

УДК 575 : 577.21 : 616.5-002 : 331.43

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ
К АЛЛЕРГИЧЕСКОМУ ДЕРМАТИТУ У РАБОТНИКОВ ВРЕДНЫХ
ПРОИЗВОДСТВ**

Борисова А. И.

к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицины труда

*ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и
экологии человека»*

Уфа, Российская Федерация

Кабирова Э. Ф.

*заведующий отделением профессиональной пульмонологии, аллергологии и
иммунологии*

*ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и
экологии человека»*

Уфа, Российская Федерация

Дистанова А.А.

*врач аллерголог-иммунолог отделения профессиональной пульмонологии,
аллергологии и иммунологии*

*ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и
экологии человека»*

Уфа, Российская Федерация

Рафикова Л.И.

Врач-пульмонолог отделения профессиональной пульмонологии, аллергологии и иммунологии

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»

Уфа, Российская Федерация

Аннотация. Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов, связанных с иммунной регуляцией и метаболизмом ксенобиотиков, у работников с аллергическим дерматитом, контактировавших с вредными факторами производственной среды. Установлены ассоциации генотипа G/T rs890293 гена CYP2J2 и генотипа A/C rs1881457 гена IL4RA с повышенным риском формирования аллергического дерматита. Генотип A/A rs1881457 IL4RA, напротив, проявил протективное значение. Полученные данные могут быть использованы при формировании групп риска и индивидуализации профилактического наблюдения работников.

Ключевые слова: аллергический дерматит, профессиональные аллергические заболевания, полиморфизм генов, CYP2J2, IL4RA, молекулярно-генетические маркеры, профессиональные факторы риска.

***MOLECULAR GENETIC MARKERS OF PREDISPOSITION TO
ALLERGIC DERMATITIS IN WORKERS OF HAZARDOUS
INDUSTRIES***

Borisova A. I.

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Occupational Health

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

Ufa, Russian Federation

Kabirova E. F.

Head of the Department of Occupational Pulmonology, Allergology, and Immunology

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

Ufa, Russian Federation

Distanova A.A.

Allergist-Immunologist, Department of Occupational Pulmonology, Allergology and Immunology

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

Ufa, Russian Federation

Rafikova L.I.

Pulmonologist, Department of Occupational Pulmonology, Allergology and Immunology

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

Ufa, Russian Federation

Abstract. A molecular genetic study was conducted to analyze polymorphic variants of genes associated with immune regulation and xenobiotic metabolism in workers with allergic dermatitis who had been exposed to harmful occupational factors. Associations of the G/T genotype of rs890293 in the CYP2J2 gene and the A/C genotype of rs1881457 in the IL4RA gene with an increased risk of allergic dermatitis were

established. In contrast, the A/A genotype of rs1881457 in IL4RA demonstrated a protective effect. The obtained data may be used to identify risk groups and to individualize preventive monitoring of workers.

Keywords: allergic dermatitis, occupational allergic diseases, gene polymorphism, CYP2J2, IL4RA, molecular genetic markers, occupational risk factors.

Актуальность. Профессиональные аллергические заболевания остаются значимой медико-социальной проблемой, особенно в индустриально развитых регионах, где работники подвергаются воздействию химических веществ, промышленных аллергенов и раздражающих факторов производственной среды [1–6]. Аллергический дерматит у работающих может формироваться под влиянием как внешнесредовых, так и индивидуальных факторов, включая особенности иммунного ответа и генетически опосредованные механизмы биотрансформации ксенобиотиков.

Одним из ключевых направлений современной профилактической медицины является поиск молекулярно-генетических маркеров, позволяющих выявлять лица с повышенным риском формирования аллергической патологии при профессиональных экспозициях. Особое значение имеют гены, участвующие в регуляции Th2-опосредованного иммунного ответа, цитокиновой активности, воспаления и детоксикации ксенобиотиков. В связи с этим интерес представляют полиморфные варианты генов IL4, IL4RA, TNFA, а также ферментов биотрансформации, включая представителей семейства глутатионтрансфераз и другие гены, вовлечённые в метаболизм химических соединений [7–13].

Цель исследования - определить молекулярно-генетические ассоциации риска формирования аллергического дерматита у лиц, находящихся в контакте с вредными факторами производственной среды.

Материалы и методы. Проведён анализ 43 историй болезни пациентов с установленным диагнозом аллергический дерматит, проходивших стационарное лечение в отделении профессиональной пульмонологии, аллергологии и иммунологии клиники ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Все обследованные являлись работниками химической, нефтехимической отраслей, системы здравоохранения или агропромышленного комплекса и имели профессиональный контакт с потенциальными аллергенами и раздражающими веществами.

Средний возраст пациентов составил $46,07 \pm 4,23$ года. Контрольную группу составили 435 условно здоровых добровольцев, проживающих в Республике Башкортостан, сопоставимых по этническому происхождению, полу и возрасту, не подвергавшихся на момент исследования воздействию профессиональных вредностей.

Молекулярно-генетическое исследование включало выделение геномной ДНК фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфных вариантов генов TNFA, IL4, IL4RA, GSTP1, GSTT1, CYP2J2 и GSDMB проводилось методом Real-Time PCR на амплификаторе Rotor-Gene Q с использованием специфических праймеров и флуоресцентно-меченых зондов.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ IBM SPSS Statistics v.21 и Microsoft Excel. Для оценки ассоциаций рассчитывали частоты генотипов и аллелей, уровень статистической значимости различий и отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования проведена оценка распределения частот полиморфных вариантов генов, потенциально связанных с развитием аллергического дерматита у работников, контактирующих с вредными производственными факторами. Анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса rs1800629 гена TNFA показал отсутствие статистически значимых различий между группой пациентов и контрольной группой. Частота генотипа G/G у больных аллергическим дерматитом составила 83,33%, тогда как в контрольной группе - 87,09%. Генотип G/A выявлялся несколько чаще у пациентов - 16,67% против 12,91% в контрольной группе, однако различия не достигли статистической значимости. Полученные данные свидетельствуют о наличии лишь тенденции, не позволяющей рассматривать данный локус как самостоятельный предиктор аллергического дерматита в исследуемой выборке.

При изучении полиморфного локуса rs17856199 гена GSTT1 также не выявлено достоверных межгрупповых различий. Гомозиготный генотип A/A чаще встречался у пациентов с аллергическим дерматитом - 30,95% и в 19,59% в контрольной группе, тогда как генотип A/C был менее распространён среди больных - 69,05% и в 80,41%. Несмотря на выявленную тенденцию, статистическая значимость не была достигнута, что требует дальнейшей проверки на более крупной выборке.

Анализ варианта rs1138272 гена GSTP1 не выявил достоверных различий между группами. Генотип C/C несколько чаще встречался у пациентов с аллергическим дерматитом, а генотип C/T - реже, чем в контрольной группе. Однако уровень статистической значимости не позволил рассматривать данный полиморфизм как маркер риска заболевания.

Наиболее значимые результаты были получены при анализе полиморфного локуса rs890293 гена CYP2J2. Частота генотипа G/T у пациентов с аллергическим дерматитом составила 20,83%, что достоверно превышало показатель контрольной

группы - 6,65%. Данное различие было статистически значимым ($p=0,032$) и сопровождалось увеличением риска формирования аллергического дерматита ($OR=3,89$). Таким образом, гетерозиготный генотип G/T rs890293 CYP2J2 может рассматриваться как потенциальный молекулярно-генетический маркер предрасположенности к аллергическому дерматиту у лиц, контактирующих с вредными производственными факторами.

При анализе полиморфного локуса rs2070874 гена IL4 статистически значимых различий между группами не выявлено. Несмотря на тенденцию к увеличению частоты генотипа C/C и аллеля C у пациентов с аллергическим дерматитом, полученные различия не достигли уровня достоверности.

Результаты анализа полиморфного локуса rs1881457 гена IL4RA показали, что генотип A/A встречался у пациентов с аллергическим дерматитом достоверно реже, чем в контрольной группе: 19,05% и в 37,23% соответственно ($p=0,030$). При этом отношение шансов составило $OR=0,41$, что позволяет рассматривать данный генотип как протективный.

Напротив, генотип A/C rs1881457 IL4RA был выявлен у больных аллергическим дерматитом чаще, чем у лиц контрольной группы: 66,67% против 48,91%. Различия были статистически значимыми ($p=0,042$), а отношение шансов составило $OR=2,05$.

Полученные результаты указывают на возможное участие генов, связанных с иммунной регуляцией и метаболизмом ксенобиотиков, в формировании профессионально обусловленной аллергической патологии кожи. Наибольшую диагностическую и прогностическую значимость в исследованной выборке продемонстрировали полиморфные варианты CYP2J2 rs890293 и IL4RA rs1881457. При этом для ряда других локусов были выявлены только тенденции, не достигшие статистической значимости, что может быть связано с ограниченным объёмом основной группы.

Выводы

1. Установлена ассоциация гетерозиготного генотипа G/T полиморфного локуса rs890293 гена CYP2J2 с повышенным риском формирования аллергического дерматита у работников, контактирующих с вредными производственными факторами ($p=0,032$; OR=3,89).

2. Гетерозиготный генотип A/C полиморфного локуса rs1881457 гена IL4RA также ассоциирован с повышенным риском развития аллергического дерматита ($p=0,042$; OR=2,05).

3. Гомозиготный генотип A/A rs1881457 IL4RA может рассматриваться как протективный маркер в отношении формирования аллергического дерматита у лиц с профессиональной экспозицией ($p=0,030$; OR=0,41).

4. Для полиморфных вариантов генов TNFA, GSTT1, GSTP1 и IL4 выявлены отдельные тенденции в распределении частот генотипов и аллелей, однако статистически значимых межгрупповых различий не получено.

Проведённое исследование показало, что у работников, контактирующих с вредными производственными факторами, риск формирования аллергического дерматита может быть связан с отдельными молекулярно-генетическими маркерами. Полученные данные могут быть использованы при формировании групп риска в рамках предварительных и периодических медицинских осмотров работников, контактирующих с аллергенами и раздражающими веществами. Выявление генетических маркеров предрасположенности позволят усилить динамическое наблюдение за лицами повышенного риска и индивидуализировать профилактические мероприятия.

Библиографический список:

1. Красавина Е.К., Яцына И.В. Этиология и эпидемиология профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний кожи на региональном уровне

- (по данным литературы) // Медицина труда и экология человека. 2020. № 4 (24). С. 56–62.
2. Измерова Н.И., Кузьмина Л.П., Чистова И.Я. и др. Профессиональные заболевания кожи как социально-экономическая проблема // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 7. С. 28–33.
 3. Карпова О.А., Филимонов С.Н., Колядо В.Б. и др. Заболевания кожи и подкожной клетчатки у работников железнодорожного транспорта: гигиенические аспекты // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 6. С. 387–391.
 4. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Капцов В.А. и др. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса // Анализ риска здоровью. 2016. № 3. С. 88–97.
 5. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2011–2014 гг. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. С. 11–15.
 6. Фасхутдинова А.А., Валеева Э.Т., Шагалина А.У. и др. Факторы риска и особенности развития профессиональных заболеваний кожи у работающих Республики Башкортостан // Медицина труда и экология человека. 2018. № 1. С. 57–64.
 7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 424 с.
 8. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа // Вестник РАМН. 2000. № 12. С. 36.

9. Ляхович В.В., Гавалов С.М., Вавилин В.А. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и особенности бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2002. Т. 12, № 2. С. 31–38.
10. Holness D.L. Occupational dermatitis and urticaria // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2021. Vol. 41, № 3. P. 439–453.
11. Измерова Н.И., Селицкий Г.Д. Профессиональные дерматозы и их профилактика // Дерматовенерология / под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Гл. 43. С. 648–658.
12. Масягутова Л.М., Абдрахманова Е.Р., Бакиров А.Б., Габдулвалеева Э.Ф. Основные подходы к диагностике профессиональных аллергических заболеваний в современных условиях // Социальные аспекты здоровья населения. 2022. Т. 68, № 4. Ст. 14. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-4-14.
13. Рослая Н.А., Ножкина Н.В., Бушуева Т.В. Алгоритм формирования групп риска и ранней диагностики профессиональной аллергопатологии у медицинских работников // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 9. С. 163.