

УДК 616.36-002 : 575.174.015.3

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Кутлина Т.Г., Галимова Р.Р., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Зиятдинова М.М.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

Цель настоящего исследования заключалась в изучении частот полиморфных вариантов генов CYP2E1 и GSTT1 у больных с патологией гепатобилиарной системы (ПГС) и здоровых индивидов в Республике Башкортостан, а также анализ возможных ассоциаций генотипов этого гена с развитием ПГС. В результате исследования было показано, что маркером риска развития данного заболевания является нормальный генотип ($OR=2,34$) полиморфизма гена GSTT1. Также было установлено, что инсерционный генотип полиморфизма гена GSTT1 является протективным маркером риска развития ПГС ($OR=0,43$). При сравнении выборок ПГС и здоровых индивидов значимых ассоциаций для маркера rs6413432 гена CYP2E1 обнаружено не было.

Ключевые слова: патология гепатобилиарной системы, токсический гепатит, молекулярно-генетические маркеры.

RISK ASSESSMENT OF TOXIC HEPATITIS BASED MOLECULAR GENETIC MARKERS

Kutlina T.G., Galimova R.R., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Ziatdinova M.M.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The purpose of this study was to investigate the frequency of polymorphic variants CYP2E1 and GSTT1 genes in patients with pathology of the hepatobiliary system (PHS) and healthy individuals in the Republic of Bashkortostan, as well as an analysis of possible associations of genotypes of this gene with the development of the PHS. The study shows that the risk of a marker of this disease is a normal genotype ($OR = 2,34$) polymorphisms of the GSTT1 gene. It has also been found that the insertion polymorphism genotype GSTT1 gene is a marker of protective PHS risk ($OR = 0,43$). When comparing samples of healthy individuals and PHS significant associations for marker rs6413432 gene CYP2E1 it was found.

Key words: pathology of the hepatobiliary system, toxic hepatitis, molecular genetic markers

Хронический токсический гепатит – хроническое заболевание печени, развивающееся вследствие длительного воздействия на организм гепатотропных веществ. Для хронического токсического гепатита характерно постепенное развитие заболевания, начинающегося с жалоб диспепсического характера, присоединения билиарного синдрома, умеренного увеличения печени и нарушения ее функционального состояния [1].

В последние годы возросло количество токсических поражений печени, обусловленных загрязнением окружающей среды и вредными производственными факторами. К группе профессиональных токсических гепатитов относятся заболевания печени, возникающие при воздействии промышленных токсикантов. В производственных условиях в качестве исходных, промежуточных или конечных продуктов применяются многие химические

вещества, обладающие гепатотоксичностью. Одним из наиболее токсичных веществ в воздухе рабочей зоны производства жидкого топлива является нитрозодиметилгидразин (гептил) [2].

Процессы биотрансформации ксенобиотиков протекают с участием цитохрома P450 в печени и сопряжены с образованием высокорекреационно-способных промежуточных продуктов и инициацией свободнорадикальных процессов, при этом возможно повреждение печени и развитие токсического гепатита.

Одним из представителей семейства цитохрома P450 является CYP2E1. Ген *CYP2E1* картирован на 10 хромосоме в области 10q24.3, экспрессируется в основном в печени. Известно 6 генетических полиморфизмов гена *CYP2E1*, из которых наиболее широко изучаются тесно сцепленные полиморфизмы по рестрикционным эндонуклеазам PstI/RsaI, расположенные в 5'- фланкирующей области гена, при которых мутантный аллель способствует повышенной транскрипционной и ферментативной активности, а также DraI полиморфизм, локализованный в 6 интроне [4].

Глутатион-S-трансферазы (GSTs) – ключевой компонент второй фазы детоксикации ксенобиотиков. У человека описаны несколько изоформ глутатион-S-трансферазы (A1, M1, P1, T1 и др.). Эти ферменты катализируют присоединение глутатиона к электрофильному центру разнообразных химических соединений, что приводит к потере токсичности и образованию более гидрофильных продуктов [3].

Хронический токсический гепатит может быть обусловлен различными факторами. В основном выделяют такие факторы, как:

- Экологические;
- Производственно-обусловленные;
- Наследственные или генетические

У работников нефтехимических производств наиболее часто встречаются такие заболевания, как токсическое поражение печени, поражение кожи химической этиологии, периферической нервной системы, токсические поражения крови, бронхолегочной системы.

Материалы и методы.

Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК проведен у 583 человек – жителей Республики Башкортостан. В группу больных ПГС вошли 81 пациент, находившийся на стационарном лечении в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» г. Уфы. Средний возраст обследованных пациентов, отобранных случайным образом, составил $46,6 \pm 1,6$ лет. Клиническое обследование больных проводилось врачами больницы и включало в себя обязательные и дополнительные методы исследования.

В качестве контроля были использованы образцы ДНК 502 практически здоровых индивидов, отобранные с учетом возраста, половой принадлежности, и этнического состава. Образцы ДНК были выделены из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Изучение полиморфного локуса проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Для генотипирования использовались локуспецифические олигонуклеотидные праймеры и зонды, разработанные с помощью программы PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, Inc.)

Результаты и обсуждение.

Анализ выявил статистически достоверные различия между группой больных с ПГС и здоровыми индивидами в распределении частот генотипов полиморфизма гена *GSTT1*. Нормальный генотип встречался у больных с ПГС с частотой 37%, по сравнению с группой контроля—20% ($\chi^2=5,56$; $p=0,019$). Этот генотип является маркером риска развития ПГС ($OR=2,34$). Было показано, что инсерционный генотип полиморфизма гена *GSTT1* встречался у больных с частотой 63%, а в группе контроля – 80%. Данный генотип является протективным маркером риска развития ПГС ($OR=0,43$; 95% CI 1,07 – 4,10)

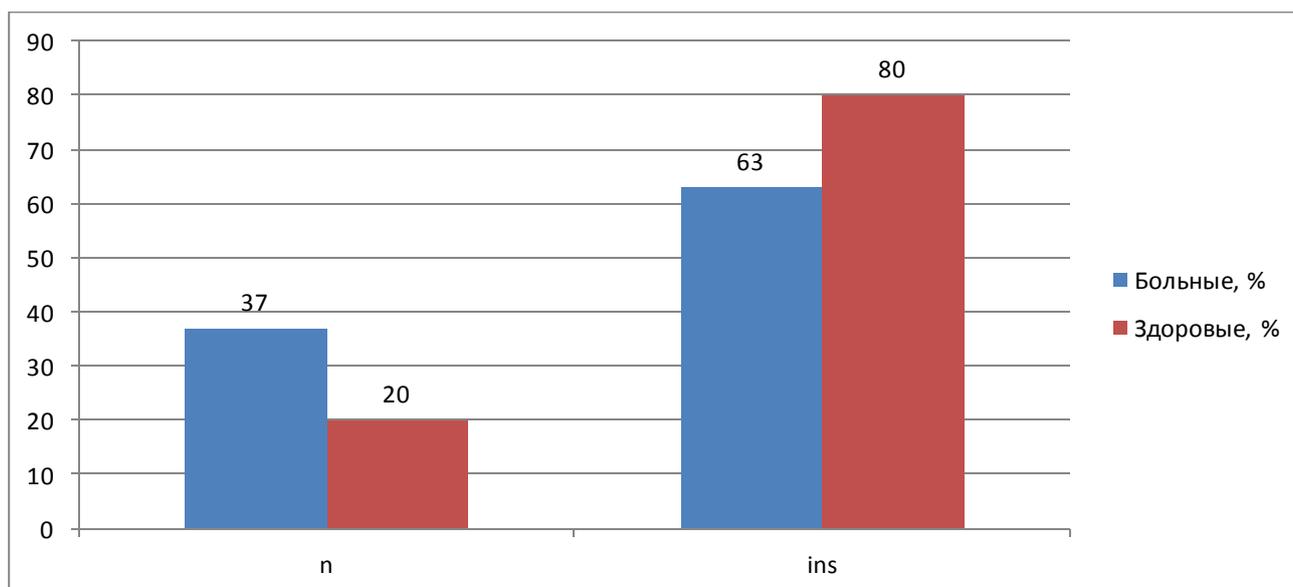


Рис. 1. Распределение частот генотипов полиморфизма гена *GSTT1* в группе больных ПГС и группе контроля

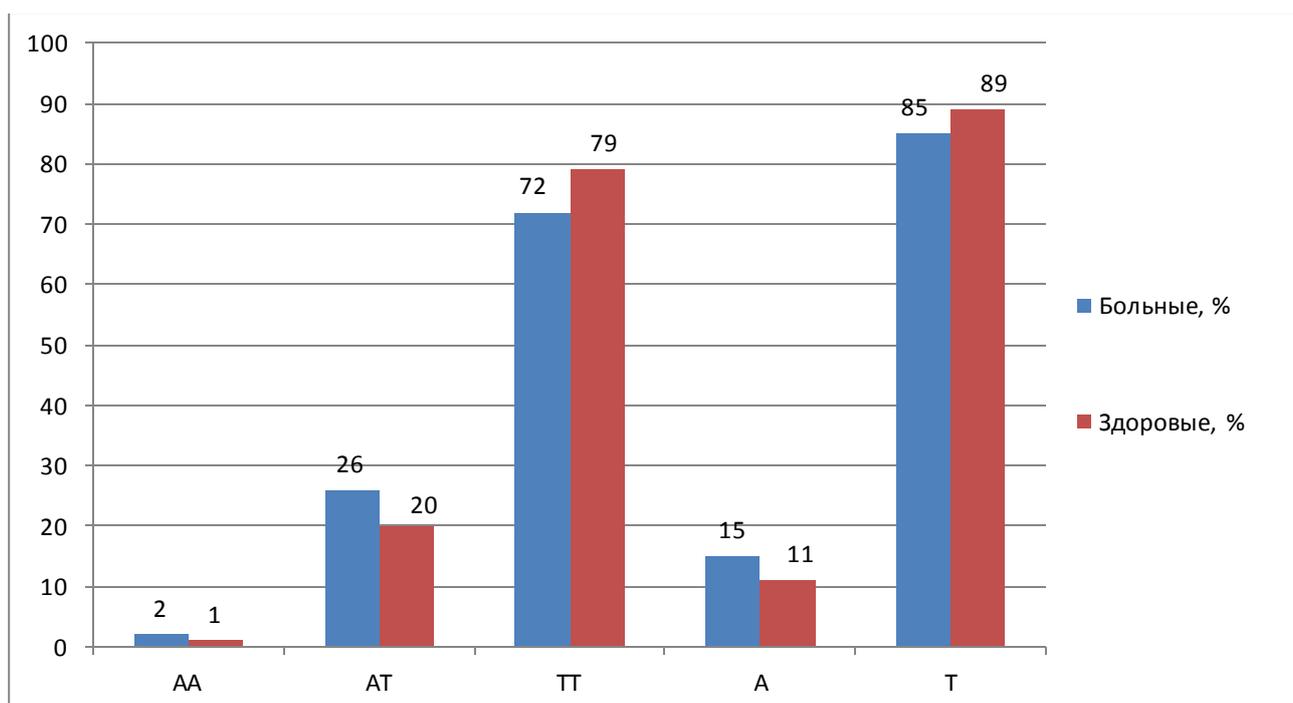


Рис. 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs6413432 гена *CYP2E1* у больных ПГС и в контрольной группе

При сравнении выборок ПГС и здоровых индивидов значимых ассоциаций для маркера rs6413432 гена *CYP2E1* обнаружено не было. В выборке больных преобладал генотип АТ ($\chi^2=1,00$; $p=0,318$; $OR=1,37$; 95% CI 0,80-2,36) и аллель А ($\chi^2=1,84$; $p=0,176$; $OR=1,43$; 95% CI 0,89-2,28), в то время как в выборке здоровых чаще встречался генотип ТТ ($\chi^2=1,52$; $p=0,218$; $OR=0,69$; 95% CI 0,41-1,17) и аллель Т ($\chi^2=1,84$; $p=0,176$; $OR=0,70$; 95% CI 0,44-1,17).

Список литературы:

1. Агзамова Г.С. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы) / Г.С. Агзамова, А.М. Алиева // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. - № 12. – С. 44-47.
2. Бакиров Б.А., Каримов Д.О. / Исследование полиморфизма генов TNFA, MDM2 И NQO1 у работников нефтехимических предприятий Республики Башкортостан // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91. № 4. С. 515-517.
3. Каримов Д.О., Байзигитов Д.Р., Шагалина А.У. / Роль генетических факторов в развитии профессиональной бронхиальной астмы // Здоровье населения и среда обитания. 2013. № 12 (249). С. 22-23.
4. Бакиров Б.А., Каримов Д.О., Викторова Т.В. / Поиск генетических маркеров прогнозирования и развития хронического лимфолейкоза // Креативная хирургия и онкология. 2010. № 4. С. 68-70. 3
5. Каримов Д.О., Байзигитов Д.Р., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров Б.А. / Оценка риска развития хронического лимфолейкоза с помощью молекулярногенетических маркеров // Санитарный врач. 2013. № 10. С. 66-68.
6. Условия труда и особенности формирования профессиональных заболеваний у работников нефтехимических производств / Э.Т. Валеева, Л.К. Каримова, А.Б. Бакиров, Л.Н. Маврина // Здравоохранение Российской Федерации. - 2013. - № 5. - С. 23-25.
7. Этническая геномика: анализ геномного полиморфизма популяций архангельской области / С.А. Лимборская, Д.А. Вербенко, А.В. Хрунин и соавт. // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. - 2011. - № 3. - С. 100-119.
8. The PstI/RsaI and DraI polymorphisms of CYP2E1 and head and neck cancer risk: a meta-analysis based on 21 case-control studies / K. Tang, Y. Li, Z. Zhang et al. // BMC Cancer. – 2010. – Vol. 10: 575.