

**РОЛЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ
И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ
ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ И ФИЛАГГРИНА
В РАЗВИТИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ДЕРМАТИТА
У РАБОЧИХ НЕФТЕПРОМЫСЛОВ¹**

Аннотация.

Актуальность и цели. Изучен уровень цитогенетических нарушений (микроядерный тест) в клетках буккального эпителия у рабочих-нефтяников, страдающих различными формами аллергического профессионального дерматита (АПД) в связи с наличием в их генотипе мутантных форм генов FLG и GSTM1. Это важно для введения новых, научно обоснованных критериев отбора персонала на нефтепромыслах Западной Сибири.

Материалы и методы. Обследовано 209 рабочих-нефтяников в возрасте от 21 до 39 лет, состоящих на учете по аллергическим проявлениям профессиональных дерматозов в медицинских учреждениях г. Томска и г. Тюмени, при этом 207 человек с отсутствием АПД в анамнезе составили группу контроля. В работе использованы клинико-генеалогический, цитогенетический методы, ПДРФ-анализ продуктов полимеразной цепной реакции для мутантных форм генов GSTM1, FLG.

Результаты. Выявлено достоверно более высокое содержание эпителиоцитов с микроядрами у рабочих-нефтяников с генотипами, содержащими мутантный аллель гена GSTM1 (гомозигота или гетерозигота), независимо от наличия вариантов гена FLG. Среди обследованных рабочих-нефтяников отсутствуют те, у которых имеются в генотипе оба мутантных аллеля генов FLG (282del4) и гомозиготного GSTM1 (0/0) (равно как и гетерозиготного GSTM1 (0/+), в контрольной группе такие лица присутствовали.

Выводы. Уровень мутационного процесса, выявленный при обследовании рабочих-нефтяников, является результатом суммарного действия на генетический аппарат различных по природе факторов. Результаты исследования могут послужить основанием для введения новых, научно обоснованных критериев отбора персонала на нефтепромыслах Западной Сибири.

Ключевые слова: аллергический профессиональный дерматит, гены FLG, GSTM1, режим труда, нефтепромыслы севера Сибири, мутации, микроядерный тест, природные факторы.

N. N. Il'inskikh, E. N. Il'inskikh

**THE ROLE OF CYTOGENETIC INSTABILITY
AND POLYMORPHISM OF GENES OF
GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE AND FILAGGRINE
PROTEINS IN DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL
DERMATITIS IN OIL FIELD WORKERS**

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ № 06-15-10190 и частично гранта РФФИ № 16-44-700149.

Abstract.

Background. The authors studied the frequencies of cytogenetic aberrations (micronucleous test) in buccal epithelium cells of oil field workers, who suffered from different forms of allergic occupational dermatitis caused by mutated genes *FLG* and *GSTM1* in their genomes. It is important to introduce new scientifically based criteria for hiring personnel for oil fields in Western Siberia.

Materials and methods. There were examined 209 oil field workers at the age of 21–39 years old. They were under observation at clinics of Tomsk and Tumen due to allergic manifestation of occupational dermatitis. 207 men without allergic occupational dermatitis were regarded as a control group. Genealogical and cytogenetic methods were implemented, as well as the restriction fragment length polymorphism analysis of PCR products to identify mutated genes *GSTM1* and *FLG*.

Results. It was detected that oil field workers, with genotypes that contained mutated allele *GSTM1* (homozygote or heterozygote), had higher concentrations of epithelial cells with micronuclei. It did not depend on *FLG* gene variants. Among the the examined oil field workers there were no men that would have both mutated alleles of *FLG* genes (282de14) and homozygous *GSTM1* (0/0) (as well as heterozygous *GSTM1* (0/+), while among those in the control group there were such people.

Conclusions. The level of mutational rate that was detected during the examination of oil industry workers is the result of a combined effect of different factors on the genome. It should become a base for implementation of new, scientifically based criteria for hiring personnel for oil fields in Western Siberia.

Key words: allergic occupational dermatitis, *FLG*, *GSTM1*, terms of employment, oilfield of the north of Siberia, mutation, micronucleus test, natural factors.

Развитие аллергических профессиональных дерматитов (АПД) у вахтовых рабочих-нефтяников связано с особо экстремальными условиями их деятельности. Большая часть рабочих, прибывающих на нефтепромыслы севера Сибири из южных регионов не только России, но и сопредельных стран СНГ, имеют низкий адаптивный потенциал к условиям Севера. Чрезвычайно низкие температуры окружающей среды, сухой («вымороженный») воздух, арктический ветер, постоянный контакт рабочего с нефтью и горючесмазочными материалами, гнус в летний период ведут к появлению разнообразных форм поражений кожного покрова, выражающихся в профессиональных стигмах и дерматите. У рабочих-нефтяников наиболее часты: телеангиэктозии, хейлит, акне, меланодермия, токсикодермия, экзема и аллергический дерматит [1]. Нефть и ее компоненты оказывают выраженное влияние на липидный компонент кожи, составляющий особый межклеточный матрикс, который выполняет роль цементирующего вещества и обеспечивает целостность кожи. **При этом открываются ворота для антигенных стимуляторов**, что в конечном итоге приводит к развитию воспаления [2].

Ранее нами было установлено, что у некоторых рабочих-нефтяников, работающих вахтовым режимом труда на нефтепромыслах севера Сибири, повышен уровень цитогенетических нарушений и было высказано предположение, что это связано с мутагенным воздействием на человека некоторых компонентов нефти [3]. Дальнейшие исследования позволили установить, что у большинства лиц с повышенным уровнем цитогенетических нарушений наблюдаются хронические или острые формы аллергического дерматита [4]. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что у людей с делетиро-

ванной формой аллеля гена *GSTM1* достоверно чаще развиваются аллергические формы дерматита [5], а при наличии в генотипе этого мутантного аллеля гена *GSTM1* у людей повышена чувствительность к некоторым химическим мутагенам, в связи с чем возрастает уровень лимфоцитов периферической крови с хромосомными aberrациями [6]. Этиологию аллергических форм дерматита в настоящее время связывают с наличием в генотипе мутантного аллеля гена *FLG*. Ген *FLG* кодирует белок профилаггрин. Одна из функций белка филагрина состоит в создании надежного барьера от действия аллергенов [7]. Мутации в гене *FLG*, приводящие к полной или частичной потере филагрина своей функции, делают кожу и организм в целом более чувствительными к их действию, при этом мутации в гене *FLG* могут вызывать повышенную предрасположенность человека к atopическому дерматиту, экземе, астме и другим видам atopий. Наибольшее внимание уделяется мутации 2282del4 (делеция), которая приводит к тому, что белок профилаггрин не синтезируется и нарушается формирование наружного ороговевающего слоя кожи [8].

В связи с изложенным целью настоящей работы является изучение уровня цитогенетических нарушений (микроядерный тест) в клетках буккального эпителия у рабочих-нефтяников, страдающих различными формами АПД в связи с наличием в их генотипе мутантных форм генов *FLG* и *GSTM1*.

Материалы и методы

Обследовано 209 мужчин рабочих-нефтяников в возрасте от 21 до 39 лет, стоящих на учете по аллергическим проявлениям профессиональных дерматозов в медицинских учреждениях г. Томска и г. Тюмени. Контрольную группу составили 207 рабочих-нефтяников, в анамнезе которых не зарегистрировано случаев АПД. Во всех случаях обследованы рабочие, занятые выполнением современных видов вахтового механизированного физического труда на нефтепромыслах севера Западной Сибири.

Настоящая работа проведена в марте-апреле 2010 г., при этом были обследованы только те лица, которые подписали добровольное информированное согласие относительно определения у них в клетках буккального эпителия слизистой рта цитогенетически аномальных клеток (микроядерный тест) и мутантных форм генов *GSTM1* и *FLG*. Помимо этого, нами проведено анкетирование, позволяющее составить представление о генеалогии и факторах риска в жизнедеятельности обследуемого донора. Приготовление препаратов из буккального эпителия и критерии цитогенетического анализа соответствовали описанному нами ранее [9]. У каждого человека анализировали не менее 500 эпителиоцитов.

Мутация 2282del4 (*FLG*) гена профилагрина, расположенного в хромосоме 1q21, выявляется у 10 % населения [10, 11]. Для анализа мутаций с потерей функции в гене *FLG* использовался метод анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Выделение ДНК из клеток буккального эпителия проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами с последующим электрофорезом в 10 % полиакриламидном геле. Для мутации 2282del4 гена *FLG* использовали праймер *RPT1P7/RPT2P1*. После получения

нужных фрагментов генов ампликоны *FLG* подвергали обработке эндонуклеазой *AdeI* (*Fermentas*, Литва) [4, 12, 13].

Оценка результатов рестрикции (определение генотипов на наличие в них исследуемых мутаций и полиморфизма) осуществлялась на основе рестрикционной картины, наблюдавшейся после проведения электрофореза исследуемых образцов в агарозном геле. В случае наличия мутантного аллеля на электрофореграмме появляются дополнительные полоски: одна у гомозигот и две у гетерозигот.

Среди генов, задействованных в системе детоксикации, были изучены также полиморфные варианты гена *GSTM1*, относительно которого имеются исследования, подтверждающие его протективную роль (нормальный вариант гена) в отношении индукции ксенобиотиками хромосомных аномалий [6]. При анализе гена *GSTM1* на наличие делеций использовали мультиплексную ПЦР. В амплификационную пробу вносили праймеры. Разделение продуктов амплификации гена *GSTM1* проводили в горизонтальном 3 % агарозном геле, приготовленном на однократном трис-боратном буфере с добавлением бромистого этидия и визуализацией в проходящем УФ-свете. Напряженность электрического поля при разделении фрагментов ДНК составляла 1–8 В/см.

Ген *GSTM1* локализован в локусе хромосомы 1p13.3, длина амплифицированного фрагмента составляет 219 пар нуклеотидов. Нормальные аллели генов характеризуются присутствием ПЦР-продуктов *GSTM1*: гомозиготы *GSTM1* +/+ и гетерозиготы *GSTM1* +/-0. Делеционные («нулевые») гомозиготные варианты (*GSTM1* 0/0) выявлялись по отсутствию фрагментов *GSTM1*. Генотип 0/0 означает отсутствие на электрофореграмме фрагмента, соответственно и данный индивидуум гомозиготен по делеции. Значок «+» свидетельствует о присутствии фрагмента и данный донор либо гетерозиготен, либо гомозиготен по отсутствию делеции в указанных генах.

Все количественные показатели исследования обрабатывали статистически с применением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова – Смирнова не выявило отличий от нормального. Анализ статистических различий качественных признаков производили с использованием теста χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность [14]. Различия сравниваемых результатов ($X \pm m$, где X – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что из 209 обследованных рабочих-нефтяников с АПД – 21 человек (10,0 %) имел мутацию 282del4 гена *FLG* (в гомозиготном состоянии – 4 (1,9 %), а 17 (8,1%) – в гетерозиготном. В контрольной группе среди 207 человек 35 имели ген с мутацией 282del4, что составляет 16,9 %, и это достоверно превышает показатели, характерные для рабочих-нефтяников ($p < 0,0001$ для гомозигот и $p = 0,0106$ для гетерозигот). Число рабочих-нефтяников с наличием мутантного аллеля по гену *GSTM1* составляет 105 человек (50,2 %), при этом 56 были гомозиготами (27,8 %), а 49 – гетерозиготами (23,4 %) (табл. 1).

Таблица 1
 Число эпителиоцитов с микроядрами ($X \pm m$) у рабочих-нефтяников, болеющих аллергическими формами профессионального дерматита, и в контроле в зависимости от наличия у них сочетания вариантов аллелей генов *GSTM1* и *FLG*

Число клеток с микроядрами	Аллельные варианты генов								
	Ген <i>GSTM1</i>				Ген <i>FLG</i>				
	0/0	0/0	0/0	0/+	0/+	0/+	+/+	+/+	+/+
282del4/ 282del4	wt/282del4	wt/wt	282del4/ 282del4	wt/282del4	wt/wt	282del4/ 282del4	wt/282del4	wt/wt	wt/wt
отсутствуют <i>n</i> = 6	<i>n</i> = 4 <i>n</i> = 8	<i>n</i> = 46 <i>n</i> = 42	отсутствуют <i>n</i> = 9	<i>n</i> = 5 <i>n</i> = 12	<i>n</i> = 50 <i>n</i> = 49	<i>n</i> = 4 <i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8 <i>n</i> = 7	<i>n</i> = 8 <i>n</i> = 66	<i>n</i> = 68 <i>n</i> = 66
отсутствуют 4,19 ± 0,48	8,12 ± 0,63* 4,42 ± 0,39	5,34 ± 0,42** 3,62 ± 0,31	отсутствуют 2,68 ± 0,38	6,21 ± 0,50* 2,51 ± 0,42	5,61 ± 0,62** 2,62 ± 0,38	2,12 ± 0,62 1,62 ± 0,34	2,89 ± 0,47 1,71 ± 0,44	1,41 ± 0,44 1,47 ± 0,37	

Примечание. В числителе приведены данные показателей для больных аллергическим дерматитом. В знаменателе приведены показатели контрольной группы (жирный шрифт). Достоверные отличия от контроля отмечены: ** $p < 0,05$ и * $p < 0,01$.

В контроле эти показатели составили 126 (60,9 %), 56 (27,1 %) и 70 (33,8 %) соответственно, причем разница в частоте встречаемости гетерозиготной формы оказалась достоверной ($p = 0,026$).

Анализ частоты встречаемости одновременно обоих генов показывает, что среди обследованных рабочих нефтяников отсутствуют те, у которых имеются в генотипе оба мутантных аллеля генов *FLG* (282del4) и *GSTM1* (0/0) в гомозиготном состоянии, в то же время в контрольной группе такие лица присутствовали. То же можно сказать и относительно варианта генотипа *GSTM1* (0/+) *FLG* (282del4/282del4). Не исключено, что наличие таких вариантов генотипов у рабочего-нефтяника с АПД может служить профессиональным препятствием для выполнения работ в экстремальных условиях нефтепромыслов на севере Сибири.

Анализ частоты эпителиоцитов с микроядрами свидетельствует, что достоверно выше, чем в контроле, этот показатель был у рабочих-нефтяников с генотипами, содержащими мутантный аллель гена *GSTM1* (гомозигота или гетерозигота), независимо от наличия вариантов гена *FLG*. Особенно высок уровень эпителиоцитов с микроядрами был у лиц с гомозиготным генотипом по мутантному аллелю гена *GSTM1* в сочетании с генотипом wt/282del4 гена *FLG*. Наличие нормального аллеля гена *FLG* оказывает влияние на уровень клеток с микроядрами при генотипе *GSTM1* (0/+). Так, при сочетании вариантов аллелей гена *GSTM1* (0/0) и *FLG* (wt/282del4) число клеток с микроядрами составило $8,12 \pm 0,63$ %, а в случае варианта *GSTM1* (0/0) и *FLG* (wt/wt) – $4,34 \pm 0,42$ % ($p = 0,011$). То же можно сказать и о сочетании 0/+ и wt/wt.

Относительно контрольной группы возможно отметить, что у человека, в генотипе которого имеется мутантный аллель гена *GSTM1*, число клеток с микроядрами было также достоверно повышено. Так, у лиц с генотипами 0/0 или 0/+ число клеток с микроядрами составило $5,58 \pm 0,64$ % при $2,43 \pm 0,57$ % у лиц с генотипом +/+ ($p = 0,014$). Однако при присутствии в анамнезе у рабочих-нефтяников случаев АПД уровень цитогенетически измененных клеток становится существенно выше. Образование таких клеток может происходить как при непосредственном воздействии на организм человека некоторых компонентов нефти [15], так и опосредованно – за счет иммунных реакций и возникновения аутоиммунных состояний, характерных для АПД [16, 17]. При этом лимфоциты-киллеры не могут достаточно эффективно очищать организм от генетически дефектных клеток, особенно в тех случаях, когда поражен генетический аппарат собственно иммуноцитов [18].

В научной литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что нулевые генотипы по глутатион-S-трансферазе (*GSTM1*) ассоциированы с более высоким уровнем цитогенетических нарушений [6, 15]. Полученные нами данные подтверждают это заключение в отношении нулевого генотипа *GSTM1*. Анализ этнической принадлежности вахтовых рабочих-нефтяников свидетельствует о том, что среди них преобладают лица угро-финской группы народов или метисы угро-финской группы и славян (в основном русских). Согласно литературным данным, если среди русских количество лиц с нулевым генотипом по данному гену колеблется в пределах 42,6–46,2 %, то среди удмуртов, мордвы, чувашей, составляющих более 38 % всех вахтовых рабочих-нефтяников этого региона, частота таких индивидуумов достигает 61,3 % [18, 19]. Число рабочих-нефтяников с АПД на

нефтепромыслах Западной Сибири с наличием мутантных форм генов *FLG* и *GSTM1*, по нашим данным, было существенно ниже, чем в контрольной группе. Поскольку эти мутации существенно увеличивают вероятность возникновения ряда серьезных заболеваний [20, 21], то не исключено наличие на нефтепромыслах «селекции» лиц с таким генотипом. Так, анализ рабочего стажа на нефтепромыслах Сибири показал, что число рабочих-нефтяников, имеющих мутантные формы аллелей генов *FLG* и *GSTM1*, в случаях наличия стажа от 1 до 3 лет особенно велико (46,5 %), и этот показатель снижается практически в 3 раза (15,2 %; $p < 0,0001$) в группе лиц, проработавших на нефтедобыче более 10 лет.

Имеются исследования, показывающие генотоксическую роль курения [22, 23]. При этом показано, что особенно существенные цитогенетические изменения наблюдаются у курильщиков именно с нулевым генотипом *GSTM1* [24]. В наших исследованиях анализ числа курящих и некурящих в изучаемых группах доноров свидетельствует, что их частота практически одинакова и колеблется в пределах 38,2–40,4 %. В то же время действительно уровень цитогенетических нарушений у лиц с нулевым генотипом *GSTM1* у курильщиков был достоверно выше ($p = 0,004$).

Несомненно, в экстремальных условиях нефтедобычи на севере Западной Сибири имеется множество факторов, которые могут оказывать как мутагенное, так и ко-мутагенное действие на генетический аппарат человека. Помимо антропогенных факторов, это и природные факторы: низкие температуры, мощные геомагнитные поля авроральной зоны, геомагнитные аномалии, особенности светового режима (полярные ночь и день) и дефицит некоторых жизненно важных микроэлементов [25, 26].

Таким образом, уровень мутационного процесса, выявленный при обследовании рабочих-нефтяников, является, по-видимому, результатом суммарного действия различных факторов на геном. При этом речь идет не только о воздействии заведомых мутагенов, но и факторов самой разнообразной природы. Результаты исследования позволяют сделать также вывод о настоятельной необходимости введения новых научно обоснованных критериев отбора персонала на нефтепромыслах Западной Сибири, существенную роль в котором могут также сыграть данные генотипирования.

Библиографический список

1. **Ковалев, В. А.** Поражения кожных покровов у рабочих нефтепромыслов Ханты-Мансийского АО / В. А. Ковалев, Т. О. Спирина, Т. В. Лукашенко // Вопросы жизнеобеспечения на нефтепромыслах Сибири / под ред. К. Н. Тарабрина. – Тюмень : Изд-во Тюмен. гос. ун-та, 1992. – С. 23–24.
2. **Wuthrich, B.** Definition and diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis / B. Wuthrich // Atopic dermatitis / Ed. W. Walker. – Boston : Bieher TaL, DYM., – 2002. – P. 1–20.
3. **Ильинских, Н. Н.** Комплексное физиологическое и цитогенетическое обследование рабочих-нефтяников и проблема диспансеризации / Н. Н. Ильинских, Л. Я. Перепечаев, Д. М. Уразаев, Д. П. Кудрявцев // Профессиональная патология в восточных регионах страны и вопросы диспансеризации работающих / под ред. В. П. Кузнецова. – Новокузнецк : Изд-во КГМИ, 1988. – С. 134–136.
4. **Ильинских, Н. Н.** Комплексное изучение различных параметров патогенетического и физиологического статуса здоровья у рабочих в нефтедобывающей

- промышленности / Н. Н. Ильинских, М. А. Медведев, П. М. Потапова // Гигиена и санитария. – 1989. – № 12. – С. 18–21.
5. **Казначеева, Л. Ф.** Полиморфизм ферментов биотрансформации ксенобиотиков у детей с atopическим дерматитом / Л. Ф. Казначеева, В. А. Вавилин, А. А. Ляпунова // Аллергология. – 2002. – № 4. – С. 17–19.
 6. **Григорьева, С. А.** Изучение генетически обусловленной чувствительности к действию мутагенов окружающей среды в индуцированном мутагенезе на клетках человека : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Григорьева С. А. – М., 2007. – 26 с.
 7. **Thyssen, J. P.** Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study / J. P. Thyssen, B. C. Carlsen, T. Menné // Br J Dermatol. – 2010. – № 163 (1). – P.115–120.
 8. **Palmer, C. N.** Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C. N. Palmer, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski // Nat Genet. – 2006. – Vol. 38, № 4. – P. 441–446.
 9. **Ильинских, Н. Н.** Анализ цитогенетической нестабильности / Н. Н. Ильинских, В. Н. Новицкий, Н. Н. Ванчугова. – Томск : Изд-во Томского госуниверситета, 1992. – 272 с.
 10. **Монахов, К. Н.** Применение современных увлажняющих средств при нарушении кожного барьера / К. Н. Монахов, С. А. Очеленко // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 74–77.
 11. **Белозоров, А. П.** Генетические аспекты дерматозов аллергического генеза / А. П. Белозоров, М. И. Зуева // Дерматология та венерология [укр.]. – 2009. – № 4. – С. 17–22.
 12. **Маниатис, Т.** Методы геной инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М. : Мир, 1984. – 480 с.
 13. **Frances, J. D.** Loss-of-function mutation in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / J. D. Frances, A. D. Smith // Nat. genetics. – 2006. – Vol. 38, № 3. – P. 337–342.
 14. **Боровиков, В. П.** Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М. : Филинь, 1997. – 608 с.
 15. **Khalil, A. M.** Chromosome aberrations in blood lymphocytes from petroleum refinery workers / A. M. Khalil // Arch Environ Contam Toxicol. – 1995. – Vol. 28 (2). – P. 236–239.
 16. **Ильинских, Н. Н.** Уровень хромосомных нарушений при некоторых заболеваниях, сопровождающихся развитием аутоиммунных процессов / Н. Н. Ильинских // Клиническая медицина. – 1980. – № 5. – С. 44–57.
 17. **Ильинских, Н. Н.** Цитогенетический гомеостаз и иммунитет / Н. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских, Е. Ф. Бочаров. – Новосибирск : Наука, 1986. – 256 с.
 18. **Вахитова, Ю. В.** Анализ полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы в популяциях Волго-уральского региона / Ю. В. Вахитова, З. М. Султанаева, Т. В. Викторова // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 2. – С. 268–270.
 19. **Баранов, В. С.** Генетические факторы предрасположенности и терапии эндометриоза / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Н. Ю. Швед // Генетика. – 1999. – Т. 35, № 2. – С. 243–248.
 20. **Ляхович, В. В.** Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 118–119.
 21. **Baranov, V. S.** Genetic approaches to Noncommunicable Diseases / V. S. Baranov. – Berlin : Springer-Verlag, 1996. – P. 105–112.
 22. **Bala-Krishna, M. P.** Frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers / M. P. Bala-Krishna // Human. Genet. – 1979. – Vol. 52. – P. 343–345.

23. **Larramendy, M. L.** Increased frequency of micronuclei in B and T8 lymphocytes from smokers / M. L. Larramendy, S. Knuutila // *Mutat Res.* – 1991. – Vol. 259 (2). – P. 189–195
24. **Scarpato, R.** Influence of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on the frequency of chromosome aberrations in lymphocytes of smokers and pesticide-exposed greenhouse workers / R. Scarpato, A. Hirvonen, L. Migliore // *Mutat Res.* – 1997. – Vol. 389 (2-3). – P. 227–235.
25. **Ильинских, Н. Н.** Эпидемиологическая генотоксикология тяжелых металлов и здоровье человека / Н. Н. Ильинских, Л. М. Огородова, Л. А. Безруких. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2003. – 300 с.
26. **Собакин, А. К.** Работоспособность вахтового персонала газовых промыслов в экстремальных условиях Севера : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Собакин А. К. – Новосибирск, 2004. – 25 с.

References

1. Kovalev V. A., Spirina T. O., Lukashenko T. V. *Voprosy zhizneobespecheniya na neftepromyslakh Sibiri* [Life support issues in Siberian oil fields]. Tyumen: Izd-vo Tyumen. gos. un-ta, 1992, pp. 23–24.
2. Wuthrich B. *Atopic dermatiti*. Boston: Bieber TaL, DYM., 2002, pp. 1–20.
3. Il'inskikh N. N., Perepechaev L. Ya., Urazaev D. M., Kudryavtsev D. P. *Professional'naya patologiya v vostochnykh regionakh strany i voprosy dispanserizatsii rabotayushchikh* [Occupational pathology in eastern regions of the country and issues of prophylactic medical examination of workers]. Novokuznetsk: Izd-vo KGMI, 1988, pp. 134–136.
4. Il'inskikh N. N., Medvedev M. A., Potapova P. M. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 1989, no. 12, pp. 18–21.
5. Kaznacheeva L. F., Vavilin V. A., Lyapunova A. A. *Allergologiya* [Allergology]. 2002, no. 4, pp. 17–19.
6. Grigor'eva S. A. *Izuchenie geneticheski obuslovlennoy chuvstvitel'nosti k deystviyu mutagenov okruzhayushchey sredy v indutsirovannom mutageneze na kletkakh cheloveka : avtoref. diss. kand. biol. nauk* [A study of genetic genetically-conditioned sensitivity to effects of environmental mutagens at industrial mutagenesis on human cells]. Moscow, 2007, 26 p.
7. Thyssen J. P., Carlsen B. C., Menné T. *Br J Dermatol.* 2010, no. 163 (1), pp. 115–120.
8. Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. *Nat Genet.* 2006, vol. 38, no. 4, pp. 441–446.
9. Il'inskikh N. N., Novitskiy V. N., Vanchugova N. N. *Analiz tsitogeneticheskoy nestabil'nosti* [Cytogenetic instability analysis]. Tomsk: Izd-vo Tomskogo gosuniversiteta, 1992, 272 p.
10. Monakhov K. N., Ochelenko S. A. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical dermatology and venerology]. 2009, no. 1, pp. 74–77.
11. Belozorov A. P., Zueva M. I. *Dermatologiya ta venerologiya [ukr.]* [Dermatology and venerology]. 2009, no. 4, pp. 17–22.
12. Maniatis T., Fritch E., Sembruk Dzh. *Metody gennoy inzhenerii. Molekulyarnoe klonirovanie* [Methods of genetic engineering. Molecular cloning]. Moscow: Mir, 1984, 480 p.
13. Frances J. D., Smith A. D. *Nat. genetics.* 2006, vol. 38, no. 3, pp. 337–342.
14. Borovikov V. P., Borovikov I. P. *Statisticheskij analiz i obrabotka dannykh v srede Windows* [Statistical analysis and data processing in Windows environment]. Moscow: Filin", 1997, 608 p.
15. Khalil A. M. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1995, vol. 28 (2), pp. 236–239.
16. Il'inskikh N. N. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 1980, no. 5, pp. 44–57.

17. Il'inskikh N. N., Il'inskikh I. N., Bocharov E. F. *Tsitogeneticheskiy gomeostaz i immunitet* [Cytogenetic homeostasis and immunity]. Novosibirsk: Nauka, 1986, 256 p.
18. Vakhitova Yu. V., Sultanaeva Z. M., Viktorova T. V. *Genetika* [Genetics]. 2001, vol. 37, no. 2, pp. 268–270.
19. Baranov B. C., Ivashchenko T. E., Shved N. Yu. *Genetika* [Genetics]. 1999, vol. 35, no. 2, pp. 243–248.
20. Lyakhovich V. V., Vavilin V. A., Zenkov N. K., Menytsikova E. B. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin of the Siberian branch of RAMS]. 2005, no. 4, pp. 118–119.
21. Baranov V. S. *Genetic approaches to Noncommunicable Diseases*. Berlin: Springer-Verlag, 1996, pp. 105–112.
22. Bala-Krishna M. P. *Human. Genet.* 1979, vol. 52, pp. 343–345.
23. Larramendy M. L., Knuutila S. *Mutat Res.* 1991, vol. 259 (2), pp. 189–195.
24. Scarpato R., Hirvonen A., Migliore L. *Mutat Res.* 1997, vol. 389 (2-3), pp. 227–235.
25. Il'inskikh N. N., Ogorodova L. M., Bezrukikh L. A. *Epidemiologicheskaya genotoksikologiya tyazhelykh metallov i zdorov'e cheloveka* [Epidemiological genotoxicology of heavy metals and human health]. Tomsk: Izd-vo SibGMU, 2003, 300 p.
26. Sobakin A. K. *Rabotosposobnost' vakhtovogo personala gazovykh promyslov v ekstremal'nykh usloviyakh Severa: avtoref. dis. kand. biol. nauk* [Working capacity of shift personnel in oil fields at extreme conditions of the North: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of biological sciences]. Novosibirsk, 2004, 25 p.

Ильинских Николай Николаевич

доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой биологии
и генетики, Сибирский государственный
медицинский университет (Россия,
г. Томск, Московский тракт, 2)

E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Il'inskikh Nikolay Nikolaevich

Doctor of biological sciences, professor,
head of sub-department of biology
and genetics, Siberian State Medical
University (2 Moskovsky trakt,
Tomsk, Russia)

Ильинских Екатерина Николаевна

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра биологии и генетики,
Сибирский государственный
медицинский университет (Россия,
г. Томск, Московский тракт, 2)

E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Il'inskikh Ekaterina Nikolaevna

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of biology and genetics,
Siberian State Medical University
(2 Moskovsky trakt, Tomsk, Russia)

УДК 616.5-001.1-002-056.3-057-092:575.224.23:622.276

Ильинских, Н. Н.

Роль цитогенетической нестабильности и полиморфизма генов белков глутатион-S-трансферазы и филаггрина в развитии профессионального дерматита у рабочих нефтепромыслов / Н. Н. Ильинских, Е. Н. Ильинских // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 1 (41). – С. 18–27. DOI 10.21685/2072-3032-2017-1-2