

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

И.И. Павлюченко¹, Л.Р. Гусарук^{1,*}, Е.Е. Текуцкая², И.Т. Рубцова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д.4, г. Краснодар, 350063, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Буллезный эпидермолиз (*Epidermolysis bullosa*) — клинически и генетически гетерогенная группа тяжелых орфанных заболеваний. Все они характеризуются врожденной склонностью к образованию булл (пузырей) на коже и слизистых оболочках пищевода, кишечника, дыхательной, мочеполовой систем. В Российской Федерации популяционная частота заболевания колеблется от 1 случая на 50000–300000 населения. Распространенность заболевания по Краснодарскому краю точно не установлена. Также недостаточно изучен характер и особенности повреждения наследственного аппарата при данной патологии.

Цель исследования — изучить эпидемиологические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края и выявить структурные особенности ДНК больных данной патологией.

Методы. Проведен анализ распространенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края путем создания выборки больных буллезным эпидермолизом из электронной базы данных первичной обращаемости в лечебно-профилактические учреждения с 2010 по 2018 г. Структурные особенности ДНК оценивали по уровню 8-оксогуанина в сыворотке крови, являющегося интегральным маркером окислительных повреждений. Концентрацию 8-оксогуанина определяли методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Значимость различий оценивали методом хи-квадрат и *U*-критерия Манна—Уитни для малых выборок.

Результаты. В ходе ретроспективного исследования установлено, что распространенность буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края в целом составила 0,96 на 100000 населения. Болезнь распространена преимущественно среди населения до 30 лет, на долю которого приходится 75,5% от всех больных ($p < 0,01$). В Краснодарском крае на долю простой формы буллезного эпидермолиза приходится 54,7% от всех выявленных больных. Летальная форма диагностирована у 13,2%, дистрофическая — у 5,7%. Для 26,4% больных диагноз не включает форму заболевания, то есть остается не полным. Выявлено, что концентрация 8-оксогуанина в сыворотке больных буллезным эпидермолизом составляет $14,8 \pm 1,9$ нг/мл, что в 1,9 раз выше, чем контрольные показатели — $7,7 \pm 1,3$ нг/мл ($p < 0,01$).

Заключение. Рассмотрены эпидемиологические особенности буллезного эпидермолиза среди населения Краснодарского края. Определены распространенность, терри-

тории, где заболевание встречается наиболее часто, группы населения, подверженные большому риску, преобладающие формы изучаемой нозологии. Установлено, что для четверти больных диагноз не включает форму заболевания, т.е. остается не полным. Повышение концентрации 8-оксогуанина — основного продукта окисленной ДНК, свидетельствует как о структурных повреждениях генома, так и о том, что течение буллезного эпидермолиза сопровождается оксидативным стрессом.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, эпидемиология, окислительное повреждение ДНК, 8-оксогуанин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Рубцова И.Т. Распространенность и молекулярно-генетические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 88–99. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99>

Поступила 20.05.2020

Принята после доработки 10.08.2020

Опубликована 27.10.2020

PREVALENCE AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN KRASNODAR KRAI

Ivan I. Pavlyuchenko¹, Lyubov R. Gusaruk^{1,*}, Elena E. Tekutskaya², Irina T. Rubtsova¹

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia

²Kuban State University,
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

ABSTRACT

Background. Epidermolysis bullosa defines a clinically and genetically heterogeneous group of severe orphan disorders manifested with a congenital propensity for bullae (blisters) propagation on skin and mucous membranes of oesophagus, intestine, respiratory and urogenital systems. In the Russian Federation, its incidence rate is 1 per 50–300 thousand of people. The actual disease prevalence in Krasnodar Krai is undefined. The genetic basis of this hereditary pathology has been studied insufficiently.

Objectives. Epidemiological description of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai and detection of its chemical DNA signatures.

Methods. The prevalence of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai was studied with a relevant patient sample selected in an electronic archive of primary physician visits during 2010–2018. Chemical DNA signatures were detected as levels of blood serum 8-oxoguanine, a common marker of oxidative lesion. The 8-oxoguanine concentration was determined in ELISA assays with monoclonal antibodies. Statistical significance was estimated with the chi-square and Mann–Whitney *U* test criteria for small samples.

Results. A retrospective study revealed the total incidence rate of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai as 0.96 per 100,000 population, with prevalence in people aged under 30 years (75.5% of all patients, $p < 0.01$). In Krasnodar Krai, epidermolysis bullosa simplex accounts for 54.7% of total observed cases. Lethal form was diagnosed in 13.2%, and dystrophic type — in 5.7%. Diagnosis was incomplete as per type in 26.4% of patients. Serum 8-oxoguanine concentration in pathology comprised 14.8 ± 1.9 ng/mL, which exceeds 1.9-fold the control values of 7.7 ± 1.3 ng/mL ($p < 0.01$).

Conclusion. The epidemiological profile of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai was described. The disease prevalence, areal occurrence, predominant types and high-risk popu-

lation groups were determined. A quarter of all patients had incomplete diagnosis as per the disease type. Elevated levels of 8-oxoguanine, the main product of DNA oxidation, indicate both genomic lesion and oxidative stress associated with epidermolysis bullosa.

Keywords: epidermolysis bullosa, epidemiology, oxidative DNA lesion, 8-oxoguanine.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R., Tekutskaya E.E., Rubtsova I.T. Prevalence and molecular genetic features of epidermolysis bullosa in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 88–99. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99>

Поступила 20.05.2020

Принята после доработки 10.08.2020

Опубликована 27.10.2020

ВВЕДЕНИЕ

Буллезный эпидермолиз (*Epidermolysis bullosa*) (БЭ) — клинически и генетически гетерогенная группа орфанных заболеваний, включающих около 30 генотипических и фенотипических форм. Все они характеризуются врожденной склонностью к образованию булл (пузырей) на коже и слизистых оболочках пищевода, кишечника, дыхательной, мочеполовой систем. Нарушение целостности кожи происходит даже в ответ на незначительное механическое воздействие. Эрозивно-язвенные дефекты могут сохраняться на коже от одного месяца до нескольких лет, являясь predisposing фактором к образованию плоскоклеточного рака кожи — основной причины преждевременной смерти больных [1]. Внекожные проявления и их осложнения в других эпителизированных органах делают БЭ мультисистемным заболеванием с высокой смертностью.

В зависимости от локализации структурного дефекта кожи выделяют три группы БЭ, которые в свою очередь делятся на подтипы. При простом БЭ пузыри расположены интраэпидермально, при летальном типе (пограничная форма) — в области прозрачной пластинки базальной мембраны, при дистрофическом — пузыри формируются под плотной пластинкой базальной мембраны эпидермиса [2].

Не во всех случаях клинические проявления БЭ позволяют установить диагноз и определить правильно форму. В связи с этим используются дополнительные методы исследования, в том числе молекулярно-генетические. Каждая нозологическая форма БЭ имеет особенности наследования: простой БЭ за редким исключением наследуется аутосомно-доминантно, два других типа могут наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Генами, ассоциированными с БЭ являются: *DSP*, *PKP1*, *KRT5*, *KRT14*, *PLEC*, *LAMA3*, *LAMB3*, *COL17A1*,

COL7A1, *ITGB4*. Эти гены кодируют синтез структурных белков эпидермиса и белков эпидермально-дермальных связей: десмоплаклина, плакофилина, кератина, плектина, ламинина, коллагена, интегрин. Более 1500 мутаций в них нарушают синтез белков и рассматриваются, как основной этиологический фактор заболевания. Только в *COL7A1* идентифицировано 680 мутаций, распределенных по всему гену [3].

Причем одна нозологическая форма может быть ассоциирована сразу с несколькими генами. В то же время нарушения в структуре одного гена — *COL7A1* (коллаген VII) присутствуют при всех подтипах дистрофического БЭ [4]. При отсутствии установления оси коллаген VII-ламинин 332-интегрин $\alpha 6\beta 4$, снижается стабильность кожи и ее способность к регенерации [5].

Несмотря на огромный прогресс, достигнутый за последнюю четверть века в понимании молекулярной генетики и патофизиологических механизмов этой группы заболеваний, лечения пока нет. В настоящее время успешно проводится доклиническая разработка технологий клеточной и генной терапии [6–8].

В мире распространенность БЭ оценивается, как 8–10 на миллион рожденных [2] и около 25000 человек страдают дистрофической формой БЭ [3]. В России популяционная частота БЭ составляет 1:50000–1:300000 при прогнозируемом количестве больных — 14–34 на 1,7 млн новорожденных ежегодно. Распространенность в 70 из 85 субъектов Российской Федерации варьирует от 0 до 19,73 на миллион населения, в среднем составляя 3,64 случая на миллион [9]. Известно, что ксенобиотики, высокореакционные клеточные метаболиты, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение приводят к накоплению в клетке активных форм кислорода: свободных радикалов, перекиси водорода, синглетного кислорода. Окисляя различные клеточные компоненты, они воздействуют на ее генетический

материал, приводя к повреждению азотистых оснований ДНК. Наиболее распространенным продуктом такой окислительной модификации азотистых оснований является 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охоG). Причина этого в том, что именно гуанин имеет самый низкий из всех азотистых оснований окислительно-восстановительный потенциал [10,11].

В организме выработана многоуровневая система защиты и репарации нуклеиновых кислот. Образуюсь при повреждении ДНК, 8-охоG удаляется действием антиоксидантной защиты [12] и системы эксцизионной репарации. В результате функционирования фермента 8-оксогуанин-ДНК-N-гликозилазы (OGG1, КФ 3.2.2.23) происходит последовательный гидролиз N-гликозидной связи с 3'конца от повреждения и связывание 8-охоG активным центром. Одновременно фермент проявляет высокоспецифичную β -лиазную активность в отношении оставшихся AP-сайтов, «выворачивая» 8-охоG из молекулы ДНК. Накапливаясь в биологических жидкостях, 8-охоG служит одним из лучших биомаркеров генотоксического оксидативного стресса при различных патофизиологических состояниях.

С образованием 8-охоG в ДНК тесно связывают такие процессы в организме как канцерогенез, воспаление, старение, развитие ряда возрастных патологий. При генотоксическом стрессе его значение увеличивается в несколько раз [13–15]. Вопросы, связанные с образованием 8-охоG в ДНК больных БЭ, как показателя состояния генома, изучены недостаточно.

Цель исследования — изучить эпидемиологические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края и оценить степени окислительного повреждения структуры ДНК больных данной патологией.

МЕТОДЫ

Изучение эпидемиологических особенностей носило ретроспективный, сравнительный характер. Сведения о количестве больных в регионах Краснодарского края, их возрасте, типе заболевания, были получены по данным медицинского информационно-аналитического центра министерства здравоохранения Краснодарского края.

Поскольку обязательные формы отчетности по БЭ отсутствуют, использовалась электронная база данных за оказанные медицинские услу-

ги за период с 2010 по 2018 г., сформированная на основе приказа территориального фонда обязательного медицинского страхования на территории Краснодарского края № 498-П от 27.12.2018 «О внедрении положения о порядке информационного обмена в сфере обязательного медицинского страхования на территории Краснодарского края», версия 22.0^{1,2}.

Распространенность рассчитывали как отношение количества больных на 100 000 населения³.

С целью выявления степени окисления ДНК оценивали уровень 8-охоG в сыворотке крови. Исследование носило сравнительный, контролируемый, характер.

Объектом изучения служили образцы крови шести больных БЭ, давших согласие на обработку биологического материала в исследовательских целях и такого же количества условно здоровых доноров. Кровь собирали в пластиковые пробирки объемом 2,5 мл с добавлением в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в конечной концентрации 2,0 мг/мл. Определение производилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к 8-охоG согласно протоколу “DNA Damage ELISA Kit” (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Чувствительность данного метода по данным производителя составляет 50,9 пг/мл.

Используя стандартный раствор с известной концентрацией 8-охоG путем его последовательного разведения была построена калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации 8-охоG. Количественную оценку содержания 8-охоG осуществляли с использованием калибровочной кривой, которая имела линейный диапазон 0,94–60 нг/мл.

Также предварительно были приготовлены растворы антител к 8-охоG в разведении 1:250 и конъюгата мышиных антител IgG в разведении 1: 500.

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) проводили в 96 луночном микропланшете, куда вносили стандартные растворы, контрольные и опытные образцы. В лунки добавляли 50 мкл. антител 8-охоG, инкубировали в течение 1 часа и 6-кратно промывали отмывочным буфером.

¹ Управление Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея. Available: <https://krsdstat.gks.ru/KK>

² Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Краснодарского края. Available: http://www.kubanoms.ru/doc_ktfoms.html

³ ThermoFisher Scientific. DNA Damage Competitive ELISA Kit. Available: <https://www.thermofisher.com/elisa/product/DNA-Damage-Competitive>

Далее добавляли 50 мкл конъюгата мышинных антител IgG, аналогично инкубировали и промывали. Вводили 50 мкл тетраметилбензидинового субстрата (хромоген) и после мгновенной окраски смесь инкубировали 15 мин в темноте, завершая реакцию добавлением стоп-раствора. Оптическую плотность проб измеряли при длине волны 450 нм на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). В каждом опыте проводили не менее трех повторов, определяя среднее значение данного показателя.

Результаты обрабатывали в программе (ПО StatPlus). Так как изучаемым выборкам количественных значений присуща средняя степень асимметрии (0,2 и –0,3) достоверность различий между ними оценивали, используя непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни для малых выборок. При сравнении долей применяли критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа распространенности БЭ в популяции жителей Краснодарского края нами был взят

показатель первичной обращаемости больных с данной патологией. По данному показателю за 2010–2018 гг. в крае зарегистрировано 53 больных, что составляет 0,96 случаев на 100 000 населения. Из них лиц мужского пола — 31 человек (58,5%), женского — 22 человека (41,5%).

На рис. 1 приведены показатели распространенности БЭ в 17 регионах Краснодарского края, в которых выявлены больные БЭ. Наибольших значений этот показатель достигает в Курганинском (7,9 случая заболевания на 100 000 населения), Динском (4,9 случая на 100 000 населения) и Ейском районах (4,5 случая на 100 000 населения) (рис. 1).

Наименьшие показатели распространенности в Брюховецком (0,5 случая на 100 000 населения), Темрюкском (0,8 случая на 100 000 населения) и Армавирском (0,96 случая на 100 000 населения) районах. В остальных регионах показатель распространенности колеблется от 1,0:100 000 в Гулькевичском до 1,9:100 000 в Апшеронском районах.

При оценке возрастных особенностей выяснилось, что средний возраст больных составляет —

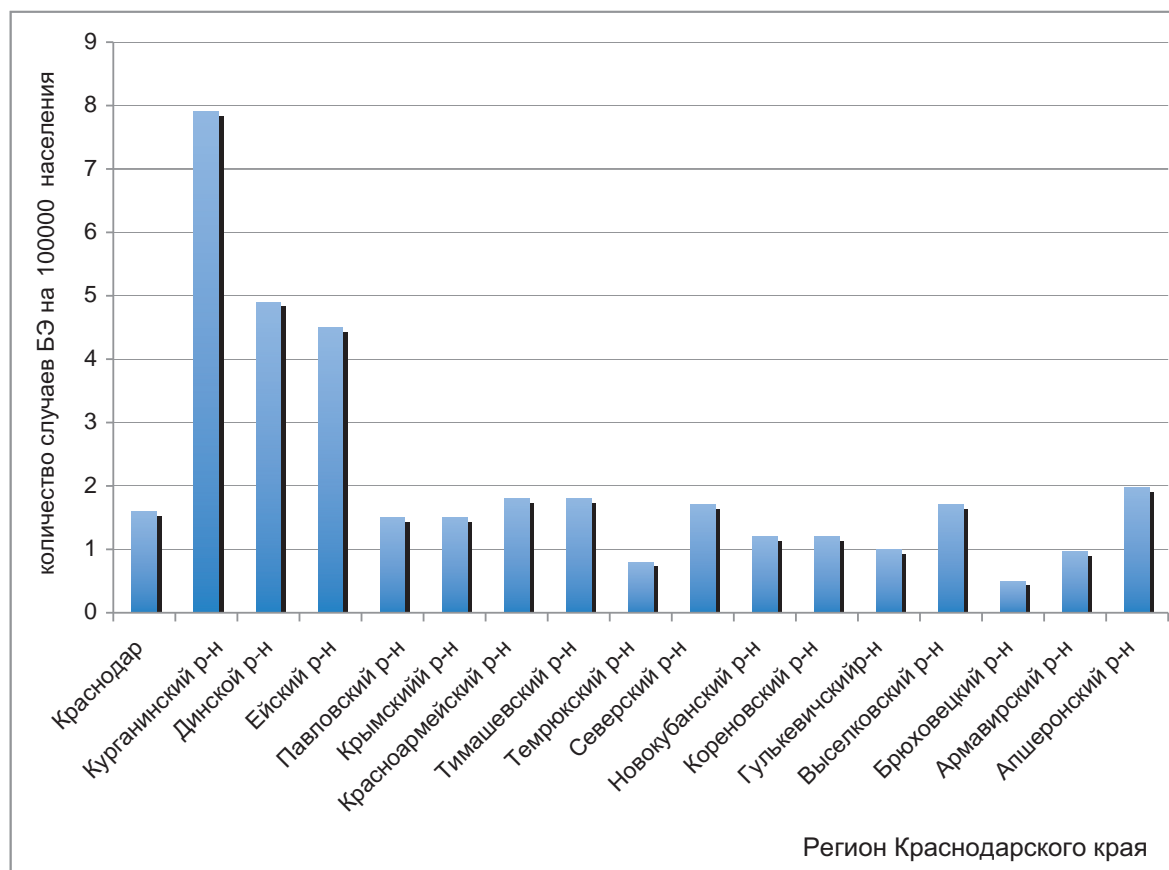


Рис. 1. Распространенность БЭ в регионах Краснодарского края — количество случаев БЭ на 100 000 населения соответствующего региона.

Fig. 1. EB prevalence in regions of Krasnodar Krai, no. cases per 100,000 population.

23,9±2,9 года (где минимум и максимум составили от 6 месяцев до 81 года, а медиана равна $Me = 19$). Возраст от нескольких месяцев до 10 лет имеют 17 человек (32,1%), 13 человек (24,5%) находятся в возрастной группе 11–20 лет (рис. 2). Возрастную группу от 21 до 30 лет составили 10 человек (18,9%), в остальных группах — по 2–3 человека (4–6%). На долю больных в возрасте до 30 лет приходится 75,5%, а на долю больных в возрасте от 31 до 81 года в три раза меньше — 24,5% (по критерию хи-квадрат $p < 0,01$).

Согласно кодам международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): Q 81.0 — простая форма, Q 81.1 — летальная, Q 81.2 — дистрофическая, Q 81.8 — другие формы, Q 81.9 — неуточненная форма. В Краснодарском крае на долю простой формы БЭ приходится 54,7% (29 больных) по отношению к общему числу больных. Летальная форма диагностирована у 13,2% (7 случаев), дистрофическая — у 5,7% больных (3 случая) (рис 3).

Для выявления степени и характера повреждения ДНК, рассматривали показатель концентрации 8-охоГ в сыворотке крови. Исследуемый параметр в контрольной группе варьирует от 3,1 до 11,0 нг/мл, в среднем составляя $7,7 \pm 1,3$ нг/мл, $Me = 7,5$ (рис. 4). В группе больных БЭ уровень содержания 8-охоГ изменяется от 10,0 до 22,2 нг/мл и в среднем составляет $14,8 \pm 1,9$ нг/мл, $Me=14,5$. Это в 1,9 раза выше, чем в контроле ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым шагом, необходимым для понимания полиморфизма кубанской популяции по БЭ является изучение эпидемиологических особенностей данного заболевания. Это не только позволяет выявить преобладающие в различных регионах формы заболевания, территории, где оно встречается наиболее часто, группы населения, подверженные большему риску, но закладывает основу для составления краевого регистра данной патологии.

Выявленная распространенность 0,96 случая на 100000 населения соответствует средним показателям по России. Гендерные отличия отсутствуют, т.е. лица мужского и женского пола болеют одинаково часто.

Анализ возрастных особенностей свидетельствует, что в структуре исследуемой выборки болезнь в основном распространена среди населения до 30 лет. Наличие больных с дистрофической формой БЭ в возрасте 81 года, скорее всего, связаны с неточной диагностикой, т.к. средний возраст больных с дистрофической и летальной формой БЭ составляет 1–3 года [2].

В исследуемой популяции БЭ представлен несколькими фенотипическими и генотипическими формами: простая, летальная, дистрофическая. Из них преобладающей является простая форма БЭ. Обращает на себя внимание, что у 26,4%

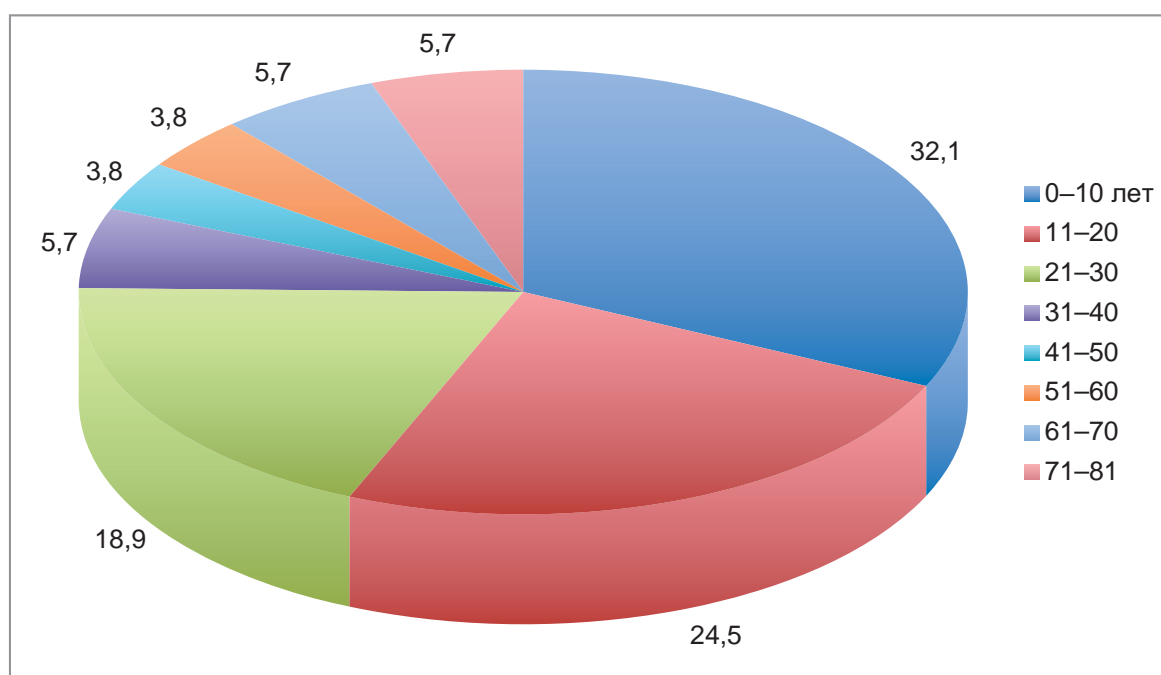


Рис. 2. Доля больных БЭ (%) в различных возрастных группах.
Fig. 2. Age structure of EB, %.

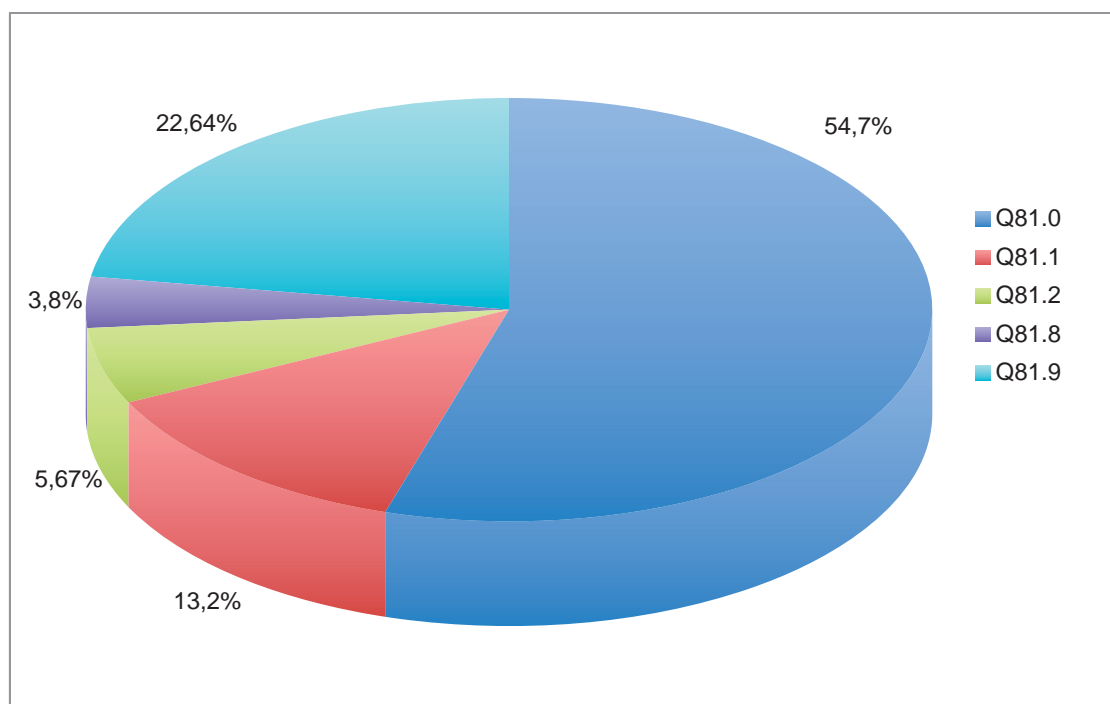


Рис. 3. Доля различных форм БЭ в популяции Краснодарского края.
Fig. 3. EB type structure in Krasnodar Krai.

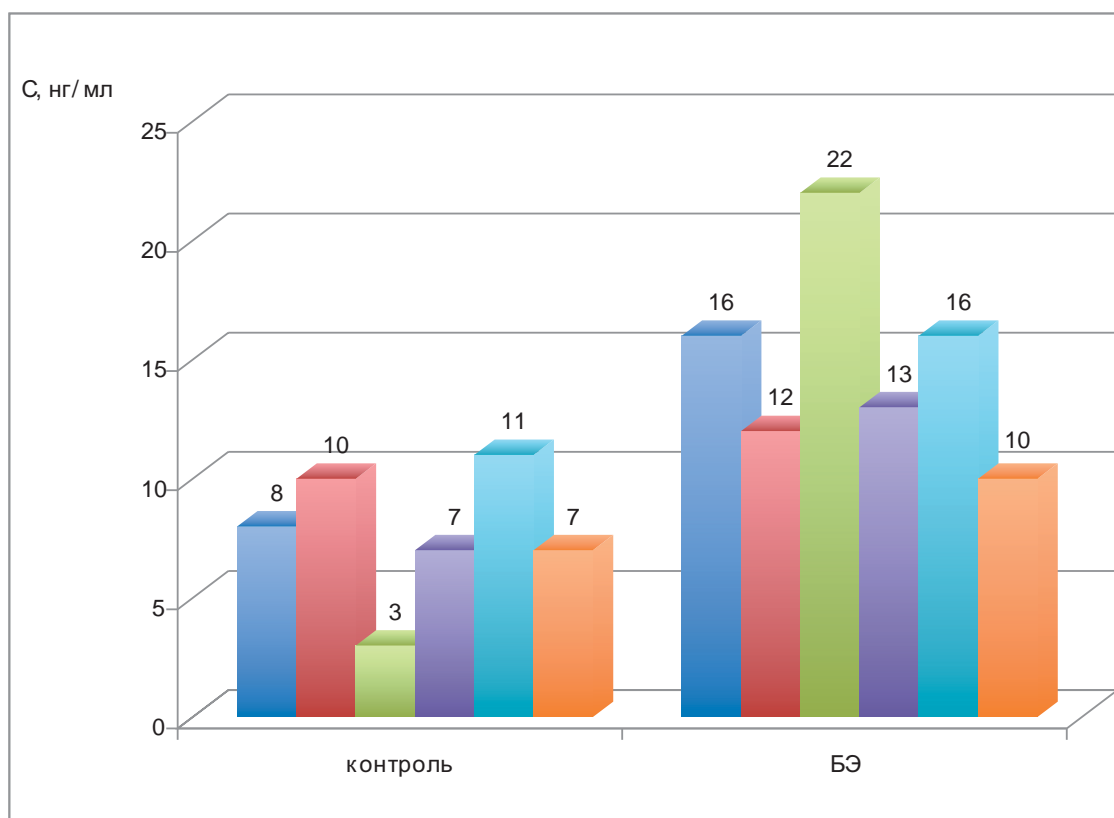


Рис. 4. Содержание 8-охоG (C) в сыворотке крови здоровых (контроль) и больных БЭ при $p < 0,01$ по критерию Манна—Уитни.
Fig. 4. Serum 8-oxoG content in norm and EB (ng/mL, Mann—Whitney $p < 0.01$).

(14 случаев) диагноз выставляется как Q 81.8 и Q 81.9, т.е. не включает конкретную форму заболевания, то есть остается не полным. Это говорит о том, что субъективные, визуальные методы диагностики БЭ не достаточно эффективны. Затрудняет диагностику заболевания большое разнообразие мутаций, выраженный полиморфизм их фенотипического проявления. Молекулярно-генетический анализ (секвенирование или генотипирование) позволяет подтвердить диагноз и определить форму заболевания, но он не всегда является доступным для всех пациентов. Совершенствование методов диагностики БЭ на сегодняшний день остается крайне актуальным. Полученные результаты согласуются с описанием московской популяции, где болеют в основном дети и преобладающей формой является простой БЭ [16].

Достоверное увеличение концентрации 8-охоG в сыворотке больных БЭ свидетельствует о значительной степени нарушения структуры молекулы ДНК. Так как большая часть 8-охоG образуется в результате воздействия активных форм кислорода, наблюдаемая в данном случае дестабилизация генома может рассматриваться как результат оксидативного генотоксического стресса.

Окислительный стресс и связанное с ним повреждение ДНК, являются неизбежным следствием эндогенных окислительных процессов, которые могут быть усилены клеточными реакциями на воздействие окружающей среды.

Наиболее опасно образование 8-охоG в регуляторных областях ДНК. Несмотря на уязвимость гуанина к окислению, гены позвоночных в основном встроены в GC-геномные области и более 72% промоторов генов человека принадлежат к классу с высоким содержанием GC [17]. В промоторной зоне 8-охоG служит эпигенетической меткой и в комплексе с 8-оксо-ДНК гликозилазой 1, обеспечивает начало репарации. Сбой в этой системе приводит к нарушению сборки транскрипционного аппарата, запускающего экспрессию редокс-регулируемых генов.

Известно, что окислительный стресс и повреждение ДНК связаны с влиянием на длину и целостность теломер. Использование теломеразой 8-охоG во время их удлинения останавливает этот процесс, вызывая дисфункцию цитогенетического аппарата клетки [18].

Основным биологическим эффектом модифицированных азотистых оснований являются их премутагенные свойства. Окисленный гуанин способен комплементарно соединяться не толь-

ко с цитозином, но и с аденином, образуя стабильную неканоническую (Хугстиновскую) пару охoG-A. В следующем цикле репликации возникает мутация по типу трансверсии G/C→T/A. Выработанная в организме система защиты, призвана восстановить подобные повреждения. Однако имеющее место при БЭ накопление 8-охоG, могло привести к появлению и таких мутаций, которые способны ослабить процессы эксцизионной репарации, не позволяя обеспечить восстановление нарушенной структуры ДНК и приводя к дальнейшему накоплению сывороточного 8-охоG.

Как видно, механизмы генотоксического эффекта 8-охоG достаточно многообразны и затрагивают различные метаболические пути. Нарушение координации этих путей является этиологической связью между окислением гуанина и патофизиологическими процессами, которые происходят при БЭ.

Таким образом, накопление основного продукта окисленной ДНК позволяет сделать вывод не только о том, что в геноме произошли серьезные структурные нарушения, но и о том, что течение БЭ сопровождается оксидативным стрессом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе ретроспективного исследования рассмотрены эпидемиологические особенности БЭ среди населения Краснодарского края. В целом распространенность БЭ в популяции Краснодарского края соответствует средним показателям по России. Определены территории, где заболевание встречается наиболее часто, группы населения, подверженные большему риску, преобладающие формы изучаемой нозологии. Показано, что для более четверти больных кубанской популяции диагноз не включает форму заболевания, т.е. остается не полным.

Повышение уровня сывороточного 8-охоG, является доказательством того, что при БЭ происходит нарушение структуры ДНК, причиной которого является оксидативный стресс. Выявленный характер повреждения генома может внести определенный вклад в дальнейшее понимание этиологии данного заболевания.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено Этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 28 от 29 апреля 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Protocol No. 28 of 29 April, 2014.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках выполнения проекта МФИ-20.1/119.

FINANCING SOURCE

The study was supported by the Kuban Science Foundation (project No. MFI-20.1 / 119).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Чикин В.В., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; 93(4): 28-37. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-28-37
2. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015; 8: 275-284. DOI: 10.2147/CCID.S54681
3. Uitto J., Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A., Riedl R., Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(5): 1010-1016. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.016
4. Kiritsi D., Garcia M., Brander R., Has C., Meijer R., Jose Escámez M., Kohlhase J., van den Akker P.C., Scheffer H., Jonkman M.F., Del Rio M., Bruckner-Tuderman L., Pasmooij A.M.G. Mechanisms of natural gene therapy in dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(8): 2097-2104. DOI: 10.1038/jid.2014.118
5. Kühl T., Mezger M., Hausser I., Guey L.T., Handgrettinger R., Bruckner-Tuderman L., Nyström A. Collagen VII Half-Life at the Dermal-Epidermal Junction Zone: Implications for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(6): 1116-1123. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.002
6. Bruckner-Tuderman L., Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone — the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2014; 33: 29-34. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.07.007
7. Cutlar L., Greiser U., Wang W. Gene therapy: pursuing restoration of dermal adhesion in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp. Dermatol.* 2014; 23(1): 1-6. DOI: 10.1111/exd.12246
8. Marinkovich M.P., Tang J.Y. Gene therapy for epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139(6): 1221-1226. DOI: 10.1016/j.jid.2018.11.036
9. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 91(3): 21-30. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-21-30
10. Tabur S., Aksoy E.N., Korkmaz H., Ozkaya M., Aksoy N., Akarsu E. Investigation of the role of 8-OHdG and oxidative stress in papillary thyroid carcinoma. *Tumour. Biol.* 2015; 36(4): 2667-2674. DOI: 10.1007/s13277-014-2889-6
11. Ba X., Aguilera-Aguirre L., Rashid Q.T., Bacsı A., Radak Z., Sur S., Hosoki K., Hegde M.L., Boldogh I. The role of 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 in inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(9):16975-16997. DOI: 10.3390/ijms150916975
12. Полунина Е.А. Сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков и активность супероксиддисмутазы как маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 122-130. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-122-130
13. Лукина М.В., Кузнецова А.А., Кузнецов Н.А., Федорова О.С. Кинетический анализ узнавания поврежденных нуклеотидов мутантными формами 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы hOGG1. *Биоорганическая химия*. 2017; 43(1): 4-17. DOI: 10.7868/S0132342317010055
14. Попов А.В., Юдкина А.В., Воробьев Ю.Н., Жарков Д.О. Каталитически компетентные конформации активного центра 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека. *Биохимия*. 2020; 85(2): 225-238. DOI: 10.31857/S0320972520020062
15. Stoddard S., Riggleman A., Carpenter A., Baranova A. The detection of 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine in circulating cell-free DNA: a step towards longitudinal monitoring of health. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1241: 125-138. DOI: 10.1007/978-3-030-41283-8_8
16. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Поршина О.В., Часова Г.К. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16(6): 83-89. DOI: 10.17116/klinderma201716683-89
17. Ba X., Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox. Biol.* 2018; 14: 669-678. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.008
18. Fouquerel E., Lormand J., Bose A., Lee H.T., Kim G.S., Li J., Sobol R.W., Freudenthal B.D., Myong S., Opresko P.L. Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016; 23(12): 1092-1100. DOI: 10.1038/nsmb.3319

REFERENCES

1. Kubanov A.A., Karamova A.E., Al'banova V.I., Chikin V.V., Monchakovskaya E.S. Congenital epidermolysis bullosa: peculiarities of epidermis regeneration and methods of treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017; 93(4): 28-37. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-28-37
2. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015; 8: 275-284. DOI: 10.2147/CCID.S54681
3. Uitto J., Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A., Riedl R., Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(5): 1010-1016. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.016
4. Kiritsi D., Garcia M., Brander R., Has C., Meijer R., Jose Escámez M., Kohlhasse J., van den Akker P.C., Scheffer H., Jonkman M.F., Del Rio M., Bruckner-Tuderman L., Pasmooij A.M.G. Mechanisms of natural gene therapy in dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(8): 2097-2104. DOI: 10.1038/jid.2014.118
5. Kühl T., Mezger M., Hausser I., Guey L.T., Handgrettinger R., Bruckner-Tuderman L., Nyström A. Collagen VII Half-Life at the Dermal-Epidermal Junction Zone: Implications for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(6): 1116-1123. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.002
6. Bruckner-Tuderman L., Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone — the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2014; 33: 29-34. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.07.007
7. Cutlar L., Greiser U., Wang W. Gene therapy: pursuing restoration of dermal adhesion in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp. Dermatol.* 2014; 23(1): 1-6. DOI: 10.1111/exd.12246
8. Marinkovich M.P., Tang J.Y. Gene therapy for epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139(6): 1221-1226. DOI: 10.1016/j.jid.2018.11.036
9. Kubanov A.A., Albanova V.I., Karamova A.E., Chikin V.V., Melekhina L.Y., Bogdanova Y.V. Prevalence of hereditary epidermolysis bullosa in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015; 91(3): 21-30. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-21-30
10. Tabur S., Aksoy E.N., Korkmaz H., Ozkaya M., Aksoy N., Akarsu E. Investigation of the role of 8-OHdG and oxidative stress in papillary thyroid carcinoma. *Tumour. Biol.* 2015; 36(4): 2667-2674. DOI: 10.1007/s13277-014-2889-6
11. Ba X., Aguilera-Aguirre L., Rashid Q.T., Bacsı A., Radak Z., Sur S., Hosoki K., Hegde M.L., Boldogh I. The role of 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 in inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(9): 16975-16997. DOI: 10.3390/ijms150916975
12. Polunina E.A. Serum level of advanced oxidation protein products and the activity of superoxide dismutase as the markers of oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(1): 122-130. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-122-130
13. Lukina M.V., Kuznetsova A.A., Kuznetsov N.A., Fedorova O.S. The kinetic analysis of recognition of the damaged nucleotides by mutant forms of the 8-oxoguanine DNA glycosylase hOGG1. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2017; 43(1). DOI: 10.7868/S0132342317010055
14. Popov A.V., Yudkina A.V., Vorobjev Y.N., Zharkov D.O. Catalytically competent conformation of the active site of human 8-oxoguanine-DNA-glycosylase. *Biochemistry (Moscow)*. 2020; 85(2): 192-204. DOI: 10.1134/S0006297920020066
15. Stoddard S., Riggelman A., Carpenter A., Baranova A. The detection of 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine in circulating cell-free DNA: a step towards longitudinal monitoring of health. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1241: 125-138. DOI: 10.1007/978-3-030-41283-8_8
16. Potekae N.N., Zhukova O.V., Porshina O.V., Chasova G.K. Clinical and epidemiological features of the congenital epidermolysis bullosa in Moscow. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017; 16(6): 83-89. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/klinderma201716683-89
17. Ba X., Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox. Biol.* 2018; 14: 669-678. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.008
18. Fouquerel E., Lormand J., Bose A., Lee H.T., Kim G.S., Li J., Sobol R.W., Freudenthal B.D., Myong S., Opresko P.L. Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016; 23(12): 1092-1100. DOI: 10.1038/nsmb.3319

ВКЛАД АВТОРОВ

Павлюченко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Гусарук Л.Р.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных и других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Текуцкая Е.Е.

Разработка концепции — формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Рубцова И.Т.

Разработка концепции — формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материала для анализа.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Pavlyuchenko I.I.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Gusaruk L.R.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Tekutskaya E.E.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Rubtsova I.T.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — sample provision for analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павлюченко Иван Иванович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

Гусарук Любовь Рамазановна* — кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Контактная информация: Гусарук Любовь Рамазановна; тел.: +7(903)411-04-74; e-mail: gusaruk@yandex.ru;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Текуцкая Елена Евгеньевна — кандидат химических наук; доцент кафедры радиофизики и нанотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

Рубцова Ирина Темировна — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3262-6158>

Ivan I. Pavlyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Biology with training in medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

Lyubov R. Gusaruk* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Biology with training in medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Contact information: Lyubov R. Gusaruk; tel.: +7(903)411-04-74; e-mail: gusaruk@yandex.ru;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Elena E. Tekutskaya — Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Chair of Radiophysics and Nanotechnology, Kuban State University.

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

Irina T. Rubtsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3262-6158>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author