

АНАЛІЗ ЗАЛЕЖНОСТІ РОЗВИТКУ ЕКЗЕМИ РУК ВІД ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ВСІІ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРУ

Сумський державний університет (м. Суми)

methkalam@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету МОН України «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи (№ державної реєстрації 0117U002157).

Вступ. Екзема рук – це одне з найбільш поширених хронічних запальних захворювань шкіри, соціально значущих, яке негативно впливає на якість життя, призводить до втрати працездатності та економічного навантаження на суспільство [1]. Серед причин тимчасової непрацездатності екзема займає 2-е місце як за кількістю випадків, так і за тривалістю її протікання. Так, показник захворюваності на екзему рук у середньому становить 5,5-8,8 випадків на 1000 осіб. Однорічна поширеність складає 10 % [2-5].

Патогенез екзема рук є багатфакторним [6-7]. Численні дослідження свідчать про комплексний характер порушень з боку багатьох систем організму хворих екземою, однак провідна роль відводиться генетично детермінованим або придбаним імунним порушенням [8-10].

Глюкокортикоїдний рецептор (GR) грає важливу регуляторну роль в імунній системі та розвитку багатьох імунозалежних захворювань. Поліморфізм у гені GR пов'язаний з різною чутливістю до глюкокортикоїдів (GC); мінорні алелі поліморфізмів N363S та BclI пов'язані з відносною гіперчутливістю до GC, тоді як алелі поліморфізмів ER22/23EK та 9b пов'язані з відносною резистентністю до GC [11].

Оскільки відмінності у чутливості GR можуть впливати на ефекторні функції імунітету та розвиток імунозалежних захворювань, ми поставили за мету встановити чи є зв'язок залежності розвитку екзема рук від однонуклеотидного поліморфізму BclI гена глюкокортикоїдного рецептору.

Об'єкт і методи дослідження. Для дослідження була використана венозна кров 143 хворих на екзему рук (42 % жінок і 58 % чоловіків) віком $(42,2 \pm 11,1)$ років, які перебували на лікуванні в амбулаторних та в умовах денного стаціонару на базі ТОВ «Наукововиробниче підприємство «Бестінвест» медичного центру «Еледія» м. Суми (ліцензія № 597170) – клінічної бази курсу дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету та КНП Сумської обласної ради «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології ім. З.Й. Красовицького». Діагноз встановлювали згідно з Міжнародним керівництвом з діагностики, профілактики та лікування екзема рук, за скаргами та даних анамнезу захворювання та життя, клінічних критеріїв: локалі-

зації, наявності еритеми, серозних колодязів, інфільтрації, везикул, тріщин, лущення, набряку [12].

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету. Перед залученням до дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Групу контролю становили 97 людини (50,5 % жінки та 49,5 % чоловіки) віком $(43,8 \pm 11,5)$ років, в яких відсутність екзема рук та інших шкірних захворювань підтверджували шляхом збирання анамнезу та об'єктивного обстеження. У обох групах враховували ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, наявність ожиріння, звичку курити.

Однонуклеотидний поліморфізм BclI (референсний номер – rs41423247) гена глюкокортикоїдного рецептору GR (NR3C1) визначали за методикою, описаною раніше Fleury et al. [13].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS 22.0. Кількісні змінні перевірені на нормальність розподілу методом Шапіро-Уїлка. Порівняння середніх між двома групами проводили за допомогою t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок. Порівняння частот розподілу різних показників між контролем та групою хворих виконували із використанням критерію Пірсона. Для аналізу зв'язку поліморфізму BclI із виникненням екзема рук у межах різних моделей застосовували бінарну логістичну регресію. Показник P value < 0,05 вважали значущим.

Результати досліджень. Порівняльна характеристика 143 пацієнтів із екземою рук та 97 осіб контрольної групи представлена у **табл. 1**. Показано, що середній вік, співвідношення осіб різної статі, показник ІМТ, співвідношення осіб із надмірною вагою та ожирінням значущо не відрізнялись між хворими та відносно здоровими особами (P > 0,05). При цьому серед пацієнтів із екземою кількість курців була достовірно вищою (P = 0,049).

Також у **таблиці 1** наведено частоту розподілу різних генотипів за поліморфізмом BclI в обох групах. Так, у хворих на екзему рук співвідношення гомозигот за основним алелем (C/C), гетерозигот (C/G) та гомозигот за мінорним алелем (G/G) склало 27,3 %, 55,2 % та 17,5 %. У контрольній групі це співвідношення було – 42,3 %, 47,4 % та 10,3 %. Виявлено, що відмінність у розподілі зазначених генотипів між групою хворих на екзему рук та контрольною групою була статистично значимою (P = 0,037). Також встановлено, що розподіл генотипів як у групі контролю (частота алеля G – 0,34), так і у групі хворих (частота алеля G – 0,45) не відрізнялась від рівноваги Харді-Вайнберга (P = 0,579 та P = 0,451, відповідно).

У таблиці 2 показані результати аналізу зв'язку поліморфізму VcII із виникненням екземи рук в межах основних моделей успадкування за допомогою бінарного регресійного аналізу. Встановлено, що статистично достовірний зв'язок існує в домінантній моделі ($P = 0,016$). Це показує, що ризик розвитку екземи у носіїв мінорного алеля G в 1,95 разів вищий (ДІ 95 % = 1,13 – 3,37), ніж у гомозигот за основним алелем (генотип C/C). Зв'язку одонуклеотидного поліморфізму VcII із виникненням екземи рук при аналізі в рецесивній та наддомінантній моделі не виявлено ($P > 0,05$).

Обговорення результатів дослідження. Поліморфізм VcII гена GR (NR3C1) представляє собою нуклеотидну заміну C на G в 646 положенні 2-го інтрона. Результати клінічних та функціональних досліджень показали, що G-алель пов'язана зі зміною чутливості GR до глюкокортикоїдів, а також чинить опосередкований вплив на розвиток запалення [14].

У нашій роботі ми дослідили, що одонуклеотидний поліморфізм VcII гена GR (NR3C1) пов'язаний з розвитком екземи рук. При цьому ризик виникнення цього дерматозу був вищий у носіїв мінорного алеля G (генотип GG), чим у гомозигот за основним алелем (генотип C/C).

У багатьох попередніх дослідженнях було показано, що порушення у структурі гену GR (NR3C1) змінюють глюкокортикоїдну регуляцію рилізінг-гормону кортикотропіну, що веде за собою зміни у обміні речовин [15], сприяє розладам настрою та розвитку психопатології [16-17].

У літературі, також, описані асоціації даного поліморфного локусу з ожирінням, есенціальною гіпертензією, глюкокортикоїдзалежною вазоконстрикцією, підвищеним рівнем холестерину, інсулінорезистентністю, ревматоїдним артритом, із зниженою мінеральною щільністю кістки, бронхіальної астми [18-19].

У дослідженні С. В. Возіанової та співавторів проведений аналіз ступенів тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням поліморфізму C646G за геном NR3C1. Показано, що генотип 646CC асоційований з легким перебігом дисгідротичної екземи долонь та стоп, а генотипи 646CG та 646GG – з середньотяжким та тяжким перебігом патологічного процесу [20].

Література

- Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand dermatitis: a review of clinical features, prevention and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:257-70.
- Meding B, Jarvholm B. Incidence of hand eczema—a population-based retrospective study. *J Invest Dermatol.* 2004;122:873-7.
- Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menne T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol.* 2007;157:552-7.
- Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2010;62:75-87.
- Gronhagen CM, Liden C, Bergstrom A, Kull I, Wahlgren CF, Meding B. Prevalence and incidence of hand eczema in adolescence: report from BAMSE—a population-based birth cohort. *Br J Dermatol.* 2014;171:609-14.
- Coenraads PJ. Hand eczema. *N Engl J Med.* 2012;367:1829-37.
- Sonja Molin. Pathogenese des Handekzems. *Der Hautarzt.* 2019;70:755-9. Available from: doi.org/10.1007/s00105-019-04474-5
- Kaae J, Menné T, Carlsen BC, Zachariae C, Thyssen JP. The hands in health and disease of individuals with filaggrin loss-of-function mutations: clinical reflections on the hand eczema phenotype. *Contact Dermatitis.* 2012;67(3):119-24.
- Arushanyan EB, Al'Absi DzhM, Chebotarev VV. Lechebnye vozmozhnosti melatonina i ego vliyanie na immunologicheskije pokazateli u bol'nyh ekzemoj. *Ekspirim. i klin. farmakol.* 2003;66(3):59-61. [in Russian].
- Bilovol AM. Kompensatorni reakcii pri ekzemi: ocinka gisterezisu imunnih rozladviv. *Vrachebnaya praktika.* 2005;1:63-70. [in Ukrainian].
- Manon JM van Oosten, Radboud JEM Dolhain, Jan W Koper, Elisabeth FC van Rossum. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12:R159.

Таблиця 1 – Порівняння осіб контрольної та дослідної групи

Показник	Контроль n = 97	Екзема n = 143	P
Вік, роки	43,8 ± 11,5	42,2 ± 11,1	0,291
Жінки (%)	49 (50,5)	60 (42,0)	0,191
Чоловіки (%)	48 (49,5)	83 (58,0)	
ІМТ, кг/м ²	24,7 ± 3,3	25,6 ± 3,9	0,070
ІМТ ≥ 25 кг/м ² (%)	55 (56,7)	86 (60,1)	0,595
Ожиріння (%)	4 (4,1)	16 (11,2)	0,052
Курці (%)	23 (23,7)	51 (35,7)	0,049
VcII C/C (%)	41 (42,3)	39 (27,3)	0,037
VcII C/G (%)	46 (47,4)	79 (55,2)	
VcII G/G (%)	10 (10,3)	25 (17,5)	

Примітка: n – кількість осіб.

Таблиця 2 – Розподіл генотипів за поліморфізмом VcII (ген NR3C1) та розрахунок ризику виникнення екземи

Показник	Контроль n = 97	Екзема n = 143	P	ВШ	ДІ 95 %
C/C (%)	41 (42,3)	39 (27,3)	0,016	1,95	1,13 – 3,37
C/G + G/G (%)	56 (57,7)	104 (72,7)			
C/C + G/G (%)	51 (52,6)	64 (44,8)	0,234	1,37	0,82 – 2,30
C/G (%)	46 (47,4)	79 (55,2)			
C/C + C/G (%)	87 (89,7)	118 (82,5)	0,126	1,84	0,84 – 4,04
G/G (%)	10 (10,3)	25 (17,5)			

Примітка: n – кількість осіб; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; P – показник достовірності відмінності.

У роботі М. В. Жданова та авторів по зіставленню перебігу бронхіальної астми (БА) та генотипів VcII поліморфізму гену глюкокортикоїдного рецептору, більш легкі клінічні прояви БА спостерігались у дітей з гомозиготним по алелю C генотипом (CC) порівняно з дітьми, що мають G алель (генотипи CG і GG) [18].

Висновок. Отже, встановлено залежність розвитку екземи рук від одонуклеотидного поліморфізму VcII гена глюкокортикоїдного рецептору. Показано, що у носіїв мінорного G-алеля ризик виникнення екземи рук достовірно вищий, ніж у гомозигот за основним C-алелем.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити зв'язок залежності розвитку різних ступенів тяжкості екземи рук від одонуклеотидного поліморфізму VcII гена глюкокортикоїдного рецептору.

12. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*. 2014;1610:3-79. DOI: 10.1111/ddg.12510
13. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M, Labuda D, Sinnott D, Krajcinovic M. Characterization of the BclI Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clinical Chemistry*. 2003;49(9):1528-32.
14. van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:585-92.
15. Panek M, Pietras T, Szemraj J, Kuna P. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BclI) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;8:662-70. DOI: 10.3892/etm.2014.1734
16. Manenschijn L, van den Akker EL, Lamberts SW, van Rossum EF. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:179-98.
17. van Moorsel D, van Greevenbroek MM, Schaper NC, Henry RM, Geelen CC, van Rossum EF, et al. BclI glucocorticoid receptor polymorphism in relation to cardiovascular variables: the Hoorn and CODAM studies. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:455-64.
18. Zhdanova MV, Bogdanova MA, Vojtovich AN, Ashchepkova OM. Osobennosti techeniya bronhial'noj astmy u detej s razlichnymi genotipami BclI polimorfizma gena glyukokortikoidnogo receptora. *Pediatrics*. 2007;86(4):19-24. [in Russian].
19. Kostik MM, Baranov DN, Kozyreva AA, Glazkov PB, Shcheplyagina LA, Larionova VI. Klinicheskoe znachenie BclI-polimorfizma gena glyukokortikoidnogo receptora u detej s yuvenil'nym idiopatcheskim artritom. *Voprosy prakt. pediatrii*. 2008;6(3):8-11. [in Russian].
20. Vozianova SV, Gorovenko NG, Bojko VV, Rossoha ZI. Analiz pokaznikov stupenya tyazhkosti dicgidrotichnoi ekzemi dolon' i stop z urahuvannjam indeksu DASI, shkali ocinki HECSI ta polimorfizmu C646G za genom NR3C1. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2017;4(78):21-5. [in Ukrainian].

АНАЛІЗ ЗАЛЕЖНОСТІ РОЗВИТКУ ЕКЗЕМИ РУК ВІД ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ BclI ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРУ

Мескаль А. М., Куц Л. В.

Резюме. Екзема рук – це одне з найбільш поширених хронічних запальних захворювань шкіри, соціально значущих, яке негативно впливає на якість життя, призводить до втрати працездатності та економічного навантаження на суспільство. Патогенез екзема рук є багатофакторним. Численні дослідження свідчать про комплексний характер порушень з боку багатьох систем організму хворих екземою, однак провідна роль відводиться генетично детермінованим або придбаним імунним порушенням. Глюкокортикоїдний рецептор грає важливу регуляторну роль в імунній системі та розвитку багатьох імунозалежних захворювань. Оскільки відмінності у чутливості GR можуть впливати на ефекторні функції імунітету та розвиток імунозалежних захворювань, метою даного дослідження було встановити чи є зв'язок залежності розвитку екзема рук від однонуклеотидного поліморфізму BclI гена глюкокортикоїдного рецептору. Для дослідження була використана венозна кров 143 хворих на екзему рук (42 % жінок і 58 % чоловіків) віком (42,2 ± 11,1) років. Групу контролю склали 97 людини (50,5 % жінки та 49,5 % чоловіки) віком (43,8 ± 11,5) роки. Однонуклеотидний поліморфізм BclI (референсний номер – rs41423247) гена глюкокортикоїдного рецептору GR (NR3C1) визначали за методикою, описаною раніше (Fleury et al. 2003). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS 22.0. Кількісні змінні перевірені на нормальність розподілу методом Шапіро-Уїлка. Порівняння середніх між двома групами проводили за допомогою t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок. Порівняння частот розподілу різних показників між контролем та групою хворих виконували із використанням критерію Пірсона. Для аналізу зв'язку поліморфізму BclI із виникненням екзема рук у межах різних моделей застосовували бінарну логістичну регресію. Показник P value < 0,05 вважали значущим. Отже, при дослідженні зв'язку залежності розвитку екзема рук від однонуклеотидного поліморфізму BclI гена глюкокортикоїдного рецептору було виявлено, що статистично достовірний зв'язок існує у домінантній моделі (P = 0,016). При цьому ризик розвитку екзема рук у носіїв мінорного алеля G в 1,95 разів вищий (ДІ 95 % = 1,13 – 3,37), ніж у гомозигот за основним алелем. Зв'язку однонуклеотидного поліморфізму BclI із виникненням екзема при аналізі в рецесивній та наддомінантній моделі не було виявлено (P > 0,05).

Ключові слова: поліморфізм BclI, глюкокортикоїдний рецептор, екзема рук.

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКЗЕМЫ РУК ОТ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА BclI ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

Мескаль А. М., Куц Л. В.

Резюме. Экзема рук – это одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, социально значимых, которое негативно влияет на качество жизни, приводит к потере трудоспособности и экономической нагрузки на общество. Патогенез экземы рук является многофакторным. Многочисленные исследования свидетельствуют о комплексном характере нарушений со стороны многих систем организма больных экземой, однако ведущая роль отводится генетически детерминированным или приобретенным иммунным нарушениям. Глюкокортикоидный рецептор играет важную регуляторную роль в иммунной системе и развития многих иммунозависимых заболеваний. Поскольку различия в чувствительности глюкокортикоидного рецептора могут влиять на эффекторные функции иммунитета и развитие иммунозависимых заболеваний, целью данного исследования было установить есть ли связь зависимости развития экземы рук от однонуклеотидного полиморфизма BclI гена глюкокортикоидного рецептора. Для исследования была использована венозная кровь 143 больных на экзему рук (42% женщин и 58% мужчин) в возрасте (42,2 ± 11,1) лет. Группу контроля составили 97 человека (50,5% женщины и 49,5% мужчины) в возрасте (43,8 ± 11,5) года. Однонуклеотидный полиморфизм BclI (референсный номер – rs41423247) гена глюкокортикоидного рецептора GR (NR3C1) определяли по методике, описанной ранее (Fleury et al. 2003). Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 22.0. Количественные переменные проверены на нормаль-

ность распределения методом Шапиро-Уилки. Сравнение средних между двумя группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение частот распределения различных показателей между контролем и группой больных выполняли с использованием критерия Пирсона. Для анализа связи полиморфизма BclI с возникновением экземы рук в рамках различных моделей применяли бинарную логистическую регрессию. Показатель P value <0,05 считали значимым. Таким образом, при исследовании связи зависимости развития экземы рук от однонуклеотидного полиморфизма BclI гена глюкокортикоидного рецептора было обнаружено, что статистически достоверная связь существует в доминантной модели (P = 0,016). При этом риск развития экземы рук у носителей минорного аллеля G в 1,95 раз выше (ДИ 95% = 1,13 – 3,37), чем у гомозигот по основному аллелю. Связи однонуклеотидного полиморфизма BclI с возникновением экземы при анализе в рецессивной и наддоминантной модели не было обнаружено (P > 0,05).

Ключевые слова: полиморфизм BclI, глюкокортикоидный рецептор, экзема рук.

ANALYSIS OF HAND ECZEMA DEVELOPMENT DEPENDING ON GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE BclI POLYMORPHISM

Methkal A. M., Kuts L. V.

Abstract. Hand eczema is one of the most common chronic inflammatory skin and socially significant diseases which negatively affects the life quality and leads to disability and economic burden on society. The pathogenesis of hand eczema is multifactorial. Numerous studies indicate the complex nature of disorders from many body systems in patients with eczema, but the leading role belongs to genetically determined or acquired immune disorders. The glucocorticoid receptor plays an important regulatory role in the immune system and the development of many immune-dependent diseases. Since the differences in GR sensitivity may affect the effector immune functions and the development of immune-dependent diseases, the aim of this study was to determine whether there is a relationship between the development of hand eczema and BclI single nucleotide polymorphism of the glucocorticoid receptor gene. The venous blood of 143 patients with hand eczema (42% of women and 58% of men) age of (42.2 ± 11.1) years was used in the study. The control group was consisted of 97 people (50.5% women and 49.5% men) age of (43.8 ± 11.5) years. Single nucleotide polymorphism BclI (reference number – rs41423247) of the glucocorticoid receptor gene GR (NR3C1) was determined by the method described previously (Fleury et al. 2003). Statistical analysis was performed using the program SPSS 22.0. Quantitative variables were tested for normal distribution by the Shapiro-Wilk method. The comparisons of the means between the two groups were performed using Student's t-test for independent samples. The frequency comparison of different indicators distribution between the control and the group of patients was performed using the Pearson's test. Binary logistic regression was used to analyze the relationship between BclI polymorphism and the occurrence of hand eczema in different models. The P value <0.05 was considered significant. Thus, there was found that a statistically significant relationship exists in the dominant model (P = 0.016) during the study of the association between the development of hand eczema and NR3C1 gene BclI polymorphism. The risk of hand eczema in carriers of the minor allele G is 1.95 times higher (CI 95 % = 1.13 – 3.37) than in homozygotes of main allele. The association of BclI single nucleotide polymorphism with the occurrence of eczema under the recessive and superdominant model was not detected (P > 0.05).

Key words: BclI polymorphism, glucocorticoid receptor, hand eczema.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.
Стаття надійшла 16.08.2020 року*