

ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ (ГЛУТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗ М1, Т1, Р1) У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© 2019 г. А. В. Молокова

E-mail: anjhelika@ngs.ru

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Новосибирск, Россия*

Поступила: 25.02.2019. Принята: 11.03.2019

Изучение полиморфизма глутатион S-трансфераз М1, Т1, Р1 у детей с аллергическими заболеваниями показало преобладание мутантных генотипов ферментов при тяжелом течении атопического дерматита и бронхиальной астмы. Генотипы GSTM1«-», GSTT1«-» являются значимыми для раннего формирования атопического дерматита и бронхиальной астмы. Предрасположенность к сочетанной атопии регистрировалась для гаплотипов М1«+»/Т1«-»/P1Ile₁₀₅/Ile₁₀₅ (OR=4,92; 95% CI 0,67–36,53) (p<0,001), М1«+»/Т1«-»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅, (OR=3,24; 95% CI 1,01–10,92) (p<0,05).

Ключевые слова: полиморфизм глутатион S-трансферазы М1, Т1, Р1, атопический дерматит, бронхиальная астма

DOI: 10.31857/S102872210006916-2

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра педиатрии лечебного факультета, Молокова Анжелика Валерьевна.

Тел./факс: +7 (383) 344-49-66, 8 953 777 73 93 (моб.).

E-mail: anjhelika@ngs.ru

Авторы:

Молокова А. В., д. м. н., доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что атопический дерматит и бронхиальная астма относятся к экологически обусловленным заболеваниям с многофакторной природой. Почти все внешние агенты и загрязнители воздуха действуют, в первую очередь, на респираторный тракт и кожу, усиливая и утяжеляя симптомы заболеваний. К универсальной биологической системе естественной детоксикации чужеродных соединений относятся ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков. Наиболее значимыми ферментами биотрансформации 2-й фазы (реакции конъюгации продуктов окисления) являются глутатион S-трансферазы М1, Т1, Р1 [1].

Цель исследования – изучение полиморфизма ферментов глутатион S-трансферазы у детей с атопическими заболеваниями.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 75 детей с атопическим дерматитом и 86 – сочетанием атопического дерматита и бронхиальной астмы. Контрольная группа включала 93 детей с отсутствием проявлений аллергических заболеваний в анамнезе. Контрольная группа и группы наблюдения формировались по одним и тем же критериям включения/исключения, были сбалансированы по возрастному-половому составу, включали лиц европеоидной расы.

Нуль-полиморфизм генов GSTM1 и GSTT1 оценивали с помощью полимеразной цепной реакции методами, предложенными S. Zhong и соавт. (1993) [2], и S. Pemble и соавт. (1994) [3], соответственно. Ile₁₀₅/Val₁₀₅-полиморфизм GSTP1 определяли с помощью полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом по методу L. W. Haggies и соавт. (1997). Исследования выполнены в Структурном подразделении ФИЦ ФТМ – Научно-исследовательском

институте молекулярной биологии и биофизики (НИИМББ), в лаборатории фармакокинетики и метаболизма лекарств (и.о. директора НИИМББ — д.м.н., профессор В.А. Вавилин). Сравнение средних величин проводили однофакторным дисперсионным анализом с помощью Т-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера для оценки равенства дисперсий. Для расчетов полиморфизма глутатион S-трансфераз использовали отношение шансов (odds ratio-OR) — показатель, показывающий, во сколько раз вероятность оказаться в группе «случай» (больные) отличается от вероятности оказаться в группе «контроль» (здоровые) для носителя изучаемого генотипа. Величины OR, их 95% доверительный интервал (CI) и значимость различий по критерию χ^2 с коррекцией Йейтса рассчитывали с использованием программы Epi Info 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам генотипирования выявлено, что наблюдаемые частоты генотипов и их аллелей находились в пределах вариабельности этих признаков в популяциях европеоидов [3].

В группах больных атопическим дерматитом и сочетанными формами аллергии наблюдалась более высокая частота встречаемости нуль-генотипов GSTT1 (в 2,6 и 2,9 раз, соответственно) и гомозиготной делеции GSTP1 (в 1,6 раза), в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Частота нулевого генотипа GSTM1 в анализируемых группах не имела достоверных отличий от контроля. Величина OR, равная 3,3–3,8, свидетельствовала об ассоциации мутантного генотипа GSTT1 с предрасположенностью к атопическому дерматиту и сочетанным формам аллергии, соответственно ($p < 0,01$). Высокая статистически достоверная ассоциация с предрасположенностью к атопическому дерматиту наблюдалась для гаплотипов M1«-»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Ile₁₀₅, M1«-»/T1«+»/P1Val₁₀₅/Val₁₀₅, M1«+»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Ile₁₀₅, M1«-»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅, M1«-»/T1«-»/P1Val₁₀₅/Val₁₀₅ ($p < 0,01$). Выявлено, что гаплотип M1«+»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅ проявлялся фактором риска раннего формирования АД, в возрасте до 3 мес. (OR=2,82; (95% CI 0,62–9,24) ($p < 0,05$), а M1«-»/T1«+»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅ — тяжелого течения АД (OR=3,60; 95% CI 0,95–6,28) ($p < 0,05$). Фактором устойчивости к непрерывно-рецидивирующему течению дерматита, частым обострениями заболевания служило сочетание нормальных генотипов GSTM1«+», GSTT1«+» и мутантной гетерозиготы GSTP1

(OR=0,03; 95% CI 0,002–3,1) ($p < 0,01$). Предрасположенность к сочетанной атопии регистрировалась для гаплотипов M1«+»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Ile₁₀₅ (OR=4,92; 95% CI 0,67–36,53) ($p < 0,001$), M1«+»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅, (OR=3,24; 95% CI 1,01–10,92) ($p < 0,05$). Анализ позволил выявить факторы риска тяжелого течения АД — M1«+»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅ (OR=3,69; 95% CI 1,47–9,15) ($p < 0,01$) и БА — M1«+»/T1«+»/P1Ile₁₀₅/Ile₁₀₅ (OR=4,83; 95% CI 0,87–6,6) ($p < 0,01$), M1«+»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Ile₁₀₅ (OR=3,21; 95% CI 1,15–38,32) ($p < 0,05$). В возникновении одновременного обострения кожного и бронхолегочного процессов принадлежала доминирующая роль сочетания мутантных генотипов GSTM1, GSTT1 и гетерозиготы GSTP1 (OR=3,88; 95% CI 0,58–21,62) ($p < 0,05$). Примечательно, что не было выявлено комбинаций генотипов, определяющих риск формирования атопического синдрома в раннем возрасте. Очевидно, отсутствие факторов риска ранних начальных симптомов сочетанной патологии может свидетельствовать преимущественно не о генетическом, а о внешнесредовом воздействии, играющем триггерную роль в стартовой атопии.

Таким образом, у детей с мутантными генотипами глутатион S-трансфераз (GSTM1«-», GSTT1«-», GSTP1Val₁₀₅/Val₁₀₅), гаплотипами (M1«+»/T1«-»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅, M1«-»/T1«+»/P1Ile₁₀₅/Val₁₀₅) атопический дерматит характеризовался ранним началом (в первые 3 мес. жизни), тяжелым течением с диффузным поражением кожных покровов, гипериммуноглобулинемией E и поливалентной сенсибилизацией. Течение сочетанных форм аллергии при мутации ферментов биотрансформации отличалось ранним развитием симптомов поражения кожи (в первые 3 мес. жизни) и респираторного тракта (на первом году жизни), преимущественно с тяжелым течением как АД, так и БА, одновременными обострениями заболеваний

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Warholm M., Rane A., Alexandrie A. K. Genotypic and phenotypic determination of polymorphic glutathione transferase T1 in a Swedish population. *Pharmacogenetics*. 1995; 5, 252–254.
2. Zhong S., Wyllie A. H., Barnes D. Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Carcinogenesis*. 1993; 14, 1821–1824.
3. Pemble S., Schroeder K. R., Spencer S. R. Human glutathione S-transferase Theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem. J.* 1994; 300, Pt. 1, 271–276.

**POLYMORPHISM OF ENZYMES OF BIOTRANSFORMATION
OF XENOBIOTICS (GLUTATHIONE S-TRANSFERASES M1, T1, P1)
IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF ATOPIC DERMATITIS
AND BRONCHIAL ASTHMA**

© 2019 A. V. Molokova

E-mail: anjhelika@ngs.ru

Novosibirsk state medical University, Novosibirsk, Russia

Received: 25.02.2019. **Accepted:** 11.03.2019

The study of polymorphism of glutathione S-transferases M1, T1, P1 in children with allergic diseases showed a predominance of mutant enzyme genotypes in severe atopic dermatitis and asthma. Genotypes GSTM1«-», GSTT1«-» are significant for the early formation of atopic dermatitis and bronchial asthma. Predisposition to combined atopy was registered for haplotypes M1«+»/T1«-»/P1ile₁₀₅/Ile₁₀₅ (OR=4.92; 95% CI 0.67–36.53) (p<0,05).

Key words: polymorphism of glutathiones transferase M1, T1, P1, atopic dermatitis, bronchial asthma

Authors:

Molokova A. V., PhD, Federal state institution “Novosibirsk state medical University”, Department of Pediatrics, Novosibirsk, Russia.