

Обзорная статья

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОНТАКТНЫХ ДЕРМАТИТОВ

А.М. Амромина, Д.Р. Шаихова, И.А. Берёза

Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

Профессиональный контактный дерматит представляет собой актуальную и важную проблему гигиены труда, имеющую серьезные экономические и социальные последствия. Среди возможных факторов риска развития данного заболевания внимание исследователей уделяется генетической предрасположенности. Поиск и определение полиморфизмов, ассоциированных с профессиональной патологией, позволят специалистам выделять группы риска, проводить своевременные профилактические мероприятия и коррекцию лечения, руководствуясь персонализированным подходом в медицине.

Осуществлено обобщение накопленных результатов по изучению генетических факторов риска развития профессиональных контактных дерматитов. Тремя исследователями независимо друг от друга был проведен поиск и анализ научной литературы о генетической предрасположенности к развитию профессиональных дерматитов в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и «КиберЛенинка» с 1990 по 2023 г. Авторы проанализировали 88 научных публикаций, из которых в данный обзор были включены 32 статьи.

Поиск генетических факторов риска развития профессиональных контактных дерматитов чаще изучается на примере работников металлургического производства. Основное внимание исследователей сосредоточено на поиске возможных генов-кандидатов среди генов барьерной функции кожи, провоспалительных и противовоспалительных генов, генов биотрансформации ксенобиотиков. Наиболее убедительные данные для использования генетических полиморфизмов в качестве факторов риска развития данных кожных заболеваний продемонстрированы для гена филаггрина (FLG), участвующего в поддержании кожного барьера, и гена-фактора некроза опухоли (TNF- α), который участвует в защите организма и клеток от воспаления и апоптоза. Однако имеющихся данных недостаточно для использования генетических полиморфизмов как факторов риска развития профессиональных кожных патологий. Необходимы дальнейшие исследования, учитывающие механизм взаимодействия разных генов при формировании контактных дерматитов, возникающих в результате профессионального воздействия.

Ключевые слова: генетические факторы риска, генетическая предрасположенность, аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит, профессиональные контактные дерматиты, полиморфизмы генов, гены-кандидаты.

Профессиональный контактный дерматит, регистрируемый врачами дерматологами в ходе периодических медицинских осмотров у работников различных отраслей промышленности, является важной и актуальной проблемой гигиены труда. В европейских странах доля профессиональных контактных дерматитов достигает 45 % от всех профессиональных заболеваний [1, 2]. При этом отечественные и зарубежные исследователи отмечают низкий процент выявляемости данной патологии в связи с желанием пациентов скрыть заболевание, а также со сложностями в постановке диагноза [3].

Профессиональные контактные дерматиты имеют серьезные экономические и социальные последствия, особенно для стран с развитой промышленностью. Значительные экономические потери складываются из оплаты пособий по причине временной утраты трудоспособности, лечения, компенсации и др. Также развитие этих патологий приводит к ухудшению качества жизни работников, снижению дохода и производительности [4].

Известно, что профессиональные контактные дерматиты возникают в результате воздействия на кожные покровы химических, физических или био-

© Амромина А.М., Шаихова Д.Р., Берёза И.А., 2023

Амромина Анна Михайловна – младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: amrominaam@umrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>).

Шаихова Дарья Рамильевна – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: darya.boa@mail.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>).

Берёза Иван Андреевич – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: berezaia@umrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>).

логических агентов, с которыми контактируют рабочие в процессе трудовой деятельности. Однако, несмотря на сопоставимое воздействие аллергенов и раздражителей на кожу рабочих, заболевания развиваются только у части работников. Также существуют явные различия в манифестации заболевания и в проявлении тяжести его симптомов. Данные особенности могут свидетельствовать о наличии генетической предрасположенности у некоторых работников и их повышенной восприимчивости к развитию профессиональных контактных дерматитов.

Работы по поиску генетических биомаркеров восприимчивости к развитию профессиональных дерматитов ведутся специалистами в течение второго десятилетия [5–9]. Данные о генетических факторах риска развития дерматитов позволяют установить механизмы возникновения заболевания и способы его профилактики еще до момента проявления симптоматики. Также поиск и определение полиморфизмов, ассоциированных с профессиональной патологией, предоставят возможность специалистам формировать группы риска среди работников предприятий, определять индивидуальный риск развития патологии, проводить своевременные профилактические мероприятия и коррекцию лечения, что в конечном счете позволит эффективно управлять профессиональными рисками.

Развитие генетической науки и доступность генетических технологий позволили проникнуть этой области знаний во все сферы медицины, в том числе в гигиену и медицину труда. Накопленные данные в этой области необходимы для развития персонализированного подхода в медицине с целью сохранения здоровья и повышения качества жизни населения трудоспособного возраста.

Цель исследования – обобщение накопленных результатов по изучению генетических факторов риска развития профессиональных контактных дерматитов.

Материалы и методы. Для данного обзора была проанализирована имеющаяся научная литература и результаты исследований генетической предрасположенности к профессиональным контактным дерматитам у работников различных сфер профессиональной деятельности. Систематический литературный поиск проводился тремя авторами независимо друга от друга в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и «КиберЛенинка» с 1990 по 2023 г. Для поиска необходимой литературы использовались следующие ключевые словосочетания и их английский перевод: «генетика контактного профессионального дерматита», «генетика профессионального аллергического контактного дерматита», «генетика профессионального раздражающего контактного дерматита», «генетическая предрасположенность к профессиональному дерматиту», «полиморфизм генов при профессиональном дерматите».

Критериями исключения статей из обзора было отсутствие информации о профессиональной этиологии заболевания или профессиональном воздейст-

вии контактного раздражителя или аллергена, отсутствие генетической части в исследовании, а также статьи обзорного характера. В ходе подготовки данного обзора было проанализировано 88 научных публикаций, из которых были исключены 56 статей по вышеупомянутым критериям. Из оставшихся 32 публикаций извлекли данные, используя программу Excel.

В данном обзоре применяется разделение профессиональных контактных дерматитов на основании механизмов возникновения кожных заболеваний, так как это имеет принципиальное значение для поиска генетических ассоциаций с заболеваниями и не соответствует классификации, принятой МКБ-10.

Результаты и их обсуждение. К профессиям, связанным с высоким риском возникновения и развития профессиональных контактных дерматитов, относят парикмахеров, строителей, сварщиков, стоматологов, медицинских работников и профессии, связанные с обработкой металлов [2]. Исследования генетической предрасположенности к их развитию, по данным нашего обзора, чаще изучались на рабочих, задействованных в металлургическом производстве (25%), строительной промышленности (19%) и в здравоохранении (16%) (рис. 1).



Рис. 1. Распределение (%) генетических исследований, посвященных развитию профессиональных контактных дерматитов, для различных областей профессиональной деятельности

В профессиональных контактных дерматитах можно выделить две большие группы из-за принципиальных различий в механизмах возникновения патологий: аллергический контактный дерматит (АКД) и раздражающий контактный дерматит (РКД). Для АКД характерна предварительная сенсибилизация к аллергену, и развитие заболевания идет по типу замедленной гиперчувствительности. РКД, в свою очередь,

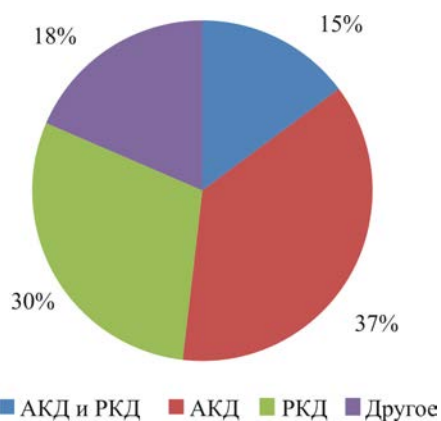


Рис. 2. Распределение (%) статей, изучающих генетическую предрасположенность к профессиональным контактным дерматитам по типам патологии

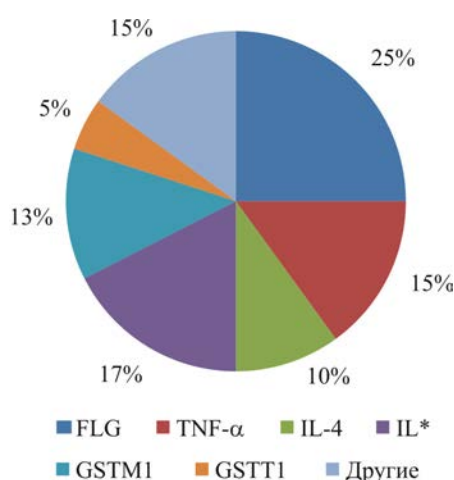


Рис. 3. Распределение (%) генов, исследуемых в качестве возможных предикторов развития профессиональных контактных дерматитов (IL* – гены интерлейкинов)

представляет собой воспалительную реакцию в результате прямого воздействия раздражающего вещества [1]. Результаты анализа научных публикаций показывают, что исследователи практически в равной степени интересуются генетической предрасположенностью к развитию профессионально-обусловленных АКД (37 %) и РКД (30 %) (рис. 2), однако стоит отметить, что значительный процент статей, посвященных

профессиональным АКД, принадлежит российским исследователям, тогда как зарубежные коллеги в большей степени фокусируют свои исследования на РКД. Данные различия, скорее всего, связаны с тем, что у зарубежных исследователей среди выявляемых контактных дерматитов, вызванных воздействием профессиональной среды, около 90 % составляет РКД, в то время как отечественные данные сообщают о значительном вкладе – около 50 % – АКД [1, 10].

На рис. 3 представлены гены, полиморфизмы которых изучают в связи с индивидуальной восприимчивостью к развитию профессиональных контактных дерматитов у рабочих. Среди них можно выделить три большие группы: гены барьерной функции кожи (FLG – 18 %), про- и противовоспалительные гены (IL – 17 %, TNF-α – 15 %) и гены детоксикации (GSTM1 – 15 %, GSTT1 – 5 %, CYP1A1, CYP3A4).

Из данных, представленных в таблице, можно сделать вывод, что гены, полиморфизмы которых рассматривают в качестве возможных предикторов к развитию профессиональных дерматитов, существенно не отличаются для АКД и РКД, за исключением того, что гены биотрансформации ксенобиотиков рассматриваются в рамках развития профессионального АКД, но не РКД.

Гены барьерной функции кожи. Среди генов барьерной функции кожи, предположительно вовлеченных в развитие контактных дерматитов, внимание уделяется полиморфизмам генов LCE3B и LCE3C, CLDN1, SPINK5 и FLG [6, 11, 12].

Ген FLG кодирует белок, который агрегирует кератиновые промежуточные филаменты в эпидермисе млекопитающих, являясь ключевым компонентом рогового слоя [13]. Предположительно, снижение или потеря функции филагтрина приводит к нарушению формирования кожного барьера и повышенному прохождению антигенов, аллергенов и химических веществ через эпидермис и тем самым способствует развитию дерматитов [14]. Известно более 20 мутаций с потерей функции в гене FLG, одни из ключевых связаны с делециями некоторых участков гена и чаще всего рассматриваются исследователями в контексте генетической предрасположенности к профессиональным дерматитам, а именно R501X, 2282del4, S3247X и R2447X [6, 13].

Гены, полиморфизмы и аллели которых рассматривают в качестве возможных биомаркеров восприимчивости к развитию профессиональных контактных дерматитов

Функция	Аллергический контактный дерматит	Раздражающий контактный дерматит	Аллергический и раздражающий контактные дерматиты
Кожный барьер	FLG	FLG	FLG, SPINK5
Воспаление	TNF-α, IL-4, IL-33, IL-5, IL-16, IL-10	TNF-α, IL-1A, IL-4	TNF-α, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, IL-4, IL-31, IL-1Ra, IL-1A
Биотрансформация ксенобиотиков	GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP3A4, EPHX1	–	NAT1, NAT2, GSTT1, GSTM1

В нидерландском исследовании авторы изучали ассоциации мутаций в гене FLG с профессиональным дерматитом у 506 рабочих строительной отрасли, контактировавших с такими раздражающими кожу агентами, как цемент, эпоксидные смолы, растворители и абразивные материалы. По данным работы, носительство мутаций в гене FLG было значимо связано как с легкой, так и с тяжелой формой профессионального дерматита (ОШ = 5,71; 95 % ДИ (1,63–20,06) и ОШ = 8,26; 95 % ДИ (2,32–29,39) соответственно). Однако стоит отметить, что в данном исследовании носительство генотипов с потерей функции филагтрина по 4 полиморфизмам (R501X, 2282del4, S3247X и R2447X) было определено только для 32 рабочих [6]. Аналогичные результаты были получены в другой работе, проведенной на голландских строителях, страдающих контактным дерматитом, вызванным факторами рабочей среды. Авторы исследования установили, что носительство делеционных вариантов FLG способствует развитию патологии и ее протеканию в тяжелой форме (ОШ = 4,34; 95 % ДИ (1,64–11,47) и ОШ = 5,83; 95 % ДИ (1,64–20,78) соответственно) [15].

В другом исследовании рассматривали связь двух полиморфизмов FLG (R501X и 2282del4) и хронического РКД среди пациентов, занятых в различных профессиональных областях, в том числе здравоохранении, металлургии, строительстве, парикмахерском деле и косметологии, пищевой промышленности и других. В качестве группы сравнения были подобраны студенты, обучающиеся по аналогичным профессиональным направлениям. Результаты работы продемонстрировали тенденцию к носительству нулевых аллелей полиморфизмов FLG у пациентов с хроническим РКД. Носительство гетерозиготных генотипов полиморфизмов R501X и 2282del4 в гене FLG было выше в группе пациентов с хроническим РКД в сопоставлении с группой сравнения (ОШ = 1,91; 95 % ДИ (1,02–3,59)). Также в работе было выявлено, что в группе сравнения признаки дерматита встречались гораздо чаще у носителей нулевых мутаций в гене филагтрина ($p < 0,001$) [16]. Данный вывод был частично подтвержден результатами других авторов, которые выявили влияние гетерозиготного генотипа полиморфизма 2282del4 на развитие профессионального дерматита ($\chi^2 = 8,622$; $p < 0,01$) [17].

Исследование M.J. Visser et al. продемонстрировало, что пациенты, страдающие от профессионального РКД, являются носителями четырех мутаций с потерей функции белка филагтрина FLG (ОШ = 2,09; 95 % ДИ (1,33–3,28)), количество пациентов с носительством нулевых мутаций составляло 8,5 %. Связь с развитием профессионального РКД также была отмечена у носителей нулевых вариантов полиморфизмов R501X и 2282del4 (ОШ = 2,25; 95 % ДИ (1,07–4,75) и ОШ = 2,02; 95 % ДИ (1,17–3,49) соответственно) [18]. Аналогичные результаты были получены и в другой работе, где носительство нуле-

вых мутаций было связано с тяжестью клинического течения дерматита [19].

Однако не все исследования подтверждают влияние полиморфизмов филагтрина на развитие профессиональных контактных дерматитов [8, 20]. Работа, рассматривавшая развитие профессионального АКД, продемонстрировала отсутствие влияния полиморфизмов гена FLG на манифестацию заболевания. Авторы данной работы объясняют свой результат низкой распространенностью делеционных вариантов в хорватской популяции [20]. Результаты исследования развития АКД среди нефтеработников также не подтвердили связь мутации в гене FLG 282del4 с формированием АКД [8]. Следует отметить, что рассматриваемые полиморфизмы гена FLG имеют низкую встречаемость в европейской популяции: так, частота встречаемости нулевых мутаций полиморфизмов R501X и 2282del4 составляет не более 9 % [14].

Среди генов, вовлеченных в барьерную функцию кожи, также выделяют SPINK5 (ингибитор сериновой пептидазы), который участвует в морфогенезе кожи и волос, а также в противовоспалительной и антимикробной защите эпителия слизистых. Дисфункция SPINK5 может привести к аномальной дифференцировке кератиноцитов и нарушению барьерной функции кожи [21]. В работе, изучающей атопический и неатопический дерматит среди медперсонала, было установлено влияние SNP rs6892205 гена SPINK5 на развитие неатопического дерматита рук, а именно ассоциацию аллеля G с заболеванием ($p = 0,00086$). Аллель G увеличивает риск развития дерматита (ОШ = 3,79; 95 % ДИ (1,55–9,28); $p = 0,0036$) и, возможно, является биомаркером восприимчивости к развитию заболевания среди медперсонала [22].

Гены биотрансформации ксенобиотиков. Возможный вклад в индивидуальные различия в возникновение и развитие профессиональных дерматитов могут играть полиморфизмы генов, чьи белковые продукты участвуют в биотрансформации аллергенов и ксенобиотиков. Наиболее обширные исследования в этой теме были проведены с полиморфизмами генов цитохрома P450, глутатион-S-трансфераз и N-ацетилтрансфераз.

Среди N-ацетилтрансфераз рассматриваются полиморфизмы двух генов, NAT1 (N-ацетилтрансфераза 1) и NAT2 (N-ацетилтрансфераза 2). Цитозольные ферменты, кодируемые этими генами, катализируют реакции ацетилирования. Считается, что данные белки участвуют в метаболизме лекарств и ксенобиотиков, а также предполагается их роль в метаболизме аллергенов [23]. Именно в связи с этой функцией в организме человека полиморфизмы данных генов изучали в качестве возможных факторов риска развития профессиональных контактных дерматитов.

В работе, проведенной на обследовании китайских рабочих с диагнозом гиперчувствительного дер-

матита, была показана связь полиморфизмов гена NAT2, но не NAT1, с риском развития заболевания, вызванного воздействием трихлорэтилена. Пациенты с одним или двумя мутантными аллелями NAT2 (промежуточный или медленный ацетилятор) заболели в 2,01 раза чаще, чем пациенты с диким аллелем (быстрый ацетилятор) [7].

Делеционные полиморфизмы ферментов глутатион-S-трансфераз класса M и T рассматриваются в многочисленных работах в связи с предрасположенностью к различным заболеваниям, в том числе к профессиональным дерматитам [24–26]. Белковые продукты этих генов участвуют в реакциях второй фазы детоксикации ксенобиотиков. Наличие делеционного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1 свидетельствует об отсутствии активности ферментов, что связывают с возможной сниженной способностью элиминировать токсичные соединения в организме [27]. Гены подсемейства цитохрома P450 1A (CYP1A) человека играют важнейшую роль в метаболизме эндогенных субстратов и экзогенных соединений, в том числе различных ксенобиотиков и лекарств. SNP, вызывающие потерю функции ферментов цитохрома P450 CYP1A1 или CYP1A2, связаны с более низкой способностью дезактивировать ксенобиотики и риском развития заболеваний [27–29].

В работе, изучающей профессиональный дерматит у работников строительной отрасли, находящихся в контакте с цементом, который содержит шестивалентный хром или его соединения, являющиеся кожными аллергенами, было установлено влияние нулевого (делеционного) генотипа GSTT1, но не GSTM1, на развитие заболевания и повышенную чувствительность к соединениям хрома (ОШ = 5,5; 95 % ДИ (1,4–36,2)) [24]. Отсутствие связи между профессиональным дерматитом и делеционным генотипом GSTM1 было продемонстрировано еще в одном исследовании [30]. Однако в нем было обнаружено влияние полиморфизма GSTM1 на тяжесть проявления клинических симптомов АКД, делеция GSTM1 была ассоциирована с тяжелым течением заболевания, формированием сочетанной патологии и ранней манифестации. Аналогичные результаты были получены и в другой работе [28]. Влияние нулевого генотипа GSTM1 на развитие АКД не было установлено в исследовании, изучающем данную патологию у нефтерботников [8].

Анализ полиморфизмов генов цитохрома у больных профаллергодерматозами продемонстрировал, что носительство гетерозиготного генотипа A/G полиморфизма CYP1A1*2C чаще встречается у пациентов с данным заболеванием в анамнезе ($\chi^2 = 9,27$; $p < 0,01$), в сравнении с группой популяционного контроля – 19,5 % [28]. То же самое касается и гетерозиготного генотипа A/G гена EPHX1 A415G ($\chi^2 = 3,86$; $p < 0,05$), который ответственен за биотрансформацию эпоксидов в результате деградации ароматических соединений.

Провоспалительные и противовоспалительные гены. Иммунный ответ занимает важное место в воспалительной реакции при развитии профессиональных контактных дерматитов. На контактный дерматит могут влиять гены, модулирующие кожное воспаление. В связи с этим особое внимание в выявлении генетической предрасположенности занимает изучение полиморфизмов генов цитокинов.

Ген TNF- α (фактор некроза опухоли) кодирует многофункциональный провоспалительный цитокин и участвует в защите организма и клеток от воспаления и апоптоза, играет жизненно важную роль в поддержании иммунного гомеостаза [31]. По существу данным ген TNF- α и его полиморфизмы вносят значительный вклад в формирование кожных заболеваний [31, 32].

В китайском исследовании развития дерматита, вызванного воздействием трихлорэтилена на рабочем месте, было обнаружено, что среди работников с гетерозиготным генотипом TNF- α -308 риск развития дерматита ниже по сравнению с гомозиготным генотипом (ОШ = 0,398; 95 % ДИ (0,164–0,967)) [33]. Данный результат свидетельствует о возможном вкладе генетического полиморфизма TNF- α -308 в патогенез развития дерматита, индуцированного воздействием трихлорэтилена, и защитной роли гетерозиготного генотипа. Однако в работе, проведенной на материале обследования рабочих строительной отрасли, подвергающихся воздействию соединений хрома, наоборот, было показано, что носители гетерозиготного генотипа TNF- α -308 более чувствительны к соединениям хрома по сравнению с носителями гомозиготного генотипа GG (ОШ = 3,9; 95 % ДИ (1,1–13,2)) [24]. Более высокая частота аллеля A, носительство гомо- и гетерозиготных генотипов TNF- α -308 были обнаружены у пациентов с профессиональным АКД, по сравнению с данными контрольной группы ($\chi^2 = 8,75$; $p < 0,005$) [9]. В другом исследовании у пациентов с низким уровнем воздействия раздражителей на кожу во время рабочего процесса было установлено, что аллель A полиморфизма TNF- α -308 связан с повышенным риском ($p = 0,024$) развития хронического РКД и повышенной распространенностью экземы [34]. Однако другой полиморфизм, TNF- α -238, не был связан с возникновением и развитием хронического РКД.

Заболеемость дерматитом у людей с носительством полиморфного варианта TNF- α -308 (ОШ = 1,33; 95 % ДИ (1,05–1,74)) была подтверждена и в другом исследовании, проведенном на 478 пациентах с профессиональным диагнозом, работающих в сферах здравоохранения, металлургии и косметологии. В этой же работе авторы также установили, что носители полиморфного варианта TNF- α -238 реже страдают от РКД (ОШ = 0,57; 95 % ДИ (0,34–0,97)), что свидетельствует о защитном эффекте аллеля A [35]. Связь аллеля A с дерматитом была продемонстрирована в работе, проведенной на медперсонале.

Медицинские работники с диагнозом хронического РКД и носители аллеля А TNF- α -308 страдали от повышенной восприимчивости к раздражению кожи, слабого ответа на лечение и медленного восстановления [36].

Интерлейкины представляют собой основной подкласс цитокинов, играющих центральную роль в реакциях иммунной системы и воспалительных процессах. Гены и полиморфизмы различных интерлейкинов связаны с предрасположенностью к заболеваниям, а также влияют на индивидуальную восприимчивость в ответ на контактные аллергены и раздражители [37–39].

Результаты исследования АКД в Башкортостане продемонстрировали вклад полиморфизма rs3939286 гена IL-33 в развитие данной патологии. Носительство аллеля Т увеличивало риск формирования АКД в 1,5 раза ($\chi^2 = 4,48$; ОШ = 1,56; $p = 0,03$) [39]. Другая работа данной группы ученых установила влияние полиморфизма rs2069812 гена IL-5 на развитие профессионального аллергического дерматита, частота аллеля Т была выше в группе больных по сравнению с группой контроля (43,0 против 32,5 %; $\chi^2 = 4,223$; $p = 0,04$) [40].

Анализ связи полиморфизма rs4778889 гена IL-16 с диагнозом АКД среди египетских рабочих строительной области выявил тенденцию носительства генотипов СС/СТ и аллеля С у больных по сравнению с контрольными данными ($p = 0,08$). Также в этом исследовании была продемонстрирована высокая частота встречаемости генотипов СС/СТ у пациентов с реакцией на воздействие формальдегида ($p < 0,05$) [41].

Контакт раздражающего агента с кожей провоцирует высвобождение IL-1A в роговом слое кожи на первом этапе воспалительного процесса. В связи с этим был изучен полиморфизм IL-1A-889 (rs1800587) как фактор риска возникновения профессионального РКД среди пациентов, работающих в разных отраслях. Результаты показали возможный защитный эффект аллеля Т в отношении развития РКД ($p = 0,06$) [42].

Л.П. Кузьмина с соавт. продемонстрировали статистически достоверное увеличение частоты носительства полиморфных вариантов генов цитокинов IL-4 C589T ($\chi^2 = 19,29$; $p < 0,001$), IL-10 C819T ($\chi^2 = 21,04$; $p < 0,001$), IL-10 G1082A ($\chi^2 = 26,05$; $p < 0,001$) у рабочих с диагнозом профессионального АКД. Кроме этого, в данном исследовании обнаружили, что в 80 % случаев носительство гомозиготного генотипа АА гена IL-10 способствует ранней манифестации патологии после первого контакта с профессиональным фактором [9].

Анализ связи полиморфизмов в генах IL-1Ra и IL-4 (rs2234663 и rs79071878 соответственно) с развитием дерматита из-за профессионально-обусловленного воздействия металлических сплавов на основе метилметакрилата продемонстрировал статистически значимую разницу между основной и контрольной группами в выраженности симптомов

дерматита [43]. Несмотря на имеющиеся результаты о влиянии полиморфизмов интерлейкинов на развитие профессиональных контактных дерматитов, так же существуют исследования, опровергающие эту взаимосвязь [24, 33, 34].

Важную роль в регуляции иммунной системы имеют гены HLA (геномная область человеческого лейкоцитарного антигена). Гены HLA характеризуются высокой степенью аллельного полиморфизма. В литературе имеются данные о связи полиморфных вариантов HLA с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, в том числе с развитием дерматитов и гиперчувствительностью к химическим соединениям [44]. В исследовании, проведенном на материале обследования китайских рабочих, которые в ходе своей трудовой деятельности подвергались воздействию трихлорэтилена, был продемонстрирован риск развития гиперчувствительного дерматита у рабочих с наличием аллеля HLA-B*1301 (ОШ = 27,5; 95 % ДИ (13,5–55,7)) [5]. Однако данный аллель присутствует только у азиатской популяции, вследствие чего не может рассматриваться как специфический биомаркер для работающего населения в целом.

Кроме того, с помощью секвенирования 1074 SNP в 188 генах у медперсонала из США удалось установить связь между еще несколькими полиморфизмами генов и предрасположенностью к развитию РКД. По данным В. Yucesoy et al. было показано, что полиморфизмы в генах EGF (rs10029654), EGFR (rs12718939), CXCL12 (rs197452) и VCAM1 (rs3917018) связаны с развитием профессионального РКД у медработников [45]. Члены семейства EGF (эпидермальный фактор роста) участвуют в кожных иммунных / воспалительных реакциях, а EGFR представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор, участвующий в пролиферации клеток и дифференцировке кератиноцитов [46, 47]. VCAM1 представляет собой молекулу адгезии, которая также играет роль в воспалительных реакциях кожи [48]. Кроме того, в данной работе были установлены связи между полиморфизмами генов и реакцией кожи на различные раздражители. Так, SNP ACACB (rs2268387, rs16934132 и rs2284685) были связаны с кожной реакцией на низкие и высокие уровни лаурилсульфат натрия, SNP rs1179251 IL-22 был связан с реакцией кожи на 1 % NaOH, а SNP PLAU rs2227564 и rs6593202 EGFR были связаны с реакцией кожи на средние и высокие уровни NaOH.

Выводы. Исследования индивидуальной предрасположенности к развитию профессиональных контактных дерматитов сосредоточены на трех основных группах генетических полиморфизмов, связанных с 1) барьерной функцией кожи; 2) воспалительными реакциями и иммунным ответом; 3) биотрансформацией ксенобиотиков; причем последние рассматриваются при развитии профессионального АКД. Наибольшее внимание в качестве возможных предикторов развития заболеваний уделяется полиморфизмам

генов FLG и TNF- α . Несмотря на достоверные связи полиморфизмов с развитием профессиональных контактных дерматитов, накопленных данных все еще недостаточно для использования генетических полиморфизмов как факторов риска развития профессиональных кожных патологий. Важно учитывать пол, возраст, этническую принадлежность у рассматриваемой группы работников, частоту полиморфизма в этой популяции, а также вещество, вызывающее профессиональный контактный дерматит, его форму и концентрацию для высокой прогностической ценности выявляемого генетического предиктора к развитию патологии. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по подтверждению уже известных и выявлению новых генетических предикторов развития профессиональных контактных дерматитов. В будущем эти данные позволят идентифицировать

генетическую предрасположенность работников уже при поступлении на рабочее место и на этом этапе оценивать индивидуальный риск работника и предупредить развитие профессионального заболевания.

В формировании и развитии профессиональных контактных дерматитов участвует сложный механизм взаимодействия разных генов, возможно, именно такой подход поможет с достаточной долей вероятности выявлять среди работников группы риска на основе генетической предрасположенности и оказывать им необходимую профилактическую и доклиническую помощь.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Mijakoski D. Occupational skin diseases // In book: Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health – The Next Step / ed. by T. Otsuki, M. Di Gioacchino, C. Petrarca. – Singapore: Springer, 2020. – P. 129–149. DOI: 10.1007/978-981-15-4735-5_9
2. Srinivas C.R., Sethy M. Occupational dermatoses // Indian Dermatol. Online J. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 21–31. DOI: 10.4103/idoj.idoj_332_22
3. Современный подход к диагностике профессиональных болезней кожи у работников промышленных предприятий Свердловской области / М.А. Уфимцева, К.И. Николаева, Т.А. Береснева, Е.С. Мыльникова, А.С. Шубина, К.Н. Сорокина, М.С. Ефимова, А.А. Комаров // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. – С. 189. DOI: 10.17513/spno.30580
4. Occupational contact dermatitis among young people in Denmark – A survey of causes and long-term consequences / J.B. Dietz, T. Menne, H.W. Meyer, S. Viskum, M.A. Flyvholm, U. Ahrensbohl-Friis, S.M. John, J.D. Johansen // Contact Dermatitis. – 2022. – Vol. 86, № 5. – P. 404–416. DOI: 10.1111/cod.14050
5. HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China / H. Li, Y. Dai, H. Huang, L. Li, S. Leng, J. Cheng, Y. Niu, H. Duan [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2007. – Vol. 115, № 11. – P. 1553–1556. DOI: 10.1289/ehp.10325
6. Contact dermatitis in the construction industry: the role of filaggrin loss-of-function mutations / J.G. Timmerman, D. Heederik, T. Spee, F.G. van Rooy, E.J. Krop, G.H. Koppelman, T. Rustemeyer, L.A. Smit // Br. J. Dermatol. – 2016. – Vol. 174, № 2. – P. 348–355. DOI: 10.1111/bjd.14215
7. Effects of genetic polymorphisms of N-Acetyltransferase on trichloroethylene-induced hypersensitivity dermatitis among exposed workers / Y. Dai, S. Leng, L. Li, Y. Niu, H. Huang, Q. Liu, H. Duan, J. Cheng [et al.] // Ind. Health. – 2009. – Vol. 47, № 5. – P. 479–486. DOI: 10.2486/indhealth.47.479
8. Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н. Роль цитогенетической нестабильности и полиморфизма генов белков глутатион-S-трансферазы и филаггрина в развитии профессионального дерматита у рабочих нефтепромыслов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 1 (41). – С. 18–27. DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-2
9. Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Коляскина М.М. Роль полиморфных генов интерлейкина-4, -10 и фактора некроза опухоли-А в патогенезе профессиональных аллергодерматозов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 6. – С. 758–760.
10. Факторы риска и особенности развития профессиональных заболеваний кожи у работающих Республики Башкортостан / А.А. Фасхутдинова, Э.Т. Валеева, А.У. Шагалина, Г.Г. Гимранова, Е.Р. Абдрахманова, А.И. Борисова // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 1 (13). – С. 57–64.
11. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C may promote chronic hand eczema with allergic contact dermatitis / S. Molin, S. Vollmer, E.H. Weiss, P. Weisenseel, T. Ruzicka, J.C. Prinz // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 472–479.
12. Skin barrier damage after exposure to paraphenylenediamine / S.S. Meisser, C. Altunbulakli, J. Bandier, M.S. Opstrup, F. Castro-Giner, M. Akdis, C.M. Bonefeld, J.D. Johansen, C.A. Akdis // J. Allergy Clin. Immunol. – 2020. – Vol. 145, № 2. – P. 619–631.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.023
13. Brown S.J., McLean W.H.I. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129, № 3. – P. 543–552. DOI: 10.1038/jid.2008.413
14. Gupta J., Margolis D.J. Filaggrin gene mutations with special reference to Atopic Dermatitis // Curr. Treat. Options Allergy. – 2020. – Vol. 7, № 3. – P. 403–413. DOI: 10.1007/s40521-020-00271-x
15. Contact dermatitis and respiratory symptoms in the construction industry: The role of filaggrin gene variants / L. Smit, J. Timmerman, D. Heederik, T. Spee, V.F. Rooy, E. Krop, G. Koppelman, T. Rustemeyer // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46. – P. OA1458. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.OA1458

16. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study / C.M. de Jongh, L. Khrenova, M.M. Verberk, F. Calkoen, F.J. van Dijk, H. Voss, S.M. John, S. Kezic // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 159, № 3. – P. 621–627. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08730.x
17. Измерова Н.И., Коляскина М.М., Ивченко Е.В. Определение полиморфизма гена филлагтрина для оценки барьерной функции кожи у больных профаллергодерматозами // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2015. – № 9. – С. 61–62.
18. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis / M.J. Visser, L. Landeck, L.E. Campbell, W.H.I. McLean, S. Weidinger, F. Calkoen, S.M. John, S. Kezic // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 326–332. DOI: 10.1111/bjd.12083
19. Clinical course of occupational irritant contact dermatitis of the hands in relation to filaggrin genotype status and atopy / L. Landeck, M. Visser, C. Skudlik, R. Brans, S. Kezic, S.M. John // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167, № 6. – P. 1302–1309. DOI: 10.1111/bjd.12035
20. Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis: A follow-up study / J. Macan, D. Rimac, S. Kezic, V.M. Varnai // *Dermatology.* – 2013. – Vol. 227, № 4. – P. 321–329. DOI: 10.1159/000354763
21. Aberrant serine protease activities in atopic dermatitis / S. Morizane, K. Sunagawa, H. Nomura, M. Ouchida // *J. Dermatol. Sci.* – 2022. – Vol. 107, № 1. – P. 2–7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2022.06.004
22. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population / C.-C.E. Lan, H.-P. Tu, C.-S. Wu, Y.-C. Ko, H.-S. Yu, Y.-W. Lu, W.-C. Li, Y.-C. Chen, G.-S. Chen // *Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 20, № 12. – P. 975–979. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01374.x
23. Risk of carcinogenicity associated with synthetic hair dyeing formulations: A biochemical view on action mechanisms, genetic variation and prevention / A. Ali, A.S. Moinuddin, S. Allarakha, S. Fatima, S.A. Ali, S. Habib // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2022. – Vol. 37, № 4. – P. 399–409. DOI: 10.1007/s12291-022-01051-x
24. Tumour necrotizing factor- α promoter and GST-T1 genotype predict skin allergy to chromate in cement workers in Taiwan / B.-J. Wang, J.-S. Shiao, C.-J. Chen, Y.-C. Lee, Y.-L. Guo // *Contact Dermatitis.* – 2007. – Vol. 57, № 5. – P. 309–315. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01242.x
25. Association of *CYP1A1*, *GSTM1* and *GSTT1* gene polymorphisms with risk of prostate cancer in Algerian population / S. Medjani, D. Chellat-Rezgoune, T. Kezai, M. Chidekh, N. Abadi, D. Satta // *Afr. J. Urol.* – 2020. – Vol. 26. – P. 44. DOI: 10.1186/s12301-020-00049-2
26. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и факторов роста у больных хроническим риносинуситом / А.С. Левченко, А.А. Воробьева, О.Ю. Мезенцева, В.С. Пискунов, О.Ю. Бушуева, А.В. Полоников // *Российская ринология.* – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 9–14. DOI: 10.17116/rosrino2019270119
27. Genotype of null polymorphisms in genes *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP1A1*, and *CYP1A1*2A* (rs4646903 T > C) / *CYP1A1*2C* (rs1048943 A > G) in patients with larynx cancer in Southeast Spain / M. Sanchez-Siles, J.P. Pelegrin-Hernandez, D. Hellin-Meseguer, Y. Guerrero-Sanchez, A. Corno-Caparros, J. Cabezas-Herrera, F. Pastor-Quirante, J.A. Fernandez-Ruiz [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2478. DOI: 10.3390/cancers12092478
28. Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Коляскина М.М. Роль полиморфных генов системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональных аллергодерматозов // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2011. – № 7. – С. 17–23.
29. Genetic-intergenic polymorphisms of *CYP1A* genes and their clinical impact / S. Kukul, S. Thakran, N. Kanojia, S. Yadav, M.K. Mishra, D. Guin, P. Singh, R. Kukreti // *Gene.* – 2023. – Vol. 857. – P. 147171. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147171
30. Лазарашвили Н.А. Роль системы "оксиданты-антиоксиданты" и генетического биохимического полиморфизма в патогенезе профессиональных аллергических дерматозов // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2007. – № 9. – С. 16–22.
31. Patel K., Nixon R. Irritant contact dermatitis – A review // *Curr. Dermatol. Rep.* – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 41–51. DOI: 10.1007/s13671-021-00351-4
32. Wang L., Zhou H. A meta-analysis of the relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and psoriasis // *Dermatology.* – 2021. – Vol. 237, № 1. – P. 39–45. DOI: 10.1159/000502255
33. Genetic polymorphisms of cytokine genes and risk for trichloroethylene-induced severe generalized dermatitis: a case-control study / Y. Dai, S. Leng, L. Li, Y. Niu, H. Huang, J. Cheng, Y. Zheng // *Biomarkers.* – 2004. – Vol. 9, № 6. – P. 470–478. DOI: 10.1080/13547500400026920
34. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis / C.M. de Jongh, S.M. John, D.P. Bruynzeel, F. Calkoen, F.J.H. van Dijk, L. Khrenova, T. Rustemeyer, M.M. Verberk, S. Kezic // *Contact Dermatitis.* – 2008. – Vol. 58, № 5. – P. 269–277. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2008.01317.x
35. Impact of tumour necrosis factor- α polymorphisms on irritant contact dermatitis / L. Landeck, M. Visser, S. Kezic, S.M. John // *Contact Dermatitis.* – 2012. – Vol. 66, № 4. – P. 221–227. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.02045.x
36. Influence of tumour necrosis factor- α polymorphism-308 and atopy on irritant contact dermatitis in healthcare workers / J.A. Davis, M.O. Visscher, W.R. Randall, S.B. Hoath // *Contact Dermatitis.* – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 320–332. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01778.x
37. Review – Interleukins profiling for biosensing applications: possibilities and the future of disease detection / S. Shekhar, A.K. Yadav, A. Khosla, P.R. Solanki // *ECS Sensors Plus.* – 2022. – Vol. 1, № 4. – P. 041601. DOI: 10.1149/2754-2726/ac9227
38. She Y.X., Yu Q.Y., Tang X.X. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis // *Cell Death Discov.* – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 52. DOI: 10.1038/s41420-021-00437-9
39. Прогнозирование риска развития профессиональных аллергических заболеваний кожи / А.У. Шагалина, А.Б. Бакиров, Л.М. Масыгутова, Д.О. Каримов // *Медицина труда и экология человека.* – 2015. – № 1. – С. 52–56.

40. Новые возможности в прогнозировании риска развития профессиональных аллергических заболеваний / А.У. Шагалина, А.Б. Бакиров, Л.М. Масыгутова, Д.О. Каримов // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 5. – С. 69–74.
41. Association between IL16 gene polymorphism and allergic contact dermatitis among construction workers / E.O. Khashaba, M.A. Gaballah, A.F. State, M. Elwassefy // Immunol. Immunogenetics Insights. – 2019. – Vol. 11. DOI: 10.1177/1178634519880556
42. IL1A-889 C/T gene polymorphism in irritant contact dermatitis / L. Landeck, M. Visser, S. Kezic, S.M. John // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 1040–1043. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04474.x
43. Yuksel B., Yildirim S. Analysis of IL-1Ra and IL-4 gene VNTRS polymorphisms among dental laboratory technicians: a genotype-phenotype study // Inonu Universitesi Saglik Hizmetleri Meslek Yuksek Okulu Dergisi. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 831–845. DOI: 10.33715/inonusaglik.849794
44. Genetic association of beta-lactams-induced hypersensitivity reactions: A systematic review of genome-wide evidence and meta-analysis of candidate genes / L. Lumkul, P. Wongyikul, P. Kulalert, M. Sompornrattanaphan, M. Lao-Araya, M. Chuamanochan, S. Nochaiwong, P. Phinyo // World Allergy Organ. J. – 2023. – Vol. 16, № 9. – P. 100816. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100816
45. Genetic basis of irritant susceptibility in health care workers / B. Yucesoy, Y. Talzhanov, M.M. Barmada, V.J. Johnson, M.L. Kashon, E. Baron, N.W. Wilson, B. Frye [et al.] // J. Occup. Environ. Med. – 2016. – Vol. 58, № 8. – P. 753–759. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000784
46. EGFR polymorphism and survival of NSCLC patients treated with TKIs: A systematic review and meta-analysis / V. Jurisic, V. Vukovic, J. Obradovic, L.F. Gulyaeva, N.E. Kushlinskii, N. Djordjevic // J. Oncol. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1973241. DOI: 10.1155/2020/1973241
47. Drug repurposing for atopic dermatitis by integration of gene networking and genomic information // W. Adikusuma, L.M. Irham, W.-H. Chou, H.S.-C. Wong, E. Mugiyanto, J. Ting, D.A. Perwitasari, W.-P. Chang, W.-C. Chang // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 724277. DOI: 10.3389/fimmu.2021.724277
48. Immunohistochemical analysis of adhesion molecules e-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in inflammatory lesions of atopic dermatitis / S.M. Kulisic, M. Takahashi, M.H. Peric, V.M. Radovic, R.J. Toncic // Life (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 933. DOI: 10.3390/life13040933

Амромина А.М., Шаикхова Д.Р., Берёза И.А. Генетические факторы риска развития профессиональных контактных дерматитов // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 181–192. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.17

UDC 613.6.027; 616.5-001.1-057
DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.17.eng



Review

GENETIC RISK FACTORS FOR OCCUPATIONAL CONTACT DERMATITIS

A.M. Amromina, D.R. Shaikhova, I.A. Bereza

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov St., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Occupational contact dermatitis is an important current occupational health problem with serious economic and social consequences. Among possible risk factors for this disease, researchers pay attention to genetic predisposition. Identification of polymorphisms associated with the occupational pathology will allow specialists to establish risk groups, carry out timely preventive measures, and adjust treatment, guided by a personalized medicine approach.

© Amromina A.M., Shaikhova D.R., Bereza I.A., 2023

Anna M. Amromina – Junior Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: amrominaam@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>).

Daria R. Shaikhova – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: darya.boo@mail.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>).

Ivan A. Bereza – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: berezaia@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>).

The purpose of this review was to summarize the results of studying genetic risk factors for occupational contact dermatitis. Three researchers did an independent search in the PubMed, Google Scholar, eLibrary, and CyberLeninka databases and further analysis of scientific literature on genetic predisposition to occupational dermatitis published in 1990 to 2023. Of 88 papers analyzed, 32 articles were included in this review.

We established that genetic risk factors for occupational contact dermatitis were usually studied in metallurgical workers with a focus on potential candidate genes among skin barrier function-related genes, pro-inflammatory and anti-inflammatory genes, and xenobiotic metabolism and biotransformation genes. The most compelling evidence for the use of genetic polymorphisms as risk factors for occupational contact dermatitis has been demonstrated for the filaggrin (FLG) gene, which is involved in maintaining the skin barrier, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which is involved in protecting the body and cells from inflammation and apoptosis. However, the data available are insufficient to use genetic polymorphisms as risk factors for occupational skin diseases. Further studies that take into account the mechanism of interaction of different genes during the development of occupational contact dermatitis are required.

Keywords: genetic risk factors, genetic predisposition, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, occupational contact dermatitis, gene polymorphisms, candidate genes.

References

1. Mijakoski D. Occupational skin diseases. In book: Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health – The Next Step. In: T. Otsuki, M. Di Gioacchino, C. Petrarca eds. Singapore, Springer, 2020, pp. 129–149. DOI: 10.1007/978-981-15-4735-5_9
2. Srinivas C.R., Sethy M. Occupational dermatoses. *Indian Dermatol. Online J.*, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 21–31. DOI: 10.4103/idoj.idoj_332_22
3. Ufimtseva M.A., Nikolaeva K.I., Beresneva T.A., Mylnikova E.S., Shubina A.S., Sorokina K.N., Efimova M.S., Komarov A.A. Modern approach to the diagnosis of occupational skin diseases in workers of industrial enterprises of the Sverdlovsk region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2021, no. 2, pp. 189. DOI: 10.17513/spno.30580 (in Russian).
4. Dietz J.B., Menne T., Meyer H.W., Viskum S., Flyvholm M.A., Ahrensbohl-Friis U., John S.M., Johansen J.D. Occupational contact dermatitis among young people in Denmark – A survey of causes and long-term consequences. *Contact Dermatitis*, 2022, vol. 86, no. 5, pp. 404–416. DOI: 10.1111/cod.14050
5. Li H., Dai Y., Huang H., Li L., Leng S., Cheng J., Niu Y., Duan H. [et al.]. HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China. *Environ. Health Perspect.*, 2007, vol. 115, no. 11, pp. 1553–1556. DOI: 10.1289/ehp.10325
6. Timmerman J.G., Heederik D., Spee T., van Rooy F.G., Krop E.J., Koppelman G.H., Rustemeyer T., Smit L.A. Contact dermatitis in the construction industry: the role of filaggrin loss-of-function mutations. *Br. J. Dermatol.*, 2016, vol. 174, no. 2, pp. 348–355. DOI: 10.1111/bjd.14215
7. Dai Y., Leng S., Li L., Niu Y., Huang H., Liu Q., Duan H., Cheng J. [et al.]. Effects of genetic polymorphisms of N-Acetyltransferase on trichloroethylene-induced hypersensitivity dermatitis among exposed workers. *Ind. Health*, 2009, vol. 47, no. 5, pp. 479–486. DOI: 10.2486/indhealth.47.479
8. Il'inskikh N.N., Il'inskikh E.N. The role of cytogenetic instability and polymorphism of genes of glutathione-S-transferase and filaggrin proteins in development of occupational dermatitis in oil field workers. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskii nauki*, 2017, no. 1 (41), pp. 18–27. DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-2 (in Russian).
9. Kuz'mina L.P., Izmerova N.I., Kolyaskina M.M. Role of interleukin-4, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α polymorphic genes in the pathogenesis of occupational allergic dermatoses. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, vol. 159, no. 6, pp. 779–781. DOI: 10.1007/s10517-015-3074-7
10. Faskhutdinova A.A., Valeyeva E.T., Shagalina A.U., Gimranova G.G., Abdrakhmanova E.R., Borisova A.I. Risk factors and specificities of occupational skin diseases development among Bashkortostan workers. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2018, no. 1 (13), pp. 57–64 (in Russian).
11. Molin S., Vollmer S., Weiss E.H., Weisenseel P., Ruzicka T., Prinz J.C. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C may promote chronic hand eczema with allergic contact dermatitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 21, no. 6, pp. 472–479.
12. Meisser S.S., Altunbulakli C., Bandier J., Opstrup M.S., Castro-Giner F., Akdis M., Bonefeld C.M., Johansen J.D., Akdis C.A. Skin barrier damage after exposure to paraphenylenediamine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 145, no. 2, pp. 619–631.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.023
13. Brown S.J., McLean W.H.I. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, vol. 129, no. 3, pp. 543–552. DOI: 10.1038/jid.2008.413
14. Gupta J., Margolis D.J. Filaggrin gene mutations with special reference to atopic dermatitis. *Curr. Treat. Options Allergy*, 2020, vol. 7, no. 3, pp. 403–413. DOI: 10.1007/s40521-020-00271-x
15. Smit L., Timmerman J., Heederik D., Spee T., Rooy V.F., Krop E., Koppelman G., Rustemeyer T. Contact dermatitis and respiratory symptoms in the construction industry: The role of filaggrin gene variants. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, pp. OA1458. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.OA1458
16. de Jongh C.M., Khrenova L., Verberk M.M., Calkoen F., van Dijk F.J., Voss H., John S.M., Kezic S. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br. J. Dermatol.*, 2008, vol. 159, no. 3, pp. 621–627. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08730.x

17. Izmerova N.I., Kolyaskina M.M., Ivchenko E.V. Determination of filaggrin gene polymorphism to assess skin barrier function in patients with occupational allergic dermatoses. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2015, no. 9, pp. 61–62 (in Russian).
18. Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E., McLean W.H.I., Weidinger S., Calkoen F., John S.M., Kezic S. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 2013, vol. 168, no. 2, pp. 326–332. DOI: 10.1111/bjd.12083
19. Landeck L., Visser M., Skudlik C., Brans R., Kezic S., John S.M. Clinical course of occupational irritant contact dermatitis of the hands in relation to filaggrin genotype status and atopy. *Br. J. Dermatol.*, 2012, vol. 167, no. 6, pp. 1302–1309. DOI: 10.1111/bjd.12035
20. Macan J., Rimac D., Kezic S., Varnai V.M. Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis: A follow-up study. *Dermatology*, 2013, vol. 227, no. 4, pp. 321–329. DOI: 10.1159/000354763
21. Morizane S., Sunagawa K., Nomura H., Ouchida M. Aberrant serine protease activities in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.*, 2022, vol. 107, no. 1, pp. 2–7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2022.06.004
22. Lan C.-C.E., Tu H.-P., Wu C.-S., Ko Y.-C., Yu H.-S., Lu Y.-W., Li W.-C., Chen Y.-C., Chen G.-S. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp. Dermatol.*, 2011, vol. 20, no. 12, pp. 975–979. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01374.x
23. Ali A., Moinuddin A.S., Allarakha S., Fatima S., Ali S.A., Habib S. Risk of carcinogenicity associated with synthetic hair dyeing formulations: A biochemical view on action mechanisms, genetic variation and prevention. *Ind. J. Clin. Biochem.*, 2022, vol. 37, no. 4, pp. 399–409. DOI: 10.1007/s12291-022-01051-x
24. Wang B.-J., Shiao J.-S., Chen C.-J., Lee Y.-C., Guo Y.-L. Tumour necrotizing factor- α promoter and GST-T1 genotype predict skin allergy to chromate in cement workers in Taiwan. *Contact Dermatitis*, 2007, vol. 57, no. 5, pp. 309–315. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01242.x
25. Medjani S., Chellat-Rezgoune D., Kezai T., Chidekh M., Abadi N., Satta D. Association of *CYP1A1*, *GSTM1* and *GSTT1* gene polymorphisms with risk of prostate cancer in Algerian population. *Afr. J. Urol.*, 2020, vol. 26, pp. 44. DOI: 10.1186/s12301-020-00049-2
26. Levchenko A.S., Vorob'eva A.A., Mezentseva O.Iu., Piskunov V.S., Bushueva O.Iu., Polonikov A.V. Polymorphism of glutathione-S-transferase genes and growth factors in patients with chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya rinologiya*, 2019, vol. 27, no. 1, pp. 9–14. DOI: 10.17116/rostrino2019270119 (in Russian).
27. Sanchez-Siles M., Pelegrin-Hernandez J.P., Hellin-Meseguer D., Guerrero-Sanchez Y., Corno-Caparros A., Cabezas-Herrera J., Pastor-Quirante F., Fernandez-Ruiz J.A. [et al.]. Genotype of null polymorphisms in genes *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP1A1*, and *CYP1A1*2A* (rs4646903 T>C)/*CYP1A1*2C* (rs1048943 A>G) in patients with larynx cancer in Southeast Spain. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 9, pp. 2478. DOI: 10.3390/cancers12092478
28. Kouzmina L.P., Izmerova N.I., Kolyaskina M.M. Role of polymorphous genes of xenobiotics biotransformation system in occupational allergic dermatoses pathogenesis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2011, no. 7, pp. 17–23 (in Russian).
29. Kukal S., Thakran S., Kanojia N., Yadav S., Mishra M.K., Guin D., Singh P., Kukreti R. Genic-intergenic polymorphisms of *CYP1A* genes and their clinical impact. *Gene*, 2023, vol. 857, pp. 147171. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147171
30. Lazarashvili N.A. Role of “oxidant-antioxidant” system and genetic biochemical polymorphism in pathogenesis of occupational allergic dermatosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2007, no. 9, pp. 16–22 (in Russian).
31. Patel K., Nixon R. Irritant contact dermatitis – A review. *Curr. Dermatol. Rep.*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 41–51. DOI: 10.1007/s13671-021-00351-4
32. Wang L., Zhou H. A meta-analysis of the relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and psoriasis. *Dermatology*, 2021, vol. 237, no. 1, pp. 39–45. DOI: 10.1159/000502255
33. Dai Y., Leng S., Li L., Niu Y., Huang H., Cheng J., Zheng Y. Genetic polymorphisms of cytokine genes and risk for trichloroethylene-induced severe generalized dermatitis: a case-control study. *Biomarkers*, 2004, vol. 9, no. 6, pp. 470–478. DOI: 10.1080/13547500400026920
34. de Jongh C.M., John S.M., Bruynzeel D.P., Calkoen F., van Dijk F.J.H., Khrenova L., Rustemeyer T., Verberk M.M., Kezic S. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2008, vol. 58, no. 5, pp. 269–277. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2008.01317.x
35. Landeck L., Visser M., Kezic S., John S.M. Impact of tumour necrosis factor- α polymorphisms on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2012, vol. 66, no. 4, pp. 221–227. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.02045.x
36. Davis J.A., Visscher M.O., Wickett R.R., Hoath S.B. Influence of tumour necrosis factor- α polymorphism-308 and atopy on irritant contact dermatitis in healthcare workers. *Contact Dermatitis*, 2010, vol. 63, no. 6, pp. 320–332. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01778.x
37. Shekhar S., Yadav A.K., Khosla A., Solanki P.R. Review – Interleukins profiling for biosensing applications: possibilities and the future of disease detection. *ECS Sensors Plus*, 2022, vol. 1, no. 4, pp. 041601. DOI: 10.1149/2754-2726/ac9227
38. She Y.X., Yu Q.Y., Tang X.X. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.*, 2021, vol. 7, no. 1, pp. 52. DOI: 10.1038/s41420-021-00437-9
39. Shagalina A.U., Bakirov A.B., Masyagutova L.M., Karimov D.O. Predicting the risk for occupational allergic skin diseases development. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no. 1, pp. 52–56 (in Russian).
40. Shagalina A.U., Bakirov A.B., Masyagutova L.M., Karimov D.O. New opportunities in prediction of risk for development of professional allergic diseases. *Permskii meditsinskii zhurnal*, 2014, vol. 31, no. 5, pp. 69–74 (in Russian).

41. Khashaba E.O., Gaballah M.A., State A.F., Elwassefy M. Association between IL16 gene polymorphism and allergic contact dermatitis among construction workers. *Immunol. Immunogenetics Insights*, 2019, vol. 11. DOI: 10.1177/1178634519880556
42. Landeck L., Visser M., Kezic S., John S.M. IL1A-889 C/T gene polymorphism in irritant contact dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013, vol. 27, no. 8, pp. 1040–1043. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04474.x
43. Yuksel B., Yildirim S. Analysis of IL-1Ra and IL-4 gene VNTRS polymorphisms among dental laboratory technicians: a genotype-phenotype study. *Inonu Universitesi Saglik Hizmetleri Meslek Yuksek Okulu Dergisi*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 831–845. DOI: 10.33715/inonusaglik.849794
44. Lumkul L., Wongyikul P., Kulalert P., Sompornrattanaphan M., Lao-Araya M., Chuamanochan M., Nochaiwong S., Phinyo P. Genetic association of beta-lactams-induced hypersensitivity reactions: A systematic review of genome-wide evidence and meta-analysis of candidate genes. *World Allergy Organ. J.*, 2023, vol. 16, no. 9, pp. 100816. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100816
45. Yucesoy B., Talzhanov Y., Barmada M.M., Johnson V.J., Kashon M.L., Baron E., Wilson N.W., Frye B. [et al.]. Genetic basis of irritant susceptibility in health care workers. *J. Occup. Environ. Med.*, 2016, vol. 58, no. 8, pp. 753–759. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000784
46. Jurisic V., Vukovic V., Obradovic J., Gulyaeva L.F., Kushlinskii N.E., Djordjevic N. *EGFR* polymorphism and survival of NSCLC patients treated with TKIs: A systematic review and meta-analysis. *J. Oncol.*, 2020, vol. 2020, pp. 1973241. DOI: 10.1155/2020/1973241
47. Adikusuma W., Irham L.M., Chou W.-H., Wong H.S.-C., Mugiyanto E., Ting J., Perwitasari D.A., Chang W.-P., Chang W.-C. Drug repurposing for atopic dermatitis by integration of gene networking and genomic information. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 724277. DOI: 10.3389/fimmu.2021.724277
48. Kulisic S.M., Takahashi M., Peric M.H., Radovic V.M., Tonic R.J. Immunohistochemical analysis of adhesion molecules e-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in inflammatory lesions of atopic dermatitis. *Life (Basel)*, 2023, vol. 13, no. 4, pp. 933. DOI: 10.3390/life13040933

Amromina A.M., Shaikhova D.R., Bereza I.A. Genetic risk factors for occupational contact dermatitis. Health Risk Analysis, 2023, no. 4, pp. 181–192. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.17.eng

Получена: 13.10.2023

Одобрена: 07.12.2023

Принята к публикации: 20.12.2023