

УДК 575.174.015.3:[613632+616-057]

РИСК РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН-МАЛЯРОВ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ

С.В. Федорович¹, Л.М. Шевчук¹, А.Г. Маркова¹, О.Д. Левданский²

¹РУП «Научно-практический центр гигиены»,
Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

²ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»,
Республика Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Академическая, 27

Генетический полиморфизм ферментов метаболизма ксенобиотиков является важнейшим фактором, определяющим индивидуальную чувствительность организма к вредным химическим веществам производственной среды и формирующим предрасположенность к развитию профессиональной патологии. Проведенные исследования показали, что максимальный риск развития патологии органов половой системы у женщин-маларов, контактирующих с ароматическими углеводородами, обусловлен отсутствием активности ферментов глутатион-трансферазы Т1 и глутатион-трансферазы М1, кодируемыми генами (генотип GSTM1<0>/GSTT1<0>).

Ключевые слова: ген биотрансформации ксенобиотиков; глутатионтрансфераза; генетический полиморфизм; заболевания органов половой системы.

Среди ксенобиотиков одними из наиболее распространенных являются ароматические углеводороды (АУ), которые широко применяются в промышленности в качестве растворителей лаков, красок и др. В производственных условиях бензол и его гомологи поступают в организм человека ингаляционно (через органы дыхания) и через неповрежденную кожу, вызывая острые и хронические интоксикации. Благодаря хорошей растворимости в липидах они легко проникают в организм и интенсивно обезвреживаются во многих органах и тканях. В основе интоксикации АУ независимо от пути поступления лежат процессы активизации свободнорадикального окисления липидов и окисления белков в печени и головном мозге, их обезвреживание происходит, в основном, в микросомах печени с участием системы ферментов, включающей глутатион-S-трансферазы,

путем интенсификации монооксигеназных реакций [2].

В условиях длительного воздействия на репродуктивную систему различных патологических факторов особое значение имеет индивидуальная чувствительность к данным воздействиям, в том числе состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты. По данным многих исследователей, одной из причин возникновения репродуктивных нарушений могут служить определенные комбинации аллельных вариантов генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз, продукты которых ответственны за биотрансформацию и детоксикацию ксенобиотиков. Повреждающее действие ксенобиотиков может реализовать-

© Федорович С.В., Шевчук Л.М., Маркова А.Г., Левданский О.Д., 2014

Федорович Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов (e-mail: rspch@rspch.by; тел. (+375 17) 284-13-84).

Шевчук Лариса Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе (e-mail: sheuchuklm@mail.ru; тел. (+375 17) 292-50-15).

Маркова Антонина Григорьевна – научный сотрудник научно-организационного отдела (e-mail: rspch@rspch.by, mag20105@rambler.ru; тел. (+375 17)292-82-91).

Левданский Олег Дмитриевич – младший научный сотрудник лаборатории нехромосомных исследований (e-mail: 666555@tut.by; тел. (+375 17) 284-18-56).

ся на этапах гематогенеза, оплодотворения, имплантации и эмбриогенеза [1].

В настоящее время широко исследуется возможность предиктивной диагностики заболеваний, основанной на изучении генов биотрансформации ксенобиотиков глутатион-*S*-трансфераз T1, M1, P1 и микросомальной эпоксидгидролазы [3].

В рамках данного исследования была изучена взаимосвязь между вероятностью развития патологии органов половой системы и полиморфизмом генов глутатион-*S*-трансфераз M1 (GSTM1) и T1 (GSTT1) у работниц покрасочных цехов ОАО «Минский автомобильный завод», контактирующих с гомологами бензола – толуолом, ксилолом, стиролом, широко используемым как растворители лаков и красок.

Материалы и методы. Проведено генотипирование по генам GSTM1 и GSTT1 образцов ДНК работниц цеха окраски и металлопокрытий ОАО «Минский автомобильный завод» – 119 женщин, контактирующих с гомологами бензола (толуол, стирол) и имеющих в анамнезе заболевания органов половой сферы (воспалительные заболевания, миома матки, эндометриоз, бесплодие). Контрольную группу составили сотрудники управления информационных технологий, профессионально не связанные с воздействием химического фактора – 162 человека.

ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Определение делеционного полиморфизма генов глутатион-*S*-трансфераз M1 и T1 (GSTM1 и GSTT1) проводилось методом мультиплексной ПЦР со специфическими праймерами совместно с геном CYP1A1, который служил в качестве внутреннего контроля (гомозиготы по нормальному аллелю и гетерозиготы не различались – «+» аллельное состояние, гомозиготы по делетированному аллелю – «0» аллельное состояние).

Для статистической обработки данных использовался критерий χ^2 или, в случае, если хотя бы одно из анализируемых зна-

чений было ниже пяти, точный тест Фишера. Также определялось «отношение рисков» (*OR*) и его 95%-ные доверительные интервалы (95 % *CI*). Статистическая обработка проводилась с использованием программ SPSS Statistics 17.0.1 и MS Excel 2003.

Результаты и их обсуждение. По результатам обязательных медицинских осмотров выявлено достоверное превышение частоты заболеваний женских половых органов у лиц, контактирующих с ароматическими углеводородами, по сравнению с контрольной выборкой. В патологии органов половой системы наиболее часто были представлены хронические воспалительные заболевания матки и придатков, а также доброкачественные опухоли.

Как известно, многие частые заболевания провоцируются неблагоприятными сочетаниями генов биотрансформации, точнее, наличием в организме функционально неполноценных вариантов этих генов, которые приводят к синтезу излишне активных или, наоборот, что встречается чаще, функционально ослабленных форм таких ферментов. На фоне воздействия повышенных доз вредных для организма веществ изменение в скорости протекания процессов биотрансформации может оказать гораздо более существенное влияние на вероятность развития определенных патологий, чем в нормальных условиях.

При сравнении частот распространения мутантных генотипов среди женщин-малыров, имеющих патологию органов половой сферы, установлено, что частота носителей делеции в гене GSTT1 в гомозиготном состоянии в выборке больных превысила соответствующий показатель для контрольной выборки более чем в полтора раза (35,4 и 20,1% соответственно, $p = 0,005$, $OR = 2,17$, $CI 1,25-3,77$). Результаты исследований представлены в табл. 1.

Выявлено также почти двукратное увеличение частоты двойного делетированного генотипа GSTM1«0»/GSTT1«0» в группе больных по сравнению с контрольной вы-

боркой (21,2 против 11,0 %, $p = 0,022$, $OR = 2,17$, CI 1,11–4,27). Полученные результаты позволяют сделать вывод об относительно более высокой предрасположенности индивидов, работающих с АУ и имеющих генотипы GSTT1«0» и GSTM1«0»/GSTT1«0», к развитию патологии органов репродуктивной системы.

Таблица 1

Частота (%) носителей мутантных генотипов среди работниц с диагностированными патологиями органов половой системы (группа больных) и в соответствующей контрольной группе

Генотип	Контрольная группа, $n = 162$	Группа больных, $n = 119$	p	OR (95% CI)
GSTM1«0»	50,6	60,2	0,12	1,47 (0,9–2,41)
GSTT1«0»	20,1	35,4	0,005*	2,17 (1,25–3,77)
GSTM1«0»/GSTT1«0»	11,0	21,2	0,022*	2,17 (1,11–4,27)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

При анализе полученных данных по стажу у работниц, контактирующих с АУ на протяжении от пяти до десяти лет, наблюдается смещение отношения частот аллельного состояния GSTT1«0» в сторону индивидов с диагностированными заболеваниями органов половой сферы (14,3 % в контрольной группе и 30,2 % в группе больных); их различия приближаются к уровню достоверных ($p = 0,064$, $OR = 2,6$, CI 0,93–7,29) (табл. 2). Доля же носителей делеции гена GSTT1 в гомозиготном состоянии у индивидов со стажем свыше де-

сяти лет для группы больных превысила таковую для контрольной группы более чем в два с половиной раза (46,5 % и 16,7 % соответственно, $p = 0,02$, $OR = 4,35$, CI 1,65–11,44). Подобное распределение частот встречаемости аллельного состояния GSTT1«0» свидетельствует о том, что его негативное влияние на развитие патологии органов половой системы проявляется после пяти лет воздействия АУ на организм и значительно возрастает при дальнейшем контакте.

Таблица 2

Зависимость частоты встречаемости некоторых мутантных генотипов от стажа работы среди индивидов с диагностированными заболеваниями органов половой системы (группа больных) и в соответствующей контрольной группе

Генотип	Стаж работы, лет	Контрольная группа		Группа больных		p	OR (95% CI)
		n	%	n	%		
GSTT1«0»	< 5	16	32,7	4	22,2	0,55*	0,59 (0,17–2,08)
	5–10	7	14,3	13	30,2	0,064	2,6 (0,93–7,29)
	> 10	8	16,7	20	46,5	0,02	4,35 (1,65–11,44)
GSTM1«0»/GSTT1«0»	< 5	9	18,4	3	16,7	0,84*	0,89 (0,21–3,73)
	5–10	4	8,2	9	20,9	0,13*	2,98 (0,85–10,49)
	> 10	4	8,3	12	27,9	0,025*	4,26 (1,26–14,44)

Примечание: * – величина получена с использованием точного теста Фишера.

Также было обнаружено более чем трехкратное превышение частоты встречаемости комбинации двух делетированных генотипов GSTM1«0» и GSTT1«0»

среди имеющих патологии органов половой системы со стажем работы более десяти лет по сравнению с соответствующей контрольной группой (27,9 против 8,3 %,

$p = 0,025$, $OR = 4,26$, $CI 1,26-14,44$). Подобные результаты свидетельствуют в пользу того, что аллельное состояние GSTM1«0» на фоне отсутствия нормально функционирующей GSTT1 также является генотипом риска при длительном контакте с АУ.

Для определения относительного риска развития заболеваний органов половой сис-

темы следует иметь в виду, что основное влияние на данный показатель оказывает аллельное состояние гена GSTT1, полиморфизм гена GSTM1 вносит существенно меньший вклад, однако максимальный риск обусловлен отсутствием активности двух ферментов, кодируемых этими генами (генотип GSTM1«0»/GSTT1«0») (табл. 3).

Таблица 3

Относительная вероятность развития заболеваний органов половой системы у женщин-маляров на основании генотипирования по генам GSTM1 и GSTT1

Генотип	Вероятность	OR (95% CI)
GSTM1«+»/GSTT1«+»	Очень низкая	0,51 (0,3–0,87)
GSTM1«0»/GSTT1«+»	Низкая	0,97 (0,59–1,6)
GSTM1«+»/GSTT1«0»	Высокая	1,65 (0,77–3,54)
GSTM1«0»/GSTT1«0»	Очень высокая	2,17 (1,11–4,27)

Выводы. На основании исследований разработан алгоритм выявления групп риска, в котором учтены результаты молекулярно-генетического тестирования генов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков у работниц, контактирующих с аренами. Определение полиморфизма генов GSTM1, GSTT1 даёт врачу возможность прогноза развития заболеваний репродуктивной системы, а следовательно, правиль-

ного подбора профилактических мероприятий.

Таким образом, данное направление исследования актуально, так как позволяет разработать систему профилактики как на этапе профотбора, так и на ранних стадиях развития заболевания. Использовать генетические тесты необходимо в комплексе со всеми другими результатами обследования.

Список литературы

1. Гайнуллина М.К., Валеева Э.Т., Якупова А.Х. Критерии нарушения репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимической отрасли промышленности // Бюллетень Восточно-Сибирского научного Центра РАН. – 2009. – № 1 (6). – С. 107–110.
2. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / А.В. Спицын [и др.] // Вестник Вавиловского общества генетиков и селекционеров. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 97–105.
3. Ямкова Е.В. Генетические факторы адаптогенеза человека к токсическому действию нефтехимических веществ // Естествознание и гуманизм: сборник научных трудов. – Томск, 2011. – С. 76–83.

References

1. Gajnullina M.K., Valeeva Je.T., Jakupova A.H. Kriterii narushenija reproduktivnogo zdorov'ja zhenshhin-robotnic neftehimicheskoy otrasli promyshlennosti [Reproductive health damage criteria in women- petrochemical industry workers]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo Centra RAMN*, 2009, no. 1 (6), pp. 107–110.
2. Spicyn A.V. Polimorfizm v genah cheloveka, associirujushhihsja s biotransformaciej ksenobiotikov [Polymorphism in human genes associated with xenobiotics biotransformation]. *Vestnik Vavilovskogo obshhestva genetikov i selekcionerov*, 2006, vol. 10, no. 1, pp. 97–105.
3. Jamkova E.V. Geneticheskie faktory adaptogeneza cheloveka k toksicheskomu dejstvu neftehimicheskikh veshhestv [Genetic factors of human adaptogenesis to petrochemical toxic effects]. *Estestvoznaniye i gumanizm: sbornike nauchnyh trudov*, Tomsk, 2011, pp. 76–83.

RISK OF REPRODUCTIVE SYSTEM PATHOLOGY IN WOMEN-COLOURERS CONTACTING WITH AROMATICS HYDROCARBONS

S.V. Fedorovich¹, L.M. Shevchuk¹, A.G. Markova¹, O.D. Levdansky²

¹RUE «Scientific Practical Center of Hygiene»,
Republic of Belarus, 8, Akademicheskaya St., Minsk, 220012

²Institute of genetics and cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus,
Minsk, 27, Akademicheskaya St., 220072

Genetic polymorphism of xenobiotics' metabolism enzymes is the most important factor determining individual sensibility of organism to harmful chemical substances of production environment. This factor generates the predisposition to occupational pathology. The performed studies have indicated that maximum risk for reproductive system pathology in women-colourers, contacting with aromatics hydrocarbons, is stipulated by the absence of the activity of the enzymes of glutathione-transferase T1 and glutathione-transferase M1 encoded by genes (genotype GSTM1«0»/GSTT1«0»).

Key words: gene of xenobiotics' biotransformation; glutathione-transferase; genetic polymorphism; reproductive system diseases.

© Fedorovich S.V., Shevchuk L.M., Markova A.G., Levdansky O.D., 2014

Fedorovich Sergey Vladimirovich – Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Food Hygiene Integrated Problems (e-mail: rspch@rspch.by; tel. (+375 17) 284-13-84).

Shevchuk Larisa Mikhailovna – Candidate of Medicine, Associate Professor, Deputy Director for Research (e-mail: shevchuklm@mail.ru; tel. (+37 51 7) 2 92-50-15 + 375 29 380 52 80).

Markova Antonina Grigorievna – Researcher in the scientific-organizational section (e-mail: rspch@rspch.by, mag20105@rambler.ru; tel. (+375 17) 292-82-91).

Levdansky Oleg Dmitreevich – Junior Researcher in the Laboratory of Non-chromosomal Studies (e-mail: 666555@tut.by; tel. (+375 17) 284-18-56).