

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN

-----***-----

NGUYỄN THỊ HIỀN

**NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA MỘT SỐ DUNG
MÔI HỮU CƠ ĐẾN CYTOCHROM P450 Ở NGƯỜI
LAO ĐỘNG CÓ TIẾP XÚC NGHỀ NGHIỆP**

Chuyên ngành: Hóa sinh học

Mã số: 9420101.16

DỰ THẢO LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

Hà Nội - 2020

Công trình được hoàn thành tại:

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội
Viện Khoa học An toàn và Vệ sinh lao động

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Bùi Phương Thuận
2. PGS.TS Nguyễn Quang Huy

Phản biện:

Phản biện:

Phản biện:

Luận án sẽ được bảo vệ trước ... chấm luận án

tiến sĩ họp tại

vào hồi giờ ngày tháng năm 20...

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam

- Trung tâm Thông tin - Thư viện, Đại học Quốc gia Hà Nội

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Dung môi hữu cơ là hỗn hợp hóa học phức tạp có chứa nhiều loại hydrocarbon kích thước nhỏ, bay hơi vào môi trường không khí tạo thành các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi (Volatile organic compounds VOCs). VOCs nói chung, một số chất như benzen, toluen, ethylbenzen, xylen (nhóm BTEX) nói riêng với đặc điểm về khả năng hòa tan và độ bay hơi cao, được sử dụng trong sản xuất nhựa tổng hợp, sản xuất sơn, keo dán. Đặc biệt, đối với ngành sản xuất sơn việc sử dụng dung môi hữu cơ nhóm BTEX là rất phổ biến. Nhóm chất này có thể gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe của người lao động như giảm sức nghe, gây bệnh điếc nghề nghiệp, giảm chức năng hô hấp, một số bệnh về da,... Đặc biệt benzen, toluen là những chất có thể gây ung thư.

Mặc dù benzen đã được hạn chế sử dụng và thay thế bằng nhóm toluen, ethylbenzen, xylen (TEX) có độ độc thấp hơn trong các ngành công nghiệp có sử dụng dung môi hữu cơ nói chung. Đặc biệt đối với ngành sản xuất sơn trong nguồn nguyên liệu chính của ngành là nhóm TEX vẫn còn một lượng benzen nhất định. Chính vì thế người lao động trong ngành sơn vẫn thường xuyên phải tiếp xúc nhóm BTEX. Những chất này khi thâm nhiễm vào cơ thể gây ảnh hưởng đến biểu hiện của gen mã hóa cho cytochrome P450 2E1 là gen *CYP2E1*. Gen *CYP2E1* mã hoá cho enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa của VOCs, styren, vinyl chloride monomer và nhiều chất độc khác bao gồm cả các tiền chất gây ung thư. Mối liên quan giữa phơi nhiễm BTEX trong môi trường và mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* là hướng nghiên cứu đang được quan tâm. Mức độ biểu hiện mRNA

của gen *CYP2E1* ở người lao động làm việc trong môi trường có VOCs được coi là chỉ dấu sinh học mới để giám sát người lao động có tiếp xúc với dung môi hữu cơ.

Nhiễm độc benzen và các đồng đẳng của benzen (nhóm BTEX) đã được Việt Nam công nhận là bệnh nghề nghiệp. Giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc với 1 trong 4 dung môi trên đã được xác định, nhưng mỗi chỉ số giám sát sinh học chỉ được sử dụng cho từng dung môi riêng rẽ, trong khi đó người lao động khi tiếp xúc với dung môi hữu cơ thường là một nhóm chất. Ở Việt Nam, số lượng người lao động thường xuyên phải tiếp xúc với BTEX các ngành như da giày, điện tử, in là khá cao, đặc biệt cao trong ngành sản xuất sơn, tuy nhiên việc nghiên cứu chỉ số giám sát sinh học cho người lao động tiếp xúc với nhóm chất như BTEX chưa được quan tâm. Nghiên cứu về ảnh hưởng của dung môi hữu cơ đến người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp đã có nhưng chưa nhiều, chưa sâu, đa phần các nghiên cứu chỉ dừng lại ở việc khảo sát như: nồng độ ô nhiễm, hiện trạng sức khỏe của công nhân. Để nghiên cứu sâu hơn về ảnh hưởng của dung môi hữu cơ nói chung và ảnh hưởng của BTEX nói riêng đến người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp, đặc biệt mong muốn tìm ra chỉ số giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc với BTEX chúng tôi thực hiện nghiên cứu : **“Nghiên cứu ảnh hưởng của một số dung môi hữu cơ đến Cytochrom P450 ở người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp”**.

2. Mục tiêu của luận án

- Xác định được mức độ thâm nhiễm của một số dung môi hữu cơ ở người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp.
- Xác định được ảnh hưởng của một số loại dung môi hữu cơ lên biểu hiện gen cytochrom P450.

3. Nội dung nghiên cứu luận án

- Xác định mức độ thâm nhiễm một số dung môi hữu cơ (benzen, toluen, ethylbenzen, xylen và styren) ở người lao động trong cơ sở nghiên cứu:
 - + Xác định nồng độ benzen, toluen, ethylbenzen, xylen và styren trong môi trường lao động của đối tượng nghiên cứu.
 - + Xác định nồng độ axit t,t muconic (TTMA), O-cresol, methylhipuric (mHA), axit mandelic (MA) và axit phenylglyoxylic (PGA) trong nước tiểu. TTMA, O – cresol, MA+PGA và mHA lần lượt là sản phẩm chuyển hóa của benzen, toluen, ethylbenzen và xylen.
 - + Xác định nồng độ của các dung môi nghiên cứu trong máu, nước tiểu của đối tượng nghiên cứu.
- Đánh giá ảnh hưởng của các dung môi nghiên cứu đến biểu hiện của gen *CYP2E1* qua mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*.
- Xác định sự biến đổi của gen *CYP2E1*: Xác định một số dạng biến đổi nucleotit trên đoạn promoter của gen *CYP2E1*.

4. Những đóng góp mới của luận án

Luận án là công trình nghiên cứu đánh giá đồng thời mức độ tiếp xúc, thâm nhiễm của một nhóm chất BTEX ở công nhân có tiếp xúc nghề nghiệp với dung môi hữu cơ tại Việt Nam.

Luận án là công trình nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của nhóm BTEX đến biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* và biến đổi trên đoạn promoter của gen *CYP2E1* ở người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp tại Việt Nam.

5. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án

Luận án đã đánh giá thực trạng tiếp xúc, thâm nhiễm của người lao động trong một số cơ sở sản xuất sơn với nhóm chất BTEX. Kết quả nghiên cứu của luận án làm cơ sở dữ liệu cho Bộ Y tế đưa ra

quy định đầy đủ về các chỉ số giám sát môi trường, giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp với nhóm chất này.

Luận án đã phát hiện ảnh hưởng của nhóm BTEX làm tăng biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*, hàm lượng mRNA của gen *CYP2E1* có tương quan tuyến tính với tổng giá trị tiếp xúc của nhóm BTEX. Kết quả nghiên cứu của luận án làm cơ sở khoa học cho việc đề xuất sử dụng chỉ số mRNA của gen *CYP2E1* làm chỉ số giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc đồng thời với nhóm chất BTEX.

6. Địa điểm thực hiện luận án

Khoa Sinh học trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia Hà Nội; Trung tâm Sức khỏe Nghề nghiệp, Trạm quan trắc môi trường Lao động Viện khoa học An toàn và Vệ sinh lao động.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. KHÁI NIỆM DUNG MÔI HỮU CƠ, TÍNH CHẤT CỦA BTEX

Dung môi hữu cơ là một nhóm các chất hóa học, khác nhau về cấu trúc nhưng có chung các đặc tính quan trọng như tồn tại ở dạng lỏng và dễ bay hơi ở nhiệt độ thường, có thể gây độc đối với hệ thần kinh trung ương nếu tiếp xúc thời gian dài, trong môi trường công nghiệp với nồng độ cao.

Hiện nay, dung môi hữu cơ được sử dụng rất nhiều trong các ngành công nghiệp đặc biệt là công nghiệp sơn, da giày... một số dung môi như toluen (T), ethylbenzen (E), xylen (X) là những chất phổ biến. Bên cạnh đó, benzen (B) là dung môi đã bị cấm sử dụng trong công nghiệp, tuy nhiên rất khó để có thể loại trừ hoàn toàn benzen vì trong thành phần của toluen, ethylbenzen hoặc xylen thường chứa một lượng benzen nhất định. Do vậy làm việc trong các ngành công nghiệp có sử dụng VOCs người lao động thường chịu ảnh hưởng đồng thời của

nhiều chất đặc biệt là nhóm benzen, toluen, ethylbenzen và xylen (BTEX).

1.2. GIÁM SÁT SINH HỌC

Hiện nay, một số nước như Anh, Pháp, Thụy Sĩ, Hàn Quốc... đã sử dụng chỉ số axit t,t-muconic (TTMA), O-cresol, axit mandelic (MA) + axit phenylglyoxylic (PGA), làm chỉ tiêu giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc với benzen, O-cresol, methylhippuric (mHA) lần lượt là chỉ số giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc với B, T, E, X.

1.3. ẢNH HƯỞNG CỦA DUNG MÔI HỮU CƠ ĐẾN SỨC KHỎE CON NGƯỜI

Dung môi hữu cơ nói chung và nhóm (BTEX) nói riêng gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe con người khi tiếp xúc với môi trường có nồng độ vượt ngưỡng cho phép. Đối với nhóm BTEX, nhiều nghiên cứu đã chứng minh, nó có thể gây ảnh hưởng đến DNA ngay cả khi tiếp xúc ở nồng độ thấp. Khi tiếp xúc với BTEX có thể gây bệnh về thần kinh, thiếu máu, biến đổi DNA ung thư... BTEX xâm nhập vào cơ thể được chuyển hóa bởi hệ thống enzym CYP450 trong đó có vai trò đặc biệt quan trọng của enzym CYP2E1.

Gen *CYP2E1* (Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1) nằm trên nhiễm sắc thể số 10 (hình 1.1), tại vị trí 10q/26.3, dài 14776 bp, bao gồm 9 exon, 8 intron và một hộp TATA điển hình...

CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

- **Người lao động:** Gồm nhóm tiếp xúc (73 người) và nhóm không tiếp xúc (đối chứng 45 người) làm việc tại cơ sở sản xuất tại 3 công ty trên địa bàn Hà Nội và 1 công ty may tại Hải Dương.

- **Thời gian nghiên cứu:** từ 1/2016 đến 12/2018

2.2. HÓA CHẤT, THIẾT BỊ

Hóa chất phân tích BTEX trong môi trường, trong máu, trong nước tiểu và sản phẩm chuyển hóa của BTEX trong nước tiểu là hóa chất của hãng Sigma – Mỹ sử dụng cho phân tích lượng vết.

Hóa chất sử dụng cho các kỹ thuật sinh học phân tử của hãng Thermo Fisher Scientific.

Thiết bị nghiên cứu chính

Hệ thống máy sắc ký GC/FID/MS, HPLC, LC/MS của Agilent Mỹ

Máy phân tích công thức máu Sysmex 1000i của Nhật Bản

Máy PCR (GeneAmp® PCR System 9700, Mỹ);

Máy Realtime PCR (StepOne™ Real-Time PCR, Mỹ),

Máy vortex, tủ lạnh sâu -80 °C, -20 °C, máy điện di, máy soi gel và chụp ảnh gel tự động, máy ly tâm lạnh, lò vi sóng...

2.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG

*** Phương pháp phân tích nồng độ BTEX, S trong môi trường làm việc của đối tượng nghiên cứu**

- Phương pháp phân tích: Sắc ký khí 1501:2003 - NIOSH

*** Lấy mẫu, bảo quản mẫu**

Mẫu máu và nước tiểu để phân tích BTEX và sản phẩm chuyển hóa của BTEX trong nước tiểu được thực hiện theo hướng dẫn của ACGIH. Mẫu máu để phân tích DNA và biểu hiện gen được thực hiện theo hướng dẫn trong bộ kit của hãng Thermo Fisher Scientific – Mỹ.

*** Phương pháp phân tích nồng độ BTEX, S trong máu, nước tiểu của đối tượng nghiên cứu**

2.3.4.1. Phương pháp phân tích BTEX và S trong máu:

8007:2013 của NIOSH.

2.3.4.2. Phương pháp phân tích BTEX và S trong nước tiểu:

theo phương pháp của Janasik và cộng sự.

2.3.4.3. *Phương pháp phân tích sản phẩm chuyển hóa của BTEX trong nước tiểu*

2.3.4.4. *Phương pháp phân tích công thức máu*

2.3.4.5. *Phương pháp tách chiết DNA tổng số*

2.3.4.6. *Phương pháp khuếch đại gen bằng phương pháp PCR*

2.3.4.7. *Phương pháp tinh sạch sản phẩm PCR và giải trình tự*

2.3.4.8. *Phương pháp tách chiết ARN tổng số*

2.3.4.9. *Phương pháp tổng hợp cDNA*

2.3.4.10. *Phương pháp xác định hàm lượng mRNA bằng kỹ thuật Realtime PCR*

2.3.4.11. *Phân tích thống kê sinh học*

2.4. TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ

Tiêu chuẩn đánh giá nồng độ benzen, toluen, ethylbenzen, xylen và styren trong môi trường theo tiêu chuẩn 3733/2002 “Quyết định về việc ban hành 21 tiêu chuẩn vệ sinh lao động, 5 nguyên tắc và 07 thông số vệ sinh lao động” được Bộ Y tế ban hành và tiêu chuẩn của ACGIH (Mỹ).

2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu được thông báo đầy đủ các nội dung, mục đích nghiên cứu.
- Trong quá trình nghiên cứu đối tượng được đảm bảo an toàn tuyệt đối.
- Đối tượng nghiên cứu tự nguyện tham gia và có thể từ chối bất cứ lúc nào trong quá trình nghiên cứu.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH NỒNG ĐỘ BTEX VÀ STYREN

Phân tích nồng độ BTEX trong môi trường lao động của các đối tượng nhóm tiếp xúc, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Nồng độ benzen trung bình (TB) của 73 đối tượng nghiên cứu là $1,49 \pm 1,54 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 - 6,12 \text{ mg/m}^3$), từ khoảng giá trị này cho thấy tuy cùng làm trong một cơ sở nhưng có người tiếp xúc với benzen ở nồng độ thấp $0,1 \text{ mg/m}^3$, cũng có người tiếp xúc với benzen ở nồng độ cao $6,12 \text{ mg/m}^3$, có 3/73 (4,11%) đối tượng có nồng độ benzen cao hơn tiêu chuẩn cho phép (TCCP) của Việt Nam ($\geq 5 \text{ (mg/m}^3)$). Tuy nhiên so với TCCP của ACGIH (Mỹ) thì có đến 22/73 (30,14%) đối tượng tiếp xúc với benzen cao hơn TCCP. Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị cho phép về nồng độ của benzen trong môi trường sản xuất ở Việt Nam hiện cao hơn ở Mỹ hơn 3 lần. Phân tích việc tiếp xúc với benzen theo vị trí làm việc cho thấy người lao động làm việc tại vị trí pha chế có nồng độ benzen TB là $2,28 \text{ mg/m}^3$, cao hơn nồng độ benzen TB của người người động làm việc tại vị trí kiểm tra đóng gói ($0,64 \text{ mg/m}^3$) rất nhiều. Nhóm công nhân làm việc tại vị trí pha chế có 20/41 (tương ứng 48,78%) số đối tượng tiếp xúc với benzen vượt TCCP. Nhóm kiểm tra, đóng gói chỉ có 2/32 đối tượng (tương ứng 6,25%) tiếp xúc với benzen vượt tiêu cho phép.

Nồng độ toluen TB của 73 đối tượng nghiên cứu là $62,41 \pm 43,01 \text{ mg/m}^3$ ($2,24 - 150,98 \text{ mg/m}^3$), với khoảng giá trị cũng cho thấy tuy cùng làm trong một cơ sở nhưng có người tiếp xúc với toluen ở nồng độ thấp $2,24 \text{ (mg/m}^3)$, cũng có người tiếp xúc với toluen ở nồng độ cao $150,98 \text{ (mg/m}^3)$. Đánh giá việc tiếp xúc với toluen ở từng cá nhân, kết quả cho thấy có 17/73 (23,28%) đối tượng có nồng độ toluen cao hơn TCCP của Việt Nam ($\geq 100 \text{ mg/m}^3$). Tuy nhiên so với TCCP của ACGIH (Mỹ) thì số đối tượng tiếp xúc với toluen vượt TCCP cao hơn nhiều 37/73 (50,68%). Phân tích nồng độ toluen theo vị trí làm việc cho thấy nhóm pha chế có số đối tượng tiếp xúc với toluen nồng độ

TB là 88,91 mg/m³ cao hơn nhiều so với nhóm kiểm tra đóng gói (30,59 mg/m³). Số đối tượng có nồng độ toluen trong mẫu cá nhân vượt TCCP ở nhóm pha chế (34 người) cũng cao hơn nhóm kiểm tra, đóng gói (3 người), khoảng giá trị nồng độ toluen thu được ở vị trí nhóm pha chế 10-150,98(mg/m³), rộng hơn khoảng giá trị nồng độ toluen thu được ở vị trí nhóm kiểm tra, đóng gói 6,25-78,25 (mg/m³).

Phân tích nồng độ ethylbenzen trong môi trường lao động của nhóm tiếp xúc cho thấy nồng độ ethylbenzen TB là 71,47±56,33 mg/m³ (1,59 - 194,12 mg/m³). Giá trị TB nhỏ hơn giá trị cho phép, tuy nhiên kết quả khoảng giá trị cho thấy có người tiếp xúc với ethylbenzen ở nồng độ rất cao (194,12 mg/m³, gấp 2,59 lần tiêu chuẩn). Đánh giá đối với từng cá nhân trong nghiên cứu có 22/73 (31,14%) đối tượng tiếp xúc với ethylbenzen cao hơn TCCP.

Kết quả phân tích mức độ tiếp xúc với ethylbenzen của nhóm tiếp xúc theo vị trí làm việc chúng tôi nhận thấy nhóm pha chế có số đối tượng tiếp xúc với ethylbenzen vượt TCCP của ACGIH 16/41 đối tượng (39,02%), cao hơn nhiều so với số đối tượng vượt TCCP của nhóm kiểm tra đóng gói 6/32 đối tượng (18,75%).

Đánh giá việc người lao động với dung môi xylen, kết quả cho thấy người lao động tiếp xúc với xylen ở TCCP đối với tiêu chuẩn của ACGIH, nhưng theo TCCP của Việt Nam thì có 9,56% đối tượng nhóm tiếp xúc vượt TCCP (<100 mg/m³). Công nhân làm việc tại vị trí pha chế có số lượng đối tượng tiếp xúc TCCP 14,63%, cao hơn số công nhân làm việc tại vị trí kiểm tra, đóng gói – tại vị trí này có 3,12% (1 đối tượng) vượt TCCP. Kết quả này cũng cho thấy nồng độ xylen công nhân nhóm pha chế tiếp xúc cao hơn nhóm kiểm tra đóng gói.

Trong nhóm BTEX có 4 dung môi thì chỉ có xylen là dung môi có nồng độ nằm trong TCCP theo tiêu chuẩn của ACGIH ở tất cả các vị trí, còn lại 3 dung môi (B,T,E) có nồng độ vượt TCCP ở một số vị trí làm việc của người lao động.

3.1.6. Giới hạn nồng độ tiếp xúc với BTEX của nhóm tiếp xúc

Do người lao động đồng thời tiếp xúc với nhóm BTEX nên khi đánh giá mức độ tiếp xúc của người lao động chỉ dựa trên nồng độ của từng chất riêng lẻ chưa phản ánh được thực chất tiếp xúc của người lao động. Chúng tôi đã đánh giá thông qua giới hạn nồng độ tiếp xúc của cả nhóm BTEX và kết quả thu được ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Giới hạn nồng độ tiếp xúc với BTEX của nhóm tiếp xúc

Các giá trị		Nồng độ tiếp xúc với BTEX	Vị trí pha chế	Vị trí kiểm tra, đóng gói	P
Trung bình		2,66	3,71	1,30	> 0,05
SD		1,47	1,34	0,55	
Trung vị		2,48	3,49	1,19	> 0,05
Khoảng giá trị thu được		0,59 - 6,30	1,71 - 6,30	0,59 - 2,57	
Số mẫu (n)		73	41	32	
TCCP của Việt Nam – chưa quy định	n	0	0		
	%	0	0	> 0,05	
Số mẫu vượt TCCP của ACGIH - Mỹ \geq 1 [19]	n	60	41	19	
	%	82,19	100	59,38	

Chú thích; TX: Tiếp xúc; SD: Độ lệch chuẩn; TCCP: tiêu chuẩn cho phép

Kết quả bảng 3.6 cho thấy có 60/73 (82,19%) đối tượng có giá trị giới hạn nồng độ tiếp xúc với BTEX cao hơn TCCP (> 1 là tiêu

chuẩn của ACGIH) và 82,19% cần có biện pháp bảo vệ để phòng tránh bệnh nghề nghiệp.

Phân tích giới hạn nồng độ tiếp xúc với BTEX ở nhóm pha chế và nhóm kiểm tra đóng gói, nhận thấy rằng kết quả thu được tương tự như mức độ tiếp xúc của nhóm tiếp xúc với từng dung môi B, T, E, X (bảng 3.1 đến bảng 3.6) – nhóm pha chế luôn cao hơn nhóm kiểm tra, đóng gói. Nhóm pha chế có 41/41 (100%) đối tượng nghiên cứu có giới hạn nồng độ tiếp xúc vượt TCCP, cao hơn nhóm kiểm tra, đóng gói có 19/32 đối tượng (59,38%). Nhóm pha chế có người lao động mà giá trị giới hạn nồng độ tiếp xúc cao (6,3) cao gấp 2,5 lần giá trị giới hạn nồng độ tiếp xúc của đối tượng cao nhất của nhóm kiểm tra, đóng gói.

3.2. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là những người lao động có tuổi nghề từ 3 năm trở lên vì với khoảng thời gian này đảm bảo thời gian tiếp xúc tối thiểu cho việc đánh giá ảnh hưởng của DMHC lên các đối tượng nghiên cứu. Bên cạnh đó tuổi đời, tuổi nghề, giới tính luôn là yếu tố có thể chịu ảnh hưởng khác nhau dưới tác động của các chất hóa học nói chung, nhóm BTEX nói riêng, do vậy chúng tôi đánh giá về đặc điểm tuổi đời, tuổi nghề, giới tính của đối tượng trong nghiên cứu. Phân tích đặc điểm về tuổi đời, tuổi nghề, giới tính của đối tượng nghiên cứu cho thấy tuổi đời, tuổi nghề và tỉ lệ giới tính của nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc là tương đương nhau. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tuổi đời TB cũng như tuổi nghề TB của 2 nhóm. Nhóm tiếp xúc có tuổi nghề TB là $20 \pm 8,68$ (năm) gần tương đương với tuổi nghề TB của nhóm không tiếp xúc $18,22 \pm 5,48$ (năm). Tuổi

đời TB của mỗi nhóm đều xấp xỉ 42 tuổi. Sự tương đồng giữa nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc về tuổi đời và tuổi nghề đảm bảo tính khách quan cho việc đánh giá kết quả nghiên cứu.

3.3. NỒNG ĐỘ BTEX TRONG MÁU VÀ NƯỚC TIỂU CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.3.1. Nồng độ BTEX trong máu của đối tượng nghiên cứu

Khi đối tượng nghiên cứu tiếp xúc với BTEX, những dung môi này sẽ thấm nhiễm vào cơ thể theo con đường qua da và đặc biệt là theo đường hô hấp. Chỉ sau 2 tiếng tiếp xúc, nồng độ BTEX đã xuất hiện trong máu và nước tiểu. Chúng tôi phân tích nồng độ BTEX trong máu của đối tượng nghiên cứu thì thu được kết quả cho thấy khi tiếp xúc với BTEX thì các chất này xâm nhập hay thấm nhiễm vào cơ thể cả nhóm BTEX đều xuất hiện trong máu của đối tượng nghiên cứu.

Nồng độ benzen TB trong máu của các đối tượng là 5,30 $\mu\text{g/L}$, cao hơn TCCP của Việt Nam (5 $\mu\text{g/L}$), với khoảng giá trị thu được là 0,21 - 25,26 ($\mu\text{g/L}$), có 24/73 (32,88%) đối tượng có nồng độ benzen trong máu cao hơn TCCP.

Nồng độ toluen TB trong máu thu được là 18,32 $\mu\text{g/L}$, thấp hơn TCCP ($\geq 20 \mu\text{g/L}$) với khoảng giá trị thu được là 1,06 - 61,22 $\mu\text{g/L}$ và Việt Nam cũng như nhiều nước sử dụng chỉ số nồng độ toluen trong máu làm chỉ số giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc với toluen. Đánh giá theo nồng độ toluen trong máu cho thấy có 26/73 (35,62%) đối tượng có nồng độ toluen trong máu cao hơn TCCP.

Nồng độ xylen TB trong máu thu được là 3,5 ($\mu\text{g/L}$) với khoảng giá trị từ 0,15 đến 18,12 ($\mu\text{g/L}$). Việt Nam cũng như các nước trên thế giới không sử dụng nồng độ xylen trong máu làm chỉ số giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp, vì nó

không có mối tương quan với nồng độ xylen trong môi trường lao động. Kết quả thu được cho thấy khi người lao động tiếp xúc với xylen dù ở nồng độ cho phép thì xylen vẫn xâm nhập vào cơ thể.

Đối với ethylbenzen, vì nồng độ ethylbenzen trong máu không có mối tương quan với nồng độ ethylbenzen trong môi trường lao động nên không được sử dụng làm chỉ số giám sát cho người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp. Kết quả nghiên cứu cho thấy khi người lao động tiếp xúc với ethylbenzen thì ethylbenzen xâm nhập vào cơ thể (nồng độ ethylbenzen trong máu TB là 7,96 ($\mu\text{g/L}$), với khoảng giá trị thu được 0,23 - 30,25 $\mu\text{g/L}$).

3.3.2. Nồng độ benzen, toluen, ethylbenzen và xylen trong nước tiểu của đối tượng nghiên cứu

Phân tích nồng độ BTEX trong nước tiểu của đối tượng nghiên cứu chúng tôi thu được kết quả như sau:

Trong nhóm BTEX được xét nghiệm trong nước tiểu hiện nay chỉ có chỉ số toluen niệu được nhiều nước trên thế giới sử dụng làm chỉ số giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc với toluen. Bảng 3.10 cho thấy có 20/73 (27,4 %) người có nồng độ toluen niệu cao hơn TCCP, với giá trị TB là 19,09 $\mu\text{g/L}$, khoảng giá trị thu được từ 0,78 - 42,31 $\mu\text{g/L}$.

Đối với các dung môi B, E, X không sử dụng làm chỉ số giám sát sinh học trong nước tiểu. Tuy nhiên với kết quả thu được cho thấy BTEX đã xâm nhập vào cơ thể phần lớn được chuyển hóa nhưng còn một phần nhỏ không được chuyển hoá đã đào thải nguyên dạng qua nước tiểu.

3.4. KẾT QUẢ PHÂN TÍCH SẢN PHẨM CHUYỂN HÓA CỦA BTEX

Chúng tôi phân tích các sản phẩm chuyển hóa TTMA, O-cresol, mHA và tổng MA+PGA, kết quả thu được nồng độ cụ thể của từng chất trên từng đối tượng được trình bày từ bảng 3.11 đến 3.14.

Bảng 3.2. Kết quả phân tích sản phẩm chuyển hóa của BTEX trong nước tiểu

Các giá trị Dung môi hữu cơ	Chỉ số giám sát sinh học mg/g cre	Số mẫu phân tích	Số mẫu không phát hiện	Số mẫu vượt TCCP của Việt Nam*		Số mẫu vượt TCCP của ACGIH - Mỹ **	
				Số mẫu	%	Số mẫu	%
Benzen	TTMA	73	0	0	0	23	31,5
Toluen	O-cresol	73	0	31	42,46	31	42,46
Xylen	mHA	73	0	0	0	0	0
Ethylbenzen	MA +PGA	73	0	-	-	22	30,14

Chú thích; * Tiêu chuẩn cho phép nồng độ TTMA, O-cresol, mHA, của Việt Nam lần lượt $\leq 500; 0,3; 1500$; mg/g creatinin

** Tiêu chuẩn cho phép nồng độ TTMA, o-cresol, mHA, (MA+PGA) của ACGIH lần lượt $\leq 0,5; 0,3; 1500; 150$ mg/g creatinin;

Kết quả phân tích sản phẩm chuyển hóa của nhóm BTEX ở đối tượng nghiên cứu (bảng 3.15) thể hiện tình trạng thâm nhiễm vượt TCCP của BTEX trong cơ thể người lao động tại cơ sở sản xuất sơn. Nếu theo TCCP của Việt Nam số người vượt TCCP chỉ thể hiện ở nồng độ O-cresol, tức là căn cứ vào chỉ số giám sát sinh học của Việt Nam trong số đối tượng nghiên cứu chỉ có 31/73 (42,46%) vượt TCCP về O - cresol, các chỉ số khác nằm trong TCCP hoặc không được quy định. Tuy nhiên theo TCCP của ACGIH số đối tượng có nồng độ chỉ số giám sát sinh học cao hơn nhiều: 31,5% đối với chỉ số giám sát sinh học TTMA, 42,46% đối với chỉ số giám sát sinh học O-cresol, 30,14% đối với chỉ số giám sát sinh học ethylbenzen.

3.5. ẢNH HƯỞNG CỦA BENZEN, TOLUEN, ETHYLBENZEN VÀ XYLEN ĐẾN BIỂU HIỆN mRNA CỦA GEN CYP2E1

Kết quả phân tích sự biểu hiện của gen *CYP2E1* bằng Realtime PCR giữa hai nhóm tiếp xúc và không tiếp xúc được đánh giá mức độ biểu hiện theo các chỉ số: ct, ΔCt , $2^{-\Delta Ct}$. Chỉ số $2^{-\Delta Ct}$ biểu thị tỷ lệ biểu hiện của gen *CYP2E1* của mẫu tiếp xúc so với không tiếp xúc. Kết quả được trình bày ở trong bảng 3.17.

Bảng 3.17. Kết quả phân tích biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*

Nhóm	n	Khoảng giá trị ($2^{-\Delta Ct}$)	Trung vị	Khoảng tin cậy CI 95%	P
Nhóm tiếp xúc	73	0,6 - 160,9	4,5	3,58 - 5,90	< 0,001
Nhóm không tiếp xúc	45	0,11 - 1,64	0,43	0,35 - 0,54	
Mức độ biểu hiện của nhóm tiếp xúc (TX) so với nhóm không tiếp xúc (KTX)			10,47		

Từ kết quả bảng 3.17 nhận thấy số liệu về mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* thông qua giá trị $2^{-\Delta Ct}$ không phân bố theo phân phối chuẩn (giá trị TB của $2^{-\Delta Ct}$ là 19,00; trung vị là 4,5 và độ dốc 2,86), do vậy chúng tôi đã lựa chọn việc phân tích số liệu theo phương pháp phi tham số, để đánh giá mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*. Kết quả cho thấy nhóm tiếp xúc có giá trị trung vị là 4,5; giá trị CI 95% từ 3,58 - 5,9, nhóm không tiếp xúc có giá trị trung vị là 0,43; giá trị CI 95% trong khoảng 0,35 - 0,54 (bảng 3.17) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$). Kết quả thu được thể hiện nhóm tiếp xúc có mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* cao hơn 10,47 lần so với nhóm không tiếp xúc.

3.5.2. Mức độ biểu hiện mRNA của gen CYP2E1 chia theo tuổi đời, tuổi nghề của các đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu có tuổi đời từ 20 đến 60, nằm trong độ tuổi lao động, xác định mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* chia theo tuổi đời của các đối tượng nghiên cứu thành các nhóm có khoảng cách cách nhau 10 tuổi. Kết quả cho thấy mức độ biểu hiện của *CYP2E1* giữa 4 nhóm tuổi đời khác nhau của nhóm tiếp xúc không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi đời của các đối tượng không ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện mRNA của *CYP2E1*. Phân tích mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* chia theo các nhóm tuổi đời nhóm không tiếp xúc, kết quả cho thấy mức độ biểu hiện của *CYP2E1* giữa 4 nhóm tuổi đời khác nhau của nhóm không tiếp xúc cũng không có sự khác biệt ($P > 0,05$).

Từ kết quả phân tích biểu hiện mRNA ở các nhóm tiếp xúc, không tiếp xúc, trong phạm vi nghiên cứu này chúng tôi có nhận định tuổi đời không ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*.

Tương tự như cách phân tích biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* theo tuổi đời chúng tôi đã phân tích biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* theo tuổi nghề kết quả cũng cho thấy trong phạm vi nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện ảnh hưởng của tuổi nghề - thời gian tiếp xúc đến biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*. Tức là cho dù thời gian tiếp xúc dài hay ngắn, tuổi đời cao hay thấp khi tiếp xúc với benzen, toluen, ethylbenzen và xylen đều làm tăng mức độ biểu hiện của *CYP2E1*.

3.6. MỐI TƯƠNG QUAN CỦA NỒNG ĐỘ BTEX TRONG MÔI TRƯỜNG VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ SINH HỌC TRONG CƠ THỂ

Kết quả phân tích về nồng độ BTEX trong môi trường, nồng độ BTEX trong máu, trong nước tiểu và sản phẩm chuyển hóa của BTEX trong nước tiểu cho thấy chưa có giám sát sinh học nào đáp ứng được

yêu cầu đánh giá cho việc người lao động đồng thời tiếp xúc với đồng thời chất nhóm BTEX, mà chỉ có giám sát cho từng chất riêng lẻ.

Ngoài việc đánh giá ảnh hưởng của nhóm BTEX đến mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* luận án mong muốn tìm ra một chỉ số giám sát sinh học cho người lao động đồng thời tiếp xúc với nhóm chất BTEX. Chúng tôi phân tích tìm mối tương quan của nồng độ BTEX trong môi trường với nồng độ BTEX trong máu, nước tiểu, sản phẩm chuyển hóa của BTEX và mức độ biểu hiện mRNA của *CYP2E1*. Bên cạnh đó phân tích mối tương quan giữa nồng độ giới hạn tiếp xúc của BTEX và mức độ biểu hiện mRNA của *CYP2E1* chia theo vị trí việc làm của nhóm tiếp xúc kết quả cho thấy nồng độ giới hạn tiếp xúc của BTEX có tương quan chặt chẽ với mức độ biểu hiện mRNA của *CYP2E1* (hệ số tương quan $R = 0,87$). Bên cạnh đó giá trị nồng độ giới hạn tiếp xúc của BTEX không tương quan với các sản phẩm chuyển hóa của từng chất riêng lẻ (các hệ số tương quan rất thấp như $R = -0,05$ – đối với nồng độ mHA; $R = 0,06$ với nồng độ MA + PGA). Hệ số tương quan giữa nồng độ TTMA niệu với giới hạn tiếp xúc của BTEX ($R = 0,73$) tương đối cao, tuy nhiên vẫn không chặt chẽ bằng mối tương quan giữa giá trị giới hạn tiếp xúc của BTEX với mức độ biểu hiện mRNA của *CYP2E1*.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số mRNA của gen *CYP2E1* có thể là chỉ số phù hợp, dùng cho giám sát sinh học, đối với người lao động có tiếp xúc với nhiều dung môi hữu cơ nói chung, cụ thể là nhóm BTEX nói riêng. Tuy nhiên, mức độ biểu hiện mRNA của *CYP2E1* ($2^{-\Delta Ct}$) là bao nhiêu sẽ đưa ra cảnh báo để bảo vệ người lao động thì cần có những nghiên cứu tiếp theo với phạm vi lớn hơn - số mẫu lớn hơn và số lần lặp lại trên đối tượng nhiều hơn.

3.7. XÁC ĐỊNH SỰ BIẾN ĐỔI CỦA GENCYP2E1

Sau khi tách và tinh sạch đoạn DNA mẫu được giải trình tự, phân tích đa hình. Kết quả trình bày ở bảng 3.36.

Bảng 3.36. Tần số các đa hình, tần số các alen trong quần thể nghiên cứu

TT	Vị trí SNP	Kiểu gen/Alen	Nhóm tiếp xúc (n/%)	Nhóm không tiếp xúc (n/%)	Giá trị P
1	3739 G>C	GG	53 (72,6)	29 (64,4)	
		GC	16 (21,9)	15 (33,3)	0,21
		CC	4 (5,5)	1 (2,3)	0,48
		G	83,6%	81%	0,63
		C	16,4%	19%	
2	3620 C>T	CC	72 (98,6)	45 (100)	0,43
		CT	1 (1,4)	0 (0)	
		TT	0 (0)	0 (0)	
		C	99,3%	100%	0,4
		T	0,7%	0%	
3	3519 T>G	TT	21 (28,8)	13 (28,9)	
		TG	32 (43,8)	23 (51,1)	0,74
		GG	20 (27,4)	9 (20)	0,55
		T	50,1%	54,4%	0,54
		G	49,9%	45,6%	
4	3468 T>A	TT	52 (71,2)	29 (64,4)	
		TA	14 (19,2)	13 (28,9)	0,25
		AA	7 (9,6)	3 (6,7)	0,31
		T	80,8%	78,9%	0,73
		A	19,2%	21,1%	

Điểm đa hình tại vị trí 3739 G> C

SNP của *CYP2E1* tại 3739(G>C) là điểm đa hình ở nucleotide 3739 G được thay bằng C, vị trí này được xác định bằng cách tính từ nucleotide đầu tiên của chuỗi *CYP2E1* với mã (NG_008383.1). Alen G được coi là kiểu dại (dạng gốc), C là biến thể (kiểu biến đổi).

Kết quả ở bảng 3.36 cho thấy giữa nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc sự khác biệt giữa tần số kiểu gen GC (kiểu gen chứa 1 alen biến thể) hoặc kiểu gen CC (kiểu gen đồng hợp chứa 2 alen biến thể) so với kiểu gen đồng hợp GG (dạng gốc) không có ý nghĩa thống kê với P tương ứng là 0,21; 0,48 và đều lớn hơn 0,05. So sánh tần số alen G và C giữa 2 nhóm tiếp xúc và không tiếp xúc cũng cho thấy kết quả tương tự, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,63$).

Điều này cho thấy điểm đa hình tại vị trí 3739 (G> C) G được thay thế bằng T, xuất hiện ở cả 2 nhóm tiếp xúc và không tiếp xúc với tần số cao, không có sự khác biệt. Tức là sự xuất hiện điểm đa hình này không liên quan đến việc đối tượng nghiên cứu có tiếp xúc với dung môi hữu cơ hay không. Tương tự như vậy tại các vị trí đa hình 3620 C > T; 3519 T> G; 3468 T> A chưa phát hiện có liên quan đến tiếp xúc với dung môi hữu cơ.

Mặc dù chưa tìm ra được mối liên hệ giữa 4 đa hình tìm được trên trình tự của đoạn promoter, của gen *CYP2E1* ở đối tượng công nhân làm việc tại công ty sản xuất sơn, bị phơi nhiễm với các dung môi hữu cơ như benzen, toluen, ethylbenzen, xylen ở Việt Nam, nhưng việc phát hiện và phân tích các đa hình trên trình tự promoter của gen *CYP2E1* có ý nghĩa trong nghiên cứu về mức độ biểu hiện gen và sự ảnh hưởng đến sức khỏe của những công nhân làm trong ngành công nghiệp này nhằm đảm bảo và tăng cường sự an toàn nghề nghiệp của người lao động.

3.7.3. Mức độ biểu hiện mRNA của gen CYP2E1 chia theo 4 điểm đa hình

Sau khi phát hiện điểm đa hình 3739 G>C; 3620 C>T; 3519 T>G; 3468 T>A, chúng tôi phân tích để tìm hiểu mức độ biểu hiện gen ở các điểm đa hình này. Kết quả thu được trình bày từ bảng 3.37 đến bảng 3.39.

Bảng 3.39. Kết quả phân tích biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* ở điểm đa hình 3739 G>C ở nhóm tiếp xúc

Kiểu gen SNP 3739 G>C	n	Khoảng giá trị được ($2^{-\Delta C_t}$)	Trung vị	95% CI	P
GG	53	0,6 – 150,12	4,47	3,29 – 7,01	
GC	16	1,16 – 160,19	4,62	3,52 – 26,46	> 0,05
CC	4	3,18 – 18,25	9,52	3,18 – 18,25	> 0,05
Tổng	73				

Phân tích mối liên quan giữa biến đổi gen với biểu hiện gen tại điểm đa hình (SNP) 3739, chúng tôi thu được mức độ biểu hiện mRNA của kiểu gen GG (kiểu gen gốc) với kiểu gen GC (kiểu gen chứa 1 alen biến thể) hoặc giữa kiểu gen GG với kiểu gen CC GC (kiểu gen chứa 2 alen biến thể) chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, ($P > 0,05$). Mặc dù vậy nhưng kết quả thu được cho thấy nhóm đối tượng có kiểu gen CC (chứa 2 alen biến thể) có mức độ biểu hiện cao hơn cả cao gấp hơn 2 lần so với 2 kiểu gen GG và GC.

Kết quả phân tích biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* ở 3 điểm đa hình còn lại 3468 T>A; 3519 T>G; 3260 (C>T) đều cho thấy có sự khác biệt về mức độ biểu hiện mARN của *CYP2E1* giữa các cá thể mang 1 hoặc 2 alen biến thể so với cá thể mang kiểu gen gốc tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê.

3.7.4. Tình trạng thiếu máu do tiếp xúc với dung môi hữu cơ ở đối tượng nghiên cứu.

Đặc trưng tình trạng thiếu máu do ảnh hưởng của nhóm BTEX là sự suy giảm một trong ba dòng tế bào (tế bào hồng cầu, tế bào bạch cầu và tế bào tiểu cầu). Để xác định ảnh hưởng của nhóm BTEX đến tình trạng thiếu máu của đối tượng nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành phân tích đếm số lượng 3 loại tế bào trên.

Khi phân tích theo giới về ảnh hưởng của nhóm BTEX đến thiếu máu – thông qua sự suy giảm từng dòng tế bào máu riêng rẽ, chúng tôi chưa phát hiện ảnh hưởng của nhóm BTEX. Tuy nhiên, khi đánh giá sự suy giảm từng dòng tế bào trên tổng số đối tượng nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với tế bào bạch cầu ($p < 0,05$), nhóm tiếp xúc có nguy cơ suy giảm dòng tế bào bạch cầu cao gấp 8,26 lần so với nhóm không tiếp xúc. Sự suy giảm dòng tế bào tiểu cầu cũng có sự khác biệt giữa nhóm tiếp xúc và nhóm so sánh (có 12/73 đối tượng ở nhóm tiếp xúc bị suy giảm dòng tế bào tiểu cầu, trong khi nhóm không tiếp xúc không có đối tượng nào).

Kết quả trên cho phép chúng tôi nhận định rằng sự suy giảm dòng tế bào bạch cầu, tiểu cầu ở nhóm tiếp xúc là do ảnh hưởng của BTEX, hay nói cách khác tiếp xúc với BTEX gây hiện tượng thiếu máu ở đối tượng nghiên cứu và thể hiện rõ nhất qua sự suy giảm dòng tế bào bạch cầu. Tuy nhiên hiện tượng thiếu máu đều ở mức nhẹ, mức độ suy giảm của các dòng tế bào đều $< 15\%$.

Khi phân tích theo số đối tượng suy giảm một trong 3 dòng tế bào chúng tôi thu được kết quả là có sự khác biệt giữa nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nguy cơ thiếu máu nhóm tiếp xúc cao hơn nhóm không tiếp xúc 4,14 lần.

3.7.5. Mối liên quan giữa các 4 điểm đa hình ở promoter của gen CYP2E1 với tình trạng thiếu máu ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ giảm 1 trong 3 dòng tế bào do tiếp xúc với BTEX là 28,76%. Chúng tôi đã tiến hành phân tích mối liên quan của thiếu máu với 4 điểm đa hình phát hiện được. Kết quả cho thấy tình trạng thiếu máu có liên quan đến sự xuất hiện của các alen biến thể của 3/4 điểm đa hình được phát hiện. Tức là ở 3/4 số điểm đa hình được phát hiện thì những người chứa 1 alen biến thể (dạng dị hợp) hoặc cả 2 alen biến thể (dạng đồng hợp mang 2 alen biến thể) có nguy cơ mắc tình trạng thiếu máu cao hơn người không mang alen biến thể nào. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Cụ thể đối tượng có điểm đa hình 3739 G>C với mã rs3831867 mang kiểu gen GC hoặc CC có nguy cơ thiếu máu cao gấp 10,45 lần so với người không mang alen biến thể nào.

Đối tượng có điểm đa hình 3519 T>G với mã rs8192766 mang kiểu gen TG hoặc GG có nguy cơ thiếu máu cao gấp 12,5 lần so với người không mang alen biến thể nào. Tương tự tại điểm đa hình 3468 T>G với mã rs3813866, cơ thể mang alen biến thể có nguy cơ thiếu máu cao gấp 12,8 lần đối tượng không mang alen biến thể nào.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ BTEX trong môi trường của 3 đơn vị nghiên cứu vượt tiêu chuẩn cho phép 30,14% đối với benzen, 50,68% đối với toluen, 30,14% đối với ethylbenzen và 82,19% đối với giới hạn nồng độ tiếp xúc của nhóm BTEX.

Mức độ thâm nhiễm của các dung môi BTEX vào đối tượng nghiên cứu thông qua các chỉ số giám sát sinh học trong nước tiểu cao hơn giới hạn cho phép: 31,5% đối với axit t,t muconic - sản phẩm của hóa của benzen, 42,46% đối với O-cresol - sản phẩm chuyển hóa của

toluen, 30,14% đối với nồng độ (axit mandelic + axit phenylglyoxylic) sản phẩm chuyển hóa của ethylbenzen. Nồng độ axit methyl hippuric sản phẩm chuyển hóa của xylen nằm trong giới hạn cho phép.

2. Nồng độ của benzen, toluen, ethylbenzen, xylen trong môi trường lao động các cơ sở trong nghiên cứu đã gây ảnh hưởng đối với mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* cao hơn nhóm không tiếp xúc 10,47 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Phát hiện 4 đa hình đơn nucleotide trên trình tự promoter của gen *CYP2E1*: 3739G>C, 3519T>G, 3468T>A, và 3620C>T, chưa phát hiện mối liên hệ của ảnh hưởng của nhóm BTEX đến sự xuất hiện của 4 điểm đa hình. Mức độ biểu hiện gen ở 4 điểm đa hình tương ứng với các kiểu gen chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm tiếp xúc có nguy cơ thiếu máu cao hơn nhóm không tiếp xúc 4,14 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các đối tượng nghiên cứu phát hiện đồng thời mang hai alen biến thể đều bị thiếu máu.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục nghiên cứu đề xuất sử dụng chỉ số mRNA của gen *CYP2E1* làm chỉ số giám sát sinh học cho người lao động có tiếp xúc với nhóm BTEX.

2. Tiếp tục nghiên cứu với quy mô lớn hơn để xác định vai trò của các đa hình đến việc chuyển hóa, đào thải của benzen, toluen, ethylbenzen, và xylen, cũng như ảnh hưởng của benzen, toluen, ethylbenzen, xylen đến các kiểu gen của từng đa hình. Từ đó làm cơ sở cho việc khuyến cáo, bố trí công việc phù hợp cho những đối tượng mang kiểu gen có nguy cơ nhiễm độc với benzen, toluen, xylen, hạn chế bệnh nghề nghiệp.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Nguyễn Thị Hiền**, Nguyễn Quang Huy, Nguyễn Thị Thanh Huyền (2017), “Đánh giá thực trạng tiếp xúc với benzen, toluen ở người lao động trong một số nhà máy sản xuất sơn và giấy da”, *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN, Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, T.33(1S), tr. 200-206.
2. **Nguyễn Thị Hiền**, Đỗ Thị Cẩm Nhung, Nguyễn Phú Hùng, Nguyễn Thị Hồng Vân, Bùi Phương Thuận, Nguyễn Quang Huy (2018), “Đa hình trình tự promoter của gen *CYP2E1* ở đối tượng công nhân ngành sản xuất sơn bị phơi nhiễm với dung môi hữu cơ”, *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN, Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, T.34(4), tr. 89-96.
3. **Nguyễn Thị Hiền**, Đỗ Thị Cẩm Nhung, Nguyễn Phú Hùng, Bùi Phương Thuận, Nguyễn Quang Huy (2019), “Mối liên quan giữa biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* với giới hạn nồng độ tiếp xúc của benzen, toluen, xylen và ethylbenzen ở công nhân sản xuất sơn”, *Tạp chí hoạt động khoa học công nghệ An toàn – Sức khỏe và môi trường lao động*, (1,3&3), tr. 17-23.
4. **Nguyễn Thị Hiền**, Đỗ Thị Cẩm Nhung, Nguyễn Phú Hùng, Bùi Phương Thuận, Nguyễn Quang Huy (2019), “Biểu hiện gen *CYP2E1* ở người lao động trong cơ sở sản xuất sơn có tiếp xúc nghề nghiệp với dung môi hữu cơ”, *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN, Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, T.35(3), tr. 71-79

