антиоксидантной терапии у лиц алергоопасных производств и больных профессиональными алергодерматозами.

Ключевые слова: гены биотрансформации, профессиональные алергодерматозы, оценка риска развития

Вступление

Инновационные стратегии, основанные на геномных и постгеномных технологиях позволили подойти к разработке основ персонифицированной медицины, которая включает в себя такие важные аспекты, как: диагностика, прогнозирование рисков развития и профилактика, лечение и прогноз широко распространенных мультифакториальных заболеваний, в том числе и профессиональных и производственно-обусловленных у работающих во вредных и опасных условиях труда.

Сложное взаимодействие функций отдельных генов обеспечивает стабильность и адаптивность функционирования генотипа в целом в различных условиях среды. В результате отдельных генных мутаций, которые могут определять индивидуальные особенности метаболических систем организма, включая различные белковые и другие молекулярные структуры, системные проявления гомеостаза нарушаются, и изменяется способность организма выдерживать повреждающее воздействие факторов

окружающей среды различной природы – производственных, экологических, инфекционных.

В настоящее время представляется актуальным не только изучение механизмов общих реакций организма на воздействующие производственные факторы, но специфических проявлений у конкретного индивида. Профессиональные заболевания можно отнести к болезням с наследственной предрасположенностью, которые развиваются при сложном взаимодействии наследственных и внешних факторов. Причем, даже для одного и того же заболевания относительное значение наследственности и среды у разных лиц может быть неодинаковым. Чем больше унаследовано «предрасполагающих аллелей» и интенсивнее воздействие вредных факторов производственной или окружающей среды, тем выше вероятность возникновения заболевания [1, 2].

Многообразии производственных химических соединений с раздражающими и сенсибилизирующими свойствами, их комплексное воздействие на организм и кожу, в частности, в сочетании с многочисленными

факторами экзо- и эндогенного характера, включая генетически обусловленные особенности метаболизма, приводят к формированию и развитию профессиональных аллергических дерматозов [3].

Данные многочисленных исследований, выполненных в России и за рубежом, позволяют утверждать, что одним из основных биохимических процессов, определяющих индивидуальный ответ организма на воздействие ксенобиотиков, в том числе и лекарственных веществ, является биотрансформация с преимущественным участием многочисленного семейства цитохромов Р-450, ферментов конъюгации и транспортных белков.

Всю последовательность реакций по детоксикации ксенобиотиков можно разделить на две фазы:

- I фаза биотрансформации ксенобиотиков – химическая модификация, связанная с приданием токсическим соединениям гидрофильных свойств, которые облегчают их солюбилизацию, то есть растворение. К ферментам I-й фазы биотрансформации относят цитохромы Р450, флавиносодержащие монооксигеназы, эстеразы, амидазы, альдегиддегидрогеназы и др., которые участвуют в реакциях окисления и восстановления, а также гидролиза молекул ксенобиотика [4];
- II фаза биотрансформации ксенобиотиков – ковалентная конъюгация, ведущая к образованию транспортных форм ксенобиотиков и способствующая их выведению из организма. Ко II-й фазе метаболизма принадлежат ферменты конъюгации – глутатион S-трансферазы (GST), конъюгирующие главным образом электрофильные соединения с глутатионом, УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UDPGT), катализирующие реакции конъюгации молекул ксенобиотика или его метаболита с глюкуроновой кислотой, N-ацетил- (NAT), сульфотрансферазы (ST) -трансферазы, эпоксидгидролазы (EPHX), гидролизующие эпоксиды и др. [5].

Работа системы биотрансформации ксенобиотиков осуществляется за счет работы более 200 различных ферментов. Каждому индивидууму свойственна уникальная конфигурация разновидностей каждого из генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации, и, соответственно, уникальную реакцию каждого человека на повреждающие химические факторы внешней среды [6].

Равновесие в работе ферментов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков является необходимым

условием для обеспечения эффективности детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Риск развития заболеваний от воздействия веществ токсического и аллергенного действия связан с высокой активностью множественных форм цитохромов Р450 в сочетании с низкой активностью ферментов II-й фазы биотрансформации и приводит к увеличению риска развития интоксикаций, иммунопатологических процессов и формированию профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний.

Исследования, посвященные изучению роли генетико-биохимической полиморфной цитохром Р-450 зависимой монооксигеназной системы в механизмах развития профаллергодерматозов, носят ограниченный характер и требуют дальнейшего изучения для разработки патогенетически обоснованной системы лечебно-профилактических мероприятий [7, 8].

Все вышесказанное определяет актуальность изучения роли полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в механизмах формирования и развития профессиональных аллергических дерматозов, оценки индивидуального риска развития, прогноза и индивидуализированного подбора лекарственных средств у данного контингента.

Материалы и методы исследования

Для оценки влияния различных генетико-биохимических полиморфизмов на механизмы формирования и развития профессиональных аллергодерматозов в ходе выполнения работы были исследованы полиморфные варианты генов цитохромов Р-450: цитохром Р-450 1A1 (CYP1A1 (*2C I462V (A > G))) и цитохром Р-450 3A4 (CYP3A4 (*1B A > G)), глутатион-S-трансферазы М1 (ген GSTM1), глутатион-S-трансферазы Т1 (ген GSTT1), микросомальной эпоксидгидролазы 1 (EPHX1 полиморфизмы Н139R (A-415G) и Y113H (T-337C)). Результаты исследования генетических биохимических маркеров (GSTM1, GSTT1, CYP 1A1): в качестве контроля использовались результаты анализов крови 250 практически здоровых лиц (данные профессора В. А. Спицына). При изучении полиморфизмов генов CYP 3A4 и EPHX1 полученные нами результаты сравнивались с данными литературы (с использованием базы данных NCBI).

Определение генетических полиморфизмов генов CYP 1A1, CYP3A4, EPHX1 проводили совместно с лабораторией постгеномных технологий (зав. лабо-

раторией постгеномных технологий НИИ МТ РАМН академик РАМН В. В. Покровский) с помощью нового метода — полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением реакции пиросеквенирования. Пиросеквенирование является новым поколением методик секвенирования, нашедшее свое применение как в фундаментальных исследованиях, так и в диагностических целях. Для пиросеквенирования использовали приборы и станцию для пробоподготовки фирмы «Qiagen», Германия. Для пиросеквенирования использовали пиросеквенаторы «PyroMark Q96 MD» и «PyroMark Q24».

Анализ полиморфных систем генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом ПЦР на амплификаторе «Терцик» фирмы «ДНК-технология» с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров (использованы реагенты производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) и анализом продуктов реакции в 3 % полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящем УФ-свете.

Нами был обследован 201 человек с установленными профессиональными заболеваниями кожи. Все они контактировали с веществами сенсибилизирующего и раздражающего действия. У всех больных была выявлена повышенная чувствительность к тому или иному химическому веществу по результатам кожного тестирования: цементу и бетону — у 21 человека, органическим растворителям — у 27, соединениям хрома — у 89, солям никеля — у 78, соединениям кобальта — у 71, синтетическим смолам, клеям, краскам — у 47, антибиотикам и фармацевтическим средствам — у 19, минеральным удобрениям и ядохимикатам — у 3. Большая часть больных были заняты в строительстве, производстве строительных материалов или работали на домостроительных комбинатах — 86 человек (42,8 %) и имели профессии отделочницы, плиточника, штукатура, маляра, слесаря, формовщика, монтажника, машиниста и др.

Все обследованные лица (201 чел.) в зависимости от формы профессионального аллергического заболевания кожи были разделены на три группы.

Первую группу обследованных составили 139 больных профессиональной экземой. Во вторую группу (42 чел.) вошли больные профессиональным аллергическим дерматитом. В третью группу (20 чел.) вошли больные профаллергодерматозами (экзема и аллергический дерматит) в сочетании с профессиональной бронхиальной астмой.

Результаты исследования и их обсуждение

Цитохром P-450 1A1 принимает участие, главным образом, в активации химических веществ до канцерогенных, мутагенных и токсических эффектов. По современным представлениям, химические вещества, воздействующие на организм, в результате метаболической активации образуют продукты, способные взаимодействовать с биологическими макромолекулами и образовывать с ними комплексы — неоантигены, вызывая таким образом иммунотоксические реакции. Установлено, что до 25 % токсических эффектов составляют анафилактические, астматические, аллергические реакции, которые способствуют формированию бронхиальной астмы, дерматитов, гепатитов, нефритов и др. Мы исследовали полиморфизм гена *CYP 1A1*2C*, при экспрессии которого синтезируется белок *CYP 1A1.2*, в котором в 462 положении изолейцин заменен на валин. В результате такой замены синтезирующийся белок имеет активность почти в 2 раза выше, чем в исходном белке, что ведет к увеличению концентрации промежуточных токсичных метаболитов и накоплению свободных радикалов, — встречается почти у 7 % представителей европеоидной расы и рассматривается как фактор риска возникновения рака легких.

При анализе результатов распределения частоты полиморфного варианта гена *CYP 1A1*2C* было обнаружено достоверное повышение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа (A/G) у 14,9 % ($\chi^2 = 5,66$; $p < 0,05$) у больных профессиональными аллергодерматозами в сравнении с группой популяционного контроля — 7 %. При этом гетерозиготный вариант встречался у 12,9 % обследованных лиц первой группы, у 16,7 % — второй группы, и наиболее выраженные изменения были получены в группе больных сочетанной патологией — 25 % ($\chi^2 = 4,57$; $p > 0,05$), что свидетельствует о более высокой скорости образования токсичных метаболитов у лиц данной группы.

Анализ особенностей клинического течения профаллергодерматозов в зависимости от генотипа *CYP 1A1* выявил у 73,3 % ($\chi^2 = 4,08$; $p > 0,05$) лиц с наличием гетерозиготного генотипа (A/G) *CYP 1A1*2C* формирование заболевания при небольшом (до 5 лет) стаже работы в условиях воздействия вредных производственных факторов, тогда как у лиц с нормальной аллелью *CYP 1A1* (A/A) — 52,0 %, что свидетельствует о роли указанного

полиморфизма в механизмах формирования и развития профаллергодерматозов (рис. 1).

Исходя из полученных данных можно предположить, что лица, имеющие полиморфный вариант гена CYP 1A1*2C, то есть более высокую активность синтезируемого белка, более подвержены влиянию веществ раздражающего и сенсибилизирующего действия, приводящих к раннему развитию профессионального заболевания кожи. Наличие гетерозиготного варианта (A/G) гена CYP 1A1 следует рассматривать как критерий предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний кожи от воздействия веществ раздражающего и сенсибилизирующего действия.

Цитохромы P-450 3A оказывают преимущественно детоксицирующий эффект при воздействии ксенобиотиков на организм. CYP3A4 является изоферментом цитохрома P450, который принимает участие в биотрансформации более 45 % всех применяемых в настоящее время лекарственных средств, катализируя I-ю фазу биотрансформации. При экспрессии гена CYP3A4*1B синтезируется белок CYP 3A4.1, отличающийся более низкой активностью. Встречается почти у 9 % представителей европеоидной расы.

При исследовании полиморфизма (*1B) гена CYP 3A4 достоверных различий по сравнению с популяционным контролем выявлено не было, однако у 66,7 % лиц с гетерозиготным вариантом гена наблюдалось развитие заболевания в первые 5 лет от начала работы с веществами раздражающего и сенсибилизирующего действия.

Исследуемая нами микросомальная эпоксидгидролаза (EPXH) обеспечивает метабо-

лизм и детоксикацию высокоактивных производных эпоксида, которые накапливаются в результате работы предшествующих ферментов. В настоящее время известно, что EPXH может находиться в двух функционально различных состояниях — «медленном» и «быстром», обусловленных мутациями в экзонах 3 и 4 соответственно. Существование фермента как с низкой, так и с высокой активностью приводит к накоплению промежуточных токсичных метаболитов, которые усиливают токсическое действие химических веществ. Кроме этого, промежуточные метаболиты могут связываться с нуклеиновыми кислотами, поражая при этом геном и запуская процессы мутагенеза и канцерогенеза.

При исследовании «быстрого» аллеля A-415G среди больных профессиональными аллергодерматозами было обнаружено достоверное превышение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа (A/G) гена EPXH A-415G у 31,8 % лиц ($\chi^2 = 7,5$, $p < 0,01$) в сравнении с группой популяционного контроля 19,5 %, то есть эти лица имели увеличение активности эпоксидгидролазы на 25 %.

Исследование «медленного» аллеля T-337C, характеризующегося снижением ферментативной активности эпоксидгидролазы до 50 %, статистически не показало достоверных различий по сравнению с популяционным контролем, однако у 57,8 % лиц с гетерозиготным вариантом гена и у 53,3 % лиц с гомозиготным вариантом наблюдалось ранее развитие заболевания — до 5 лет работы с вредными производственными факторами.

Система глутатионтрансфераз является важной антиоксидантной системой, которая препятствует образованию и накоплению в организме активных форм кислорода. Глутатионопосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и в предотвращении повреждений ДНК. Полиморфизм GSTM1 и GSTT1 обусловлен наличием двух аллелей: функционально активного и неактивного, или нулевого.

При анализе результатов распределения частоты гомозигот по дефицитному варианту генов GSTM1 и GSTT1 у обследованных больных в сравнении с популяционным контролем достоверных различий выявлено не было. Это связано с высокой встречаемостью данных полиморфизмов в популяции — до 46,8 % для GSTM1 и до 20 % для GSTT1.

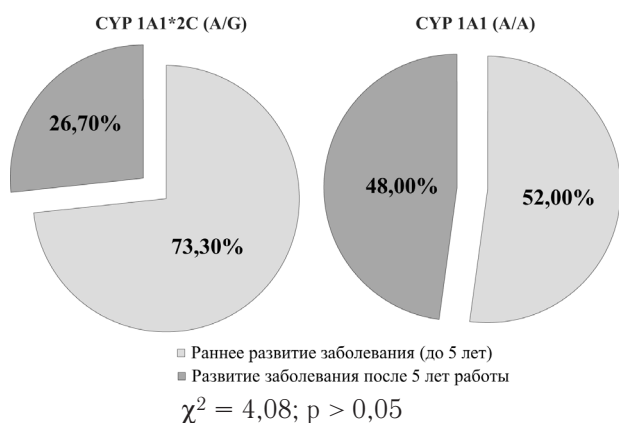


Рис. 1. Частота раннего развития заболевания в зависимости от генотипа CYP 1A1

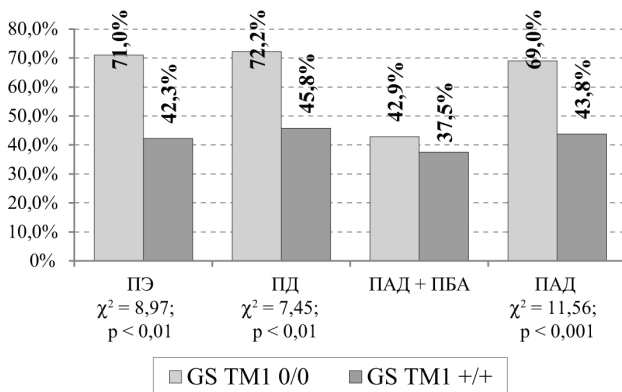


Рис. 2. Доля лиц с ранним развитием заболевания (при стаже работы до 5 лет) в зависимости от генотипа *GSTM1* в обследованных группах (ПЭ – профессиональная экзема, ПД – профессиональный дерматит, ПАД – профаллергодерматозы, ПБА – профессиональная бронхиальная астма)

Индивидуальный анализ больных с отсутствием фермента *GSTM1* выявил достоверное превышение частоты встречаемости лиц, у которых заболевание началось до 5 лет от начала работы с вредными производственными факторами во всех обследованных группах в сравнении с лицами, имеющими нормальную активность фермента (рис. 2).

При одновременном наличии делеции по генам *GSTM1* и *GSTT1* раннее развитие наблюдалось у 69,2 % лиц с профессиональными заболеваниями кожи, при отсутствии делеции по обоим генам – у 39,5 % обследованных (рис. 3).

Сложное взаимодействие функций отдельных генов обеспечивает стабильность и адаптивность

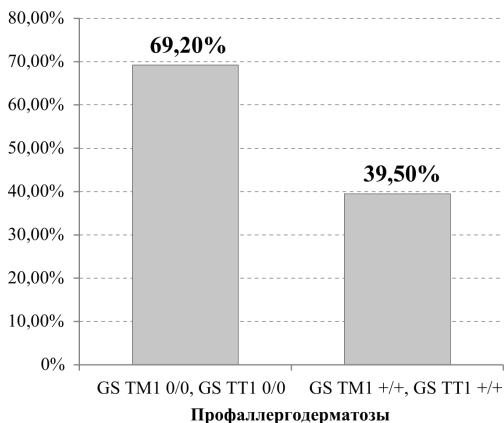


Рис. 3. Доля лиц с ранним развитием заболевания (при стаже работы до 5 лет) в зависимости от генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у больных профаллергодерматозами

функционирования генотипа в целом в различных условиях среды. В результате отдельных генных мутаций, которые могут определять индивидуальные особенности метаболических систем организма, включая различные белковые и другие молекулярные структуры, системные проявления гомеостаза нарушаются, и изменяется способность организма выдерживать повреждающее воздействие факторов окружающей среды различной природы, в том числе и производственных.

При анализе состояния больных и сроков развития заболевания в зависимости от сочетания 3 и более выявленных полиморфизмов по изученным генам нами было выявлено 42 человека с таким сочетанием генов, причем у 31 из них заболевание начиналось в течение первых пяти лет после начала работы во вредных условиях. Обращает на себя внимание и тот факт, что эти же больные имели более высокие уровни диеновых конъюгатов, повышенный уровень внеклеточной ДНК и высокую активность нуклеаз в сочетании с низким содержанием глутатион-S-трансферазы P1, что свидетельствует о роли изученных систем в патогенезе профессиональных аллергических дерматозов.

Выводы

В патогенетических механизмах развития профессиональных аллергодерматозов от воздействия вещества раздражающего и сенсибилизирующего действия важную роль играет сопряженность генетико-биохимической полиморфной цитохром P-450 зависимой монооксигеназной системы, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

У больных профессиональными аллергодерматозами выявлен достоверно высокий процент встречаемости полиморфных вариантов генов CYP 1A1 *2C и ERHX1 A-415G по сравнению с популяционным контролем, что свидетельствует об участии генетически детерминированной системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональных аллергодерматозов.

Установлена связь наличия нулевого варианта гена глутатион-S-трансферазы мю и тетта с началом развития и тяжестью течения заболевания.

Наличие гетерозиготного варианта (A/G) гена CYP 1A1 следует рассматривать как критерий предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний кожи от воздействия вещества раздражающего и сенсибилизирующего действия.

На основе проведенных исследований разработан комплекс молекулярно-генетических и биохимических показателей системы биотрансформации ксенобиотиков, включающий определение полиморфных вариантов генов различных семейств цитохромов (CYP 1A1, CYP3A4), эпоксидгидроксилазы фермента, активность которого играет роль в формировании токсических, мутагенных и канцерогенных процессов в организме (EPHX1) делеций генов глутатионтрансферазы (GSTM1 и GSTT1), которые характеризуют полное отсутствие указанных антиоксидантов в организме человека, для оценки персонализированного прогноза течения профессиональных аллергических дерматозов от воздействия веществ раздражающего и сенсибилизирующего действия.

Литература

1. Молекулярные механизмы и индивидуальные особенности метаболизма, определяющие возникновение, клиническое течение и исход профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний / Кузьмина Л. П., Безрукавникова Л. М. [и др.] // Актуальные проблемы «Медицины труда». Сборник трудов института. Под редакцией академика РАМН Н. Ф. Измерова. – М., 2006. – С. 465–478.
2. Спицын В. А. Экологическая генетика человека / В. А. Спицын. – М.: Наука, 2008. – 503 с.
3. Измерова Н. И. Клинические аспекты и лабораторная диагностика ранних проявлений профессиональных дерматозов, и их профилактика / Измерова Н. И., Иванова Л. А. // Сб. Проблемы донозологической диагностики. – Л., 1989. – С. 280–281.
4. Gonzalez D. H. A gene involved in the biogenesis of c-type cytochromes is co-transcribed with a ribosomal

References

1. Kuzmina, L. P., Bezrukavnikova, L. M. et al. 2005, «Molecular mechanisms and individual-specific metabolism, determining the occurrence, clinical course and outcome of professional and work-related diseases». Actual problems of "Occupational medicine". Collection of papers. (Ed. N. Izmerov), Moscow, pp. 465–478 (in Russian).
2. Spitsin, V. A. 2008, Ecological genetics of human. Moscow: Science, 503 p. (in Russian).
3. Izmerova, N. I., Ivanova, L. A. 1989, Clinical aspects and laboratory diagnosis of early manifestations of occupational dermatoses and their prevention. Collection of papers: Problems prenosological diagnostics, pp. 280–281 (in Russian).
4. Gonzalez, D. H., Bonnard, G., Grienberger, J.-M. 1993, A gene involved in the biogenesis of c-type

Установлено, что сочетание неблагоприятных аллелей генов перечисленных выше ферментов характеризуется ранним (при стаже работы во вредных условиях до 5 лет) развитием и неблагоприятным прогнозом профессиональной патологии кожи. Проведенные исследования показали, что у больных с сочетанной патологией (профаллергодерматозы и профессиональная бронхиальная астма) установлены более выраженные изменения биохимических и молекулярно-генетических показателей изученных систем. Полученные данные являются основой для разработки системы персонализированных лечебно-профилактических мероприятий с применением антиоксидантной терапии у лиц алергоопасных производств и больных профессиональными аллергодерматозами.

protein gene in wheat mitochondria / Gonzalez D. H., Bonnard G., Grienberger J.-M. // Curr. Genet. – 1993. – V. 21. – P. 248–255.

5. Sipes I. G. Biotransformation of toxicants / Sipes I. G., Gandolfi A. J. // Casarett and Doull's toxicology. – N. Y.: Macmillan Publishing Company, 1986. – P. 99–173.

6. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / [Кукес В. Г., Грачев С. В. и др.]. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.

7. Кузьмина Л. П. Энциклопедия по медицине труда: под ред. Измерова Н.Ф. / Кузьмина Л. П. – 2006.

8. (N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphisms in para-substituted arylamine-induced contact allergy / Westphal G. A., Reich K., Schulz T. G. [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2000. – V. 142. – P. 1121–7.

cytochromes is co-transcribed with a ribosomal protein gene in wheat mitochondria. Current Genetics, no. 21, pp. 248–255.

5. Sipes, I. G., Gandolfi, A. J. 1986, Biotransformation of toxicants. Casarett and Doull's toxicology. N. Y.: Macmillan Publishing Company, pp. 99–173.

6. Kukes, V. G., Gratsev, S. B., et al. 2008, Metabolism of drugs. Scientific bases of the personalized medicine: a guide for physicians. M.: Geotar-Media, 304 p. (in Russian).

7. Kuzmina, L. P., Izmerova, N. I., 2006, The Encyclopedia on occupational medicine. (Ed. N. Izmerov) (in Russian).

8. Westphal, G. A., Reich, K., Schulz, T. G., et al. 2000, «N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphisms in para-substituted arylamine-induced contact allergy», British Journal Dermatologic, no. 142, pp.1121–1127.

Кузьміна Л. П., Ізмерова Н. І., Коляскіна М. М., Лазарашвілі Н. А., Петінаті Я. А.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРОФЕСІЙНИХ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ

Федеральна державна бюджетна установа «НДІ медицини праці РАМН», м. Москва, Росія

Мета дослідження. Вивчити роль поліморфних варіантів генів системи біотрансформації ксенобіотиків у механізмах формування та розвитку професійних алергічних дерматозів.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 201 особу, респондентами були працівники, які мали контакт з речовинами сенсibiliзуючої та подразнюючої дії зі встановленими професійними алергодерматозами. Для оцінки механізмів формування та розвитку професійних алергодерматозів були досліджені поліморфні варіанти генів цитохромів P-450: цитохром P-450 1A1 (CYP1A1 (*2C I462V (A>G))) і цитохром P-450 3A4 (CYP3A4 (*1B A>G)), глутатіон-S-трансферази M1 (ген GSTM1), глутатіон-S-трансферази T1 (ген GSTT1), мікросомальної епоксидгідролази 1 (EPHX1 поліморфізми H139R (A-415G) і Y113H (T-337C)) за допомогою методу – полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із застосуванням реакції піросеквенування.

Результати. Вивчення генів поліморфної системи біотрансформації ксенобіотиків у хворих на професійні алергодерматози показало достовірне підвищення частоти поліморфних варіантів генів CYP 1A1 *2C і EPHX1 A-415G у порівнянні з популяційним контролем. Сполучення 3 і більше несприятливих гетеро- і гомозиготних алелів генів CYP 1A1, CYP3A4, EPHX1 та делецій генів GSTM1 і GSTT1 характеризувалося раннім (при стажі роботи у шкідливих умовах до 5 років) розвитком, важким перебігом хвороби і несприятливим прогнозом професійної патології шкіри.

Висновки. Отриманні дані є підґрунтям для розробки системи персоналізованих лікувально-профілактичних заходів з застосуванням антиоксидантної терапії в осіб алергонебезпечних виробництв і хворих на професійні алергодерматози.

Ключові слова: гени біотрансформації, професійні алергодерматози, оцінка ризику розвитку

Kuzmina L. P., Izmerova N. I., Kolyaskina M. M., Lazarashvili N. A., Petinati Y. A.

MOLECULAR GENETIC STUDIES OF RISK ASSESSMENT IN DEVELOPING OCCUPATIONAL ALLERGIC DERMATOSES

Federal State Budgetary Institution Research Institute of Occupational Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Purpose of work. To examine the role of polymorphic variants of genes of the system of xenobiotic biotransformation in mechanisms of formation and development of occupational allergic dermatoses.

Methods of research. The study included 201 workers, contacted with sensitizing and irritative substances with the established occupational allergic dermatoses. Gene polymorphisms of cytochrome P-450: cytochrome P-450 1A1 (CYP1A1 (* 2C I462V (A> G)), and cytochrome P-450 3A4 (CYP3A4 (*1B A> G)), glutathione-S-transferase M1 (GSTM1 gene), glutathione-S-transferase T1 (GSTT1 gene), microsomal epoxidehydrolase 1 (ERNH1 of polymorphisms H139R (A-415G) and Y113H (T-337C)) were used in order to assess mechanisms of formation and development of occupational allergic dermatoses by the method of polymerase chain reaction (PCR) and pyrosequencing reaction.

Results. The study of polymorphic genes of xenobiotic biotransformation system in patients with occupational allergic dermatoses showed significantly higher percentage of polymorphic variants of genes CYP 1A1*2C and EPHX1 A-415G as compared with the population control. The combination of 3 or more adverse hetero- and homozygous alleles CYP 1A1, CYP3A4, ERNH1 and deletions of genes GSTM1 and GSTT1 are characterized by earlier development (after working in hazardous conditions up to 5 years) of severe courses and unfavorable prognosis for occupational skin diseases.

Conclusions. The obtained results can make the basis for development of personalized treatment and preventive measures with the use of antioxidant therapy in individuals, working in allergeo-hazard productions and in patients with occupational allergic dermatoses.

Key words: genes of biotransformation, occupational allergodermatitis, risk assessment

Поступила: 15.01.2014 г.

Контактное лицо: Кузьмина Людмила Павловна, профессор, доктор биологических наук, клиническое отделение и лаборатория медико-биологических исследований Клиники, ФГБУ «НИИ МТ РАМН», ул. 9-я Соколиной Горы, д. 12, г. Москва, Россия, 105275. Тел.: 8-495-365-14-90. Электронная почта: lkuzmina@mail.ru