

УДК 575.174.015.3:616.5-002

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Шагалина А.У.,
Идиатуллина Э.Ф.

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

Цель работы состояла в поиске ассоциаций полиморфизма генов глутатиона с развитием аллергического дерматита. Анализ полиморфизма генов глутатиона проведен методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Статистический анализ проводили с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса. В результате исследования установлено, что у больных аллергическим дерматитом делеционный генотип гена GSTT1 встречается чаще, чем у лиц контрольной группы. Также установлена зависимость ряда привлеченных к анализу количественных показателей периферической крови от изученных полиморфных вариантов. Полученные данные дают основание предполагать возможное участие генов глутатиона в формировании аллергического дерматита.

Ключевые слова: полиморфизм генов, аллергический дерматит

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM GLUTATHIONE SYSTEM IN FORMATION PREDISPOSITION TO DEVELOP ALLERGIC DERMATITIS

Kutlina T.G., Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Shagalina A.U., Idiatullina E.F.

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

The aim of the work was to find the association of polymorphism of glutathione genes with the development of allergic dermatitis. An analysis of gene polymorphisms of glutathione performed by polymerase chain reaction of DNA synthesis. Statistical analysis was performed using χ^2 test, taking into account the amendments Yates. The study found that in patients with allergic dermatitis deletion genotype GSTT1 gene occurs more frequently than in the control group. Also, the dependence of a number raised to the quantitative analysis of peripheral blood from the studied polymorphic variants. These data suggest a possible glutathione genes involved in the formation of allergic dermatitis.

Key words: gene polymorphism, allergic dermatitis

Последнее десятилетие характеризуется значительным увеличением числа выявленных аллергических заболеваний кожи у работников здравоохранения, фармацевтических учреждений и ветеринарной службы, а также среди работников химической отрасли. Наиболее подвержены аллергическим заболеваниям кожи такие специалисты, как процедурные и хирургические медицинские сестры, стоматологи, гинекологи, лаборанты, составители рецептов в аптеках, дезинфекторы, контактирующие с медикаментами, дезинфицирующими средствами, латексными медицинскими перчатками и др. [3]. В химической отрасли, включающей нефтеперерабатывающие и нефтехимические

заводы, наиболее часто этиологическим фактором являются полимерные соединения – полиамины, синтетические смолы, лаки, краски, компоненты клеев, формальдегид, ароматические amino- и нитросоединения.

Аллергические заболевания имеют сложную многофакторную природу и развиваются при взаимодействии факторов окружающей среды и наследственной предрасположенности. В настоящее время все большее значение приобретает выявление специфичных генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует устойчивость организма к изменяющимся условиям окружающей среды. Гены ферментов биотрансформации кодируют большой спектр энзимов, осуществляющих поэтапную деградацию ксенобиотиков и эндогенных субстратов, в том числе медиаторов воспаления, задействованных в патогенезе аллергических заболеваний. В реализации аллергенных свойств ксенобиотиков существенное значение имеют ферменты 2-й фазы биотрансформации – глутатион-S-трансферазы (GST), которые конъюгируют главным образом электрофильные соединения с глутатионом, что облегчает выведение молекул ксенобиотика [1]. Таким образом уменьшается количество потенциально аллергенных молекул. При этом глутатион-S-трансферазы участвуют не только в реакциях биотрансформации ксенобиотиков, но и широкого ряда эндогенных субстратов, играющих важную роль в регуляции воспалительной реакции.

Цель работы заключалась в поиске ассоциаций полиморфных вариантов генов системы глутатиона с развитием аллергического дерматита.

Материалы и методы. Нами были исследованы образцы ДНК 64 больных аллергическим дерматитом (28 женщин и 36 мужчин), находившихся на стационарном лечении в клинике ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» г. Уфы. Средний возраст обследованных пациентов составил 49,4 лет. Также исследован генетический материал от 541 человека без признаков этих заболеваний, отобранных с учетом возраста (48,5 лет), половой принадлежности (279 мужчин и 262 женщины) и этнического состава. Все обследованные – жители Республики Башкортостан. Выделение ДНК проведено из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных локусов генов выполнен методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Statistica v.6.0, Microsoft Excel. Для сравнения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах применялся двусторонний критерий χ^2 . Различия между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз в группах больных и здоровых индивидов соответствовало ожидаемому по Харди–Вайнбергу.

При молекулярно-генетическом анализе полиморфного варианта гена *GSTT1* получены следующие результаты: показано статистически достоверное повышение частоты носителей делеции в группе больных аллергическим дерматитом до 31,25%, по сравнению с контрольной группой, у которой частота делеции составила 19,59% ($\chi^2=4,716$; $p=0,030$) (табл.1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов гена *GSTT1* в исследуемых группах

Ген	Генотип	Больные дерматитом (N=64)	Контроль (N=541)	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
<i>GSTT1</i>	del	20 (31,25)	106 (19,59)	4,716	0,030
	N	44 (68,75)	435 (80,41)		

При изучении частоты встречаемости делеции гена *GSTM1* достоверных различий между группой больных аллергическим дерматитом и контрольной группой не установлено.

Далее была проанализирована зависимость уровня ряда количественных показателей периферической крови от генотипов *GSTT1* и *GSTM1*. Так, в группе с нормальным генотипом гена *GSTT1* наблюдалось более низкое содержание моноцитов в крови – $3,75 \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с группой с делеционным генотипом гена *GSTT1* – $4,79 \times 10^9/\text{л}$ ($T=2,67$, $p=0,008$) (рис. 1).

При этом количество эозинофилов в крови коррелирует с числом нулевых аллелей гена *GSTM1*. Изучение уровня эозинофилов периферической крови обнаружило более высокое содержание эозинофилов в группе с нормальным генотипом гена *GSTM1*, по сравнению с группой с делеционным генотипом ($F=6,94$, $p=0,009$) (рис. 2).

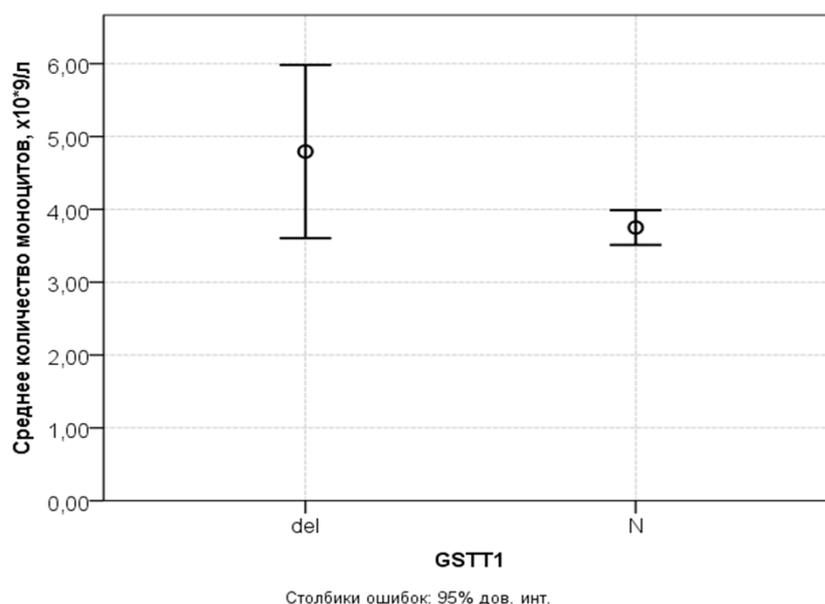


Рисунок 1. Среднее количество моноцитов в периферической крови в зависимости от генотипа полиморфного локуса гена *GSTT1*

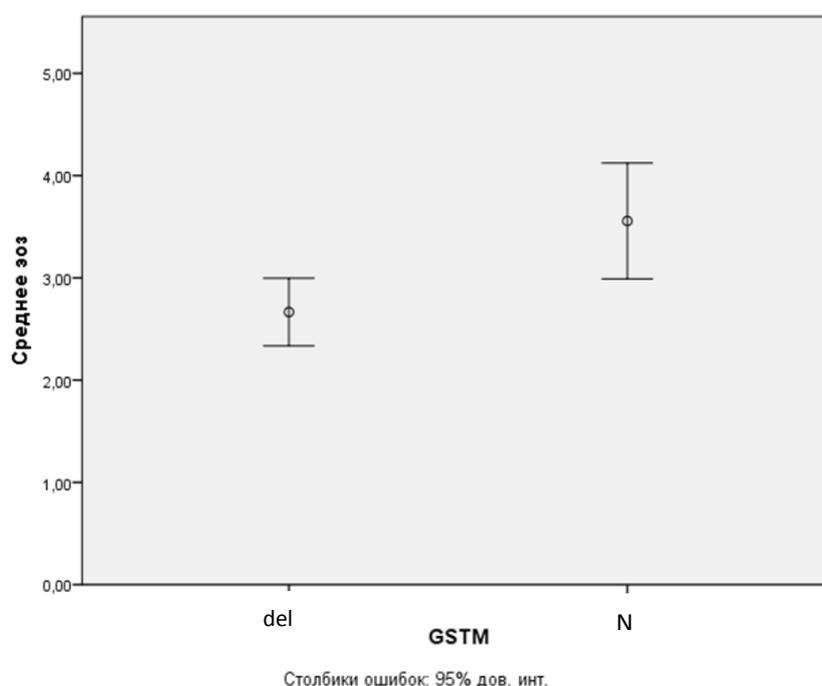


Рисунок 2. Среднее содержание эозинофилов в периферической крови в зависимости от генотипа полиморфного локуса гена *GSTM1*

По данным литературы, гены *GST* выступают в качестве модификатора и фактора риска при различных аллергических заболеваниях. Ранее установлено, что ген *GSTT1* ассоциируется с развитием бронхиальной астмы, аллергического ринита и др. [4, 5, 6]. Кроме того, среди больных профаллергодерматозами с нулевым генотипом *GSTT1* был выявлен высокий процент лиц, у которых заболевание началось в первые 5 лет от начала работы с вредными факторами [2]. Полученные нами данные подтверждают, что у жителей Республики Башкортостан делеционный полиморфизм гена *GSTT1* достоверно ассоциирует с развитием аллергического дерматита.

В целом проведенное исследование показало, что делеционный генотип гена *GSTM1* ассоциирован с повышенным риском развития аллергического дерматита у жителей Республики Башкортостан. Наряду с этим, нормальный генотип гена *GSTM1* связан с более высоким содержанием эозинофилов в периферической крови, а нормальный генотип гена *GSTT1* – с более низким содержанием моноцитов. Выявленные молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с риском развития и клиническим течением профессиональных аллергических заболеваний, позволят более детально проводить периодические медицинские осмотры в целях выявления восприимчивых к алергопатологии индивидов, что в дальнейшем позволит оградить их от воздействия вредных веществ для предотвращения развития тяжелых профессиональных заболеваний.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ № 16-16-02008.

Список литературы:

1. Жарин В.А. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков / В.А. Жарин, С.В. Федорович, А.Г. Маркова // Военная медицина. – 2013. – № 3. – С. 122–124.
2. Кузьмина Л.П. Роль полиморфных генов системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональных аллергодерматозов / Л.П. Кузьмина, Н.И. Измерова, М.М. Коляскина // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 7. – С. 17–23.
3. Поповкина С.В. Профессиональные заболевания кожи у медицинских работников / С.В. Поповкина, Н.И. Измерова, Л.А. Иванова, В.В. Чикин // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 11. – С. 43–47.
4. Birbian N. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms as major risk factors for asthma in a North Indian population / N. Birbian, J. Singh, S.K. Jindal et al. // Lung. - 2012. - Vol. 190, № 5. - P. 505-512.
5. Iorio A. Deletion polymorphism of GSTT1 gene as protective marker for allergic rhinitis / A. Iorio, R. Polimanti, S. Piacentini et al. // Clin Respir J. - 2015. - Vol. 9, № 4. - P. 481–486.
6. Liang S. Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: an updated meta-analysis of case-control studies / S. Liang, X. Wei, C. Gong et al. // Respirology. - 2013. - Vol. 18, № 5. - P. 774-83.