

8. Blagodarov AV, Vlaskin SV, Gromov MS, et al. Computer analysis in TRF topography for the differentiation of malocclusion and pathology in mammology and pulmonology. *Journal of New Medical Technologies* 2006; XIII (3): 140–143. Russian (Благодаров А.В., Власкин С. В., Громов М.С. и др. Компьютерный анализ в ТРФ топографии для дифференциации и локализации патологии в маммологии и пульмонологии. Вестник новых медицинских технологий 2006; XIII (3): 140–143).

9. Terekhov IV. Resonance-wave diagnostics. Advantages and prospects. URL: <http://aquatone.su/d/447480/d/rezonansno-volnovaya-diagnostika.-preimuschestva-i-perspektivy.pdf>. Russian (Терехов И.В. Резонансно-волновая диагностика. Преимущества и перспективы (10.07.2017)).

10. Terekhov IV, Petrosyan VI, Parfenyuk VK, et al. Diagnostics and monitoring of infiltrative processes in the thoracic cavity by the method of luminescent analysis. URL: <http://aquatone.su/d/447480/d/11.infiltrativnyeyeprotsessyvgrudnoyopolosti.pdf>. Russian (Терехов И.В., Петросян И.В., Парфенюк В.К. и др. Диагностика и мониторинг инфильтративных процессов в грудной полости методом люминесцентного анализа (10.07.2017)).

11. Ryzhikov DI. The use of transresonance functional scanning in the diagnosis of functional cardiovascular disorders in the flight crew of the Russian Air Force: PhD diss. Moscow, 2010; 116 p. (Рыжиков Д.И. Использование трансрезонансного функционального сканирования в диагностике функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у летного состава ВВС РФ: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 116 с.).

12. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Lomonosov AV. The use of radio sounding of water-containing media of myocardial media in patients with arterial hypertension. *Russian Cardiology Journal*. 2013; (5): 40–43. Russian (Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С., Ломоносов А.В. Использование радиоволнового зондирования водосодержащих сред сред миокарда у больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический жур-нал. 2013; (5):40–43).

13. Karakaeva AV, Utz SR. Diagnosis of skin lesion with eczema using trans-resonance functional topography. *Practical medicine* 2014; 84 (8): 61–65. Russian (Каракаева АВ, Утц СР. Диагностика поражения кожи при экземе с использованием транс-резонансной функциональной топографии. Практическая медицина 2014; 84 (8): 61–65)

УДК 616.5–003.829.5:575.174.015.3:001.821 (045)

Оригинальная статья

## АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНИНОВЫМИ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯМИ НЕОПУХОЛЕВОГО ХАРАКТЕРА

**Е.В. Иконникова** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Л.С. Круглова** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук; **Е.А. Шатохина** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук; **А.М. Талыбова** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, восстановительной медицины и медицинской реабилитации с курсами акушерства и гинекологии, офтальмологии, педиатрии, сестринского дела, клинической психологии и педагогики, кандидат медицинских наук.

## ANALYSIS OF THE GENES POLYMORPHISMS DISTRIBUTION OF THE MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT IN PATIENTS WITH NON-NEOPLASTIC MELANIN HYPERPIGMENTATION

**E. V. Ikonnikova** — Central State Medical Academy of the ADP of the Russian Federation, Assistant at the Department of Dermatology and Venereology and Ccosmetology; **L. S. Kruglova** — Central State Medical Academy of the ADP of the Russian Federation, Head of the Department of Dermatology and Venereology and Ccosmetology, Professor, Doctor of Medical Sciences; **E. A. Shatkhina** — Central State Medical Academy of the ADP of the Russian Federation, Associate Professor at the Department of Dermatology and Venereology and Ccosmetology, Candidate of Medical Science; **A. M. Talybova** — Central State Medical Academy of the ADP of the Russian Federation, Associate Professor at the Ddepartment of Organization of Public Health, Rehabilitation Medicine and Medical Resorage with Courses of Obstetrics and Gynecology, Ophthalmology, Pediatrics, Nursing, Clinical Psychology and Pedagogics, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 4.07.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

**Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Талыбова А.М.** Анализ распределения полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с меланиновыми гиперпигментациями неопухолевого характера. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 590–594.

**Цель:** изучение факторов повышенного риска развития гиперпигментаций с учетом полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT и анализ их ассоциации у пациентов с различными клиническими формами неопухолевых гиперпигментаций меланинового характера. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 38 пациентов с гиперпигментацией (мелазма / хлоазма, поствоспалительная / посттравматическая гиперпигментация, солнечное лентиго). Всем пациентам проведен буккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование, а также осуществлен генетический анализ полиморфизма генов HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT методом генотипирования однонуклеотидных замен. **Результаты.** У пациентов с мелазмой / хлоазмой отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения. У пациентов с посттравматической / поствоспалительной пигментацией наблюдалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, в то же время шифр аллеля гена XRCC1 показал средние значения. У пациентов с солнечным лентиго регистрировалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения. **Заключение.** Выявлена аналогичность результатов генетического исследования у пациентов с мелазмой / хлоазмой и у пациентов с солнечным лентиго.

**Ключевые слова:** меланин, гиперпигментация, гены, полиморфизм генов, меланогенез, мелазма, лентиго.

**Ikonnikova EV, Kruglova LS, Shatokhina EA, Talybova AM. Analysis of the genes polymorphisms distribution of the MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT in patients with non-neoplastic melanin hyperpigmentation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (3): 590–594.**

**Objective:** to study the factors of increased risk of hyperpigmentation, with the polymorphism of MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT genes and analysis of their association in patients with various clinical forms of non-neoplastic melanin hyperpigmentation. **Material and methods.** The study included 38 patients with hyperpigmentation (melasma / chloasma, post-traumatic / post-inflammatory hyperpigmentation, solar lentigo). All patients were underwent buccal swabs with sterile cotton buds to take the material for the study. All patients were underwent genetic analysis of polymorphism of HFE (2), XRCC1, MMP1, and GSTT genes by genotyping single-nucleotide substitutions. **Results.** In patients with melasma / chloasma, the high value of the alleles cipher of MMP1, XRCC1, and GSTT genes was noted, while the cipher of HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562) allele index showed average values. In patients with post-traumatic / post-inflammatory pigmentation, the high value of the alleles cipher of MMP1, HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562), GSTT genes was noted, while XRCC1 allele cipher showed average values. In patients with solar lentigo, the high value of the alleles cipher of MMP1, XRCC1, and GSTT genes was noted, while the cipher of HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562) allele index showed average values. **Conclusion.** Was revealed the similarity of the results of genetic research in patients with melasma / chloasma and in patients with solar lentigo.

**Key words:** melanin, hyperpigmentation, genes, polymorphism of genes, melanogenesis, melasma, lentigo.

**Введение.** Проблема меланиновых гиперпигментаций неопухолевого характера занимает значительное место в современной физиотерапии и косметологии. Выделяются различные виды неопухолевых гиперпигментаций, связанные с нарушением образования меланина, которые в свою очередь подразделяются в зависимости от механизмов развития, провоцирующих факторов распространенности процесса и глубины залегания [1–5]. Общеизвестными основными причинами возникновения гиперпигментации считаются хроническое воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения, генетическая предрасположенность, эндокринная патология. Каждый из обозначенных факторов в одно и то же время может вызывать различные типы пигментации.

В настоящее время активно изучаются вопросы влияния на меланоциты клеточного окружения и компонентов внеклеточного матрикса. Клетки, окружающие меланоциты, такие как кератиноциты, фибробласты, а также клетки иммунной системы способны позитивно или негативно влиять на меланогенез за счет секреции паракринных факторов в ответ на УФ-облучение или воспалительный процесс [6–9].

Кроме того, исследования последних лет показали, что белки внеклеточного матрикса кожи, которые отвечают за формирование его структуры и трансдукцию сигнальных клеточных путей, могут непосредственно влиять и на меланогенез [10, 11]. Имеются также единичные публикации о плотном взаимодействии между дермальной нервной системой и меланоцитами [12–14] и отдельные исследования, которые затрагивают вопросы генетической составляющей предрасположенности к повышенной чувствительности к УФ-излучению и влияния данных факторов на меланогенез [15]. Однако эти вопросы требуют дальнейших исследований и анализа, что обуславливает актуальность исследования.

**Цель:** изучить факторы повышенного риска развития гиперпигментаций с учетом полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT и провести анализ их ассоциации у пациентов с различными клиническими формами неопухолевых гиперпигментаций меланинового характера.

**Материал и методы.** В амбулаторных условиях под наблюдением находились 38 пациентов с гиперпигментацией: 14 пациентам (36,8%) поставлен диагноз «поствоспалительная / посттравматическая ги-

перпигментация», 12 пациентам (31,5%) «солнечное лентиго», 12 (31,5%) «хлоазма / мелазма».

Все пациенты в зависимости от поставленного диагноза распределены на три группы. Группа 1: пациенты с диагнозом «мелазма / хлоазма» (12 пациентов); группа 2: пациенты с диагнозом «поствоспалительная / посттравматическая гиперпигментация» (14 пациентов); группа 3: пациенты с диагнозом «солнечное лентиго» (12 пациентов).

Всем пациентам проведен буккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование, а также осуществлен генетический анализ полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT.

Ген MMP1. При воздействии УФ-излучения резко увеличивается его экспрессия, поэтому усиливается активность ферментов, способных оказывать разрушающее воздействие на внеклеточный матрикс. Вследствие этого происходит деградация коллагена, а также возникает фрагментарное разрушение и повреждение базальной мембраны, благоприятствующее проникновению меланина и меланоцитов в дерму. Это может способствовать образованию стойкой гиперпигментации, устойчивой к терапии [16].

Ген XRCC1 (ген репарации ДНК). При понижении активности данного гена способность к нейтрализующему действию УФ-излучения понижена или отсутствует, следствием чего является накопление повреждений в ДНК, что может приводить к патологической пигментации [17–19].

Ген HFE (ассоциация с наследственным гемохроматозом). Полиморфизм HFE приводит к избыточному поглощению железа в желудочно-кишечном тракте, что опосредованно может способствовать возникновению гиперпигментации. Дефект гена HFE имеет широкое распространение в североевропейских популяциях.

Ген GSTT отвечает за активность фермента глутатион-S-трансферазы. При дефекте гена GSTT или его мутации данный фермент не образуется, вследствие чего значительно снижается нейтрализация токсичных соединений и снижается возможность эффективной коррекции оксидативного стресса. Дефект данного гена может быть патогенетической основой гиперпигментации [20, 21].

**Метод генетического анализа.** В работе использованы реактивы: Tween 20 (Serva, USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метиленисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl<sup>2</sup>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ЭДТА, NaCl,

Ответственный автор — Иконникова Евгения Владимировна  
Тел.: +79152279245  
E-mail: evikonnikova@bk.ru

NaAc, NaOH, HCl были отечественного производства и имели категорию не ниже «осч». Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СОРАН.

Генотипирование однонуклеотидных замен в генах HFE (rs1799945), HFE (rs1800562), XRCC1 (rs25487), MMP1 (rs1799750), GSTT (POL\_GF\_49) проводили методом генотипирования однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Следовательно, накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать.

Основным параметром, который учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флуоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. Так, для генотипа C/C (MMP1) интенсивность флуоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне R6G, при генотипе T/T (MMP1) интенсивность флуоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне FAM, при гетерозиготном генотипе интенсивность флуоресценции увеличивалась в обоих диапазонах.

Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флуоресценции (в относительных единицах флуоресценции RFU).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3' — конце и разные флуоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5' — конце. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40–100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100–200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу — 0,5 ед. акт./реакц.

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C — 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C — 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G).

Типирование полиморфных локусов HFE (rs1799945), HFE (rs1800562), XRCC1 (rs25487), MMP1 (rs1799750), GSTT (POL\_GF\_49) проводили методом Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализа кривых плавления. Суть метода заключается в том, что участок гена, содержащий полиморфную замену, амплифицируется с использованием прямого и обратного праймеров, при этом для преимущественной работы одной из цепей концентрация одного из праймеров в несколько раз превышает концентрацию другого (лимитирующий праймер). В амплификационную смесь также добавляется олигонуклеотидный зонд, комплементарный полиморфному участку на-

рабатываемой цепи и несущий на 5' — конце флуоресцентную метку, а на 3' — конце — тушитель флуоресценции. Далее амплификационная смесь инкубируется при температуре, позволяющей зонду образовать дуплекс с наработанной цепью, и плавится со съемом сигнала в режиме реального времени. Кинетика плавления дуплекса различается благодаря полной или неполной гибридизации зонда с амплификационным продуктом, содержащим полиморфную замену, что позволяет определить генотип образца. В случае полной гибридизации температура, при которой цепи плавилась, была выше, чем в случае неполной. Краситель флуоресцировал с разной интенсивностью в зависимости от того, прикреплен ли зонд к ДНК или нет, соответственно в момент плавления дуплекса флуоресценция резко падала.

Полимеразную цепную реакцию проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl, 16 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 0,05% Tween 20; 3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,2 мМ dNTP, 20–100 нг ДНК, 1 ед. акт. KlenTaq-ДНК-полимеразы и растворы олигонуклеотидных праймеров и зондов в следующих концентрациях: лимитирующий праймер 0,1 мМ, избыточный праймер 1 мМ и зонд 0,1 мМ. Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96°C — 8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 58°C — 20 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции используемых флуорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96°C — 20 сек, гибридизация с зондом при 40°C — 20 сек и съем кривой плавления полученных гибридных молекул в диапазоне 40°C — 80°C с шагом 0,5°C в течение 10 сек.

Для генотипа C/C интенсивность флуоресценции снижалась преимущественно при температуре 540, при генотипе G/G интенсивность флуоресценции снижалась преимущественно при температуре 640, при гетерозиготном генотипе интенсивность флуоресценции снижалась в обоих диапазонах.

Оценка результатов исследования проводилась по трехбалльному шифру:

1 — гомозигота частый аллель (норма/норма), что соответствует отсутствию повышенного риска развития исследуемого признака (риск «среднепопуляционный»);

2 — гетерозигота (норма/мутация), что соответствует умеренному риску развития исследуемого признака;

3 — гомозигота редкий аллель (мутация/мутация), что соответствует значительному риску развития исследуемого признака (ген в отношении данного признака является фактором риска возникновения заболевания).

**Результаты.** Сравнительный анализ полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT определил статистически значимую разницу в распределении аллелей между тремя группами пациентов (таблица).

*Группа 1: пациенты с диагнозом «мелазма / хлоазма» (12 пациентов):*

ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 11 пациентов (91,6%), шифр аллеля 2 у 1 пациента (8,4%), шифр аллеля 1 у 0 (0%) пациентов;



Частота встречаемости полиморфных вариантов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с гиперпигментацией, %

Результаты сравнения групп	Гены														
	ген MMP1			ген XRCC1			ген HFE (rs1799945)			ген HFE (rs1800562)			ген GSTT		
	Шифр аллеля			Шифр аллеля			Шифр аллеля			Шифр аллеля			Шифр аллеля		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Группа 1	0/12 0%	1/12 8,4%	11/12 91,6%	1/12 8,3%	1/12 8,3%	10/12 83,4%	9/12 75%	2/12 16,7%	1/12 8,3%	10/12 83,4%	2/12 16,6%	0/12 0%	3/12 25,1%	4/12 33,3%	5/12 41,6%
Группа 2	0/14 0%	2/14 14,3%	12/14 85,7%	11/14 78,5%	2/14 14,2%	1/14 7,3%	2/14 14,2%	2/14 14,2%	10/14 71,6%	0/14 0%	3/14 21,5%	11/14 78,5%	1/14 7,3%	4/14 28,5%	9/14 64,2%
Группа 3	2/12 16,6%	2/12 16,6%	8/12 66,8%	0/12 0%	3/12 25%	9/12 75%	7/12 58,4%	2/12 16,6%	3/12 25%	7/12 58,3%	4/12 33,4%	1/12 8,3%	2/12 16,6%	3/12 25%	7/12 58,3%

ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у 10 пациентов (83,4%), шифр аллеля 2 у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 1 у 1 пациента (8,3%);

ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 2 у 2 пациентов (16,7%), шифр аллеля 1 у 9 пациентов (75%);

ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 0 пациентов (0%), шифр аллеля 2 у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 у 10 (83,4%) пациентов;

ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у 5 пациентов (41,6%), шифр аллеля 2 у 4 пациентов (33,3%), шифр аллеля 1 у 3 пациентов (25,1%).

*Группа 2: пациенты с диагнозом «поствоспалительная / посттравматическая гиперпигментация» (14 пациентов):*

ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 12 пациентов (85,7%), шифр аллеля 2 у 2 пациентов (14,3%), шифр аллеля 1 у 0 пациентов (0%);

ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (7,3%), шифр аллеля 2 у 2 пациентов (14,2%), шифр аллеля 1 у 11 пациентов (78,5%);

ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 10 пациентов (71,6%), шифр аллеля 2 у 2 пациентов (14,2%), шифр аллеля 1 у 2 пациентов (14,2%);

ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 11 пациентов (78,5%), шифр аллеля 2 у 3 пациентов (21,5%), шифр аллеля 1 у 0 пациентов (0%);

ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у пациентов 9 (64,2%), шифр аллеля 2 у 4 пациентов (28,5%), шифр аллеля 1 у 1 пациента (7,3%).

*Группа 3: пациенты с диагнозом «солнечное лентго» (12 пациентов):*

ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 2 у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 у 8 пациентов (66,8%);

ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у 9 пациентов (75%), шифр аллеля 2 у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 1 у 0 пациентов (0%);

ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 2 у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 у 7 пациентов (58,4%);

ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 2 — у 4 пациентов (33,4%), шифр аллеля 1 — у 7 пациентов (58,3%);

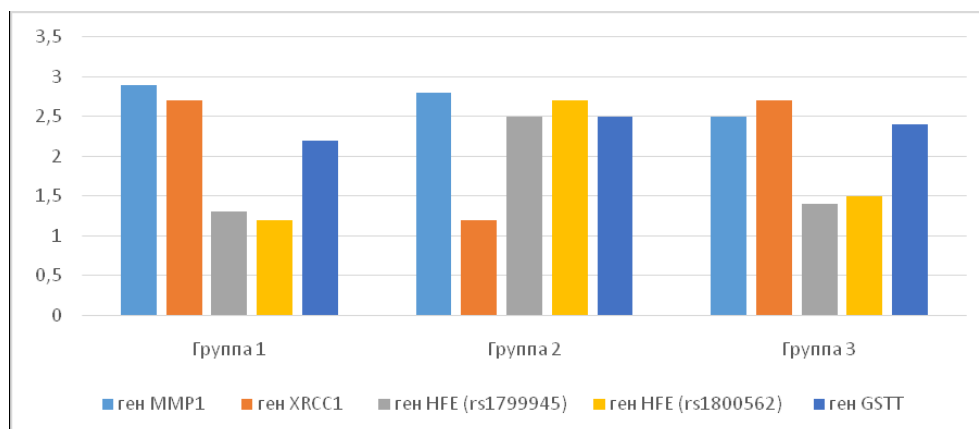
ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у 7 пациентов (58,3%), шифр аллеля 2 у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 1 у 2 пациентов (16,6%).

При этом у пациентов из группы 1 среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило  $2,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена XRCC1  $12,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1799945)  $1,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1800562)  $1,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена GSTT  $2,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ).

У пациентов из группы 2 среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило  $2,8 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена XRCC1  $11,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1799945)  $2,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1800562)  $2,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена GSTT  $2,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ).

У пациентов из группы 3 среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило  $2,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена XRCC1  $12,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1799945)  $1,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1800562)  $1,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена GSTT  $2,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ) (рисунок).

Таким образом, у пациентов с меланомой отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1,



Среднее значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с меланиновыми гиперпигментациями неопухолевого характера

XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения. У пациентов с посттравматической / поствоспалительной пигментацией отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, в то же время шифр аллеля гена XRCC1 показал средние значения. У пациентов с солнечным лентиго отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения.

**Обсуждение.** В данной работе впервые проведено сравнительное исследование полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными видами гиперпигментаций. В результате исследования установлена аналогичность полученных данных в группах 1 и 3.

#### Выводы:

1. У пациентов с мелазмой / хлоазмой отмечается высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) находится на уровне средних значений.

2. При поствоспалительной / посттравматической гиперпигментации наблюдается высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, шифр аллеля гена XRCC1 соответствует средним значениям.

3. При солнечном лентиго отмечаются высокие значения шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT на фоне средних значений шифра аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562).

4. Результаты проведенного генетического исследования могут быть рекомендованы для идентификации полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT, что позволит определять у пациентов генетические предикторы повышенного риска возникновения гиперпигментации, неблагоприятный прогноз в отношении злокачественных новообразований кожи, а также прогнозировать эффективность терапии.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — Е.В. Иконникова, Л.С. Круглова, Е.А. Шатохина, А.М. Талыбова; утверждение рукописи для публикации — Л.С. Круглова.

#### References (Литература)

1. Ikonnikova EV, Kruglova LS. Hyperpigmentation of the skin: modern views on etiology and pathogenesis (part 1). Russian journal of skin and venereal diseases 2017; 20 (3): 178–83. Russian (Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). Российский журнал кожных и венерических болезней 2017; 20 (3): 178–83).
2. Ikonnikova EV, Kruglova LS, Korchazhkina NB, Sten'ko AG, Shmatova AA. Classification and drug therapy of nonneoplastic hyperpigmentation of the skin. Moscow: RIO CGMA, 2016; 29 p. Russian (Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б., Стенько А.Г., Шматова А.А. Классификация и медикаментозная терапия неопухолевых гиперпигментаций кожи: учеб. пособие. М.: РИО ЦГМА, 2016; 29 с.).
3. Ikonnikova EV, Sten'ko AG, Korchazhkina NB. Modern methods of correction and integrated approach to the therapy of nonneoplastic melanin hyperpigmentation of skin. Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation 2017; 2: 30–34. Russian (Иконникова Е.В., Стенько А.Г., Корчажкина Н.Б. Современные методы коррекции и ком-

плексный подход к терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2017; 2: 30–34).

4. Kruglova LS, Sten'ko AG, Strelkovich TI. Etiology, pathogenesis, classification and modern possibilities of treatment of nonneoplastic hyperpigmentation of the skin. Journal of Plastic Surgery and Cosmetology 2014; 1: 1–160. Russian (Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи. Пластическая хирургия и косметология 2014; 1: 1–160).

5. Potekayev NN, Kruglova LS. Hyperpigmentation: causes and methods of correction. Clinical dermatology and venereology 2012; 6 (10): 65–70. Russian (Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. Клиническая дерматология и венерология 2012; 6 (10): 65–70).

6. Ikonnikova EV, Sten'ko AG. Hyperpigmentation: a modern view on etiology and methods of correction. Trends of science and education in the modern world 2017; 23–3. Russian (Иконникова Е.В., Стенько А.Г. Гиперпигментация: современный взгляд на этиологию и методы коррекции. Тенденции науки и образования в современном мире 2017; 23–3).

7. Choi H, Choi H, Han J, et al. IL-4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2-STAT6 signaling pathway. J Invest Dermatol 2013; 133: 528–36.

8. Decean H, Perde-Schrepler M, Tatomir C, et al. Modulation of the pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases production in co-cultivated human keratinocytes and melanocytes. Arch Dermatol Res 2013; 305: 705–14.

9. Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, et al. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. J Cell Biol 2004; 165: 275–85.

10. Chung H, Jung H, Lee JH, et al. Keratinocyte-derived laminin-332 protein promotes melanin synthesis via regulation of tyrosine uptake. J Biol Chem 2014; 289: 21751–9.

11. Hirobe T. Role of leukemia inhibitory factor in the regulation of the proliferation and differentiation of neonatal mouse epidermal melanocytes in culture. J Cell Physiol 2002; 192: 315–26.

12. Park PJ, Lee TR, Cho EG. Substance P stimulates endothelin 1 secretion via endothelinconverting enzyme 1 and promotes melanogenesis in human melanocytes. J Invest Dermatol 2015; 135: 551–9.

13. Toyoda M, Luo Y, Makino T, et al. Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocyte-derived melanotrophic factors. J Invest Dermatol Symp Proc 1999; 4: 116–25.

14. Yuan XH, Yao C, Oh JH, et al. Vasoactive intestinal peptide stimulates melanogenesis in B16F10 mouse melanoma cells via CREB/MITF/tyrosinase signaling. Biochem Biophys Res Commun 2016; 477: 336–42.

15. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res 2015; 28 (6): 648–60.

16. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. International Journal of Molecular Sciences 2016; 17 (6): 824.

17. Jiang H, Xu W, Zhang F, et al. Quantitative assessment of the association between XRCC1 Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms and risk of cutaneous melanoma. Melanoma Res 2016; 26 (3): 290–9.

18. Kang SY, Lee KG. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 associated with basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin in a Korean population. Cancer Sci 2007; 98 (5): 716–20.

19. Nelson HH, Kelsey KT. The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction. Cancer Res 2002; 62 (1): 152–5.

20. Filippova IN, Khrunin AV, Limborska SA. Analysis of DNA variations in GSTA and GSTM gene clusters based on the results of genome-wide data from three Russian populations taken as an example. BMC Genet 2012; (22) 13: 89.

21. Matic M, Pekmezovic T, Djukic T et al. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study. Urol Oncol 2013; 31 (7): 1184–92.