

THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Thị Hiền
2. Giới tính: Nữ
3. Ngày sinh: 13/05/1981
4. Nơi sinh: Bắc Giang
5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh: Số 5598/QĐ-ĐHKHTN ngày 31/12/2015 của Hiệu trưởng Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - ĐHQGHN.
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo: Quyết định gia hạn số 4735/QĐ-ĐHKHTN ngày 28/12/2018 của Hiệu trưởng Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - ĐHQGHN.
7. Tên đề tài luận án: ***Nghiên cứu ảnh hưởng của nhóm chất benzen, toluen, ethylbenzen và xylen lên biểu hiện của gen CYP2E1 ở người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp***
8. Chuyên ngành: Hóa sinh học
9. Mã số: 9420101.16
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học:
 Hướng dẫn chính: PGS.TS. Bùi Phương Thuận
 Hướng dẫn phụ: PGS.TS. Nguyễn Quang Huy
11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:
 - Đã xác định được mức độ thâm nhiễm của BTEX ở người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp:
 - + Phát hiện được 82,19% đối tượng nghiên cứu có giới hạn nồng độ tiếp xúc với BTEX vượt tiêu chuẩn cho phép, 65,75% đối tượng có mức độ thâm nhiễm BTEX vượt tiêu chuẩn cho phép thông qua các chỉ số giám sát sinh học.
 - + Phát hiện thực trạng tiếp xúc của đối tượng nghiên cứu với BTEX không tương ứng với các giới hạn cho phép về chỉ số giám sát sinh học hiện nay Việt Nam đang sử dụng.
 - Xác định biểu hiện của gen *CYP2E1* của người lao động có tiếp xúc nghề nghiệp với BTEX:

+ Mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* ở nhóm tiếp xúc với BTEX cao hơn nhóm không tiếp xúc 10,47 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Chưa phát hiện ảnh hưởng của tuổi đời, tuổi nghề đến mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*.

+ Sử dụng mô hình hồi quy logistic cho thấy BTEX là yếu tố ảnh hưởng lên mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* (OR = 6,2; 95% CI: 1,10 - 34,87; $p < 0,05$).

+ Phát hiện nồng độ giới hạn tiếp xúc của BTEX ở đối tượng nghiên cứu có tương quan chặt chẽ với mức độ biểu hiện mRNA của *CYP2E1* (hệ số tương quan $R = 0,87$), thuận tiện cho việc nghiên cứu, đề xuất sử dụng chỉ số mRNA của gen *CYP2E1* làm chỉ số giám sát sinh học cho người lao động đồng thời tiếp xúc với nhóm BTEX.

- Giải trình tự gen và xác định được 4 điểm đa hình trên đoạn promoter của gen *CYP2E1*, 4 điểm đa hình này không ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1* nhưng liên quan đến tình trạng thiếu máu ở nhóm tiếp xúc. Đối tượng mang alen biến thể có nguy cơ thiếu máu cao hơn đối tượng không mang alen biến thể nào từ 10,45 đến 12,8 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tất cả các đối tượng nhóm tiếp xúc mang 2 alen biến thể đều bị thiếu máu.

12. Khả năng ứng dụng thực tiễn:

Luận án đã phát hiện ảnh hưởng của nhóm BTEX làm tăng biểu hiện mRNA của gen *CYP2E1*, mức độ biểu hiện 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.

13. Các hướng nghiên cứu tiếp theo:

- Tiếp tục nghiên cứu để 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.
- Tiếp tục nghiên cứu với số lượng mẫu lớn hơn để xác định vai trò của các đa hình đến việc chuyển hóa, đào thải của BTEX, cũng như ảnh hưởng của BTEX 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 BTEX, dự phòng bệnh nghề nghiệp

14. Các công trình 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.

Ngày 15 tháng 6 năm 2020

Người hướng dẫn luận án

Nghiên cứu sinh

PGS.TS. Nguyễn Quang Huy

Nguyễn Thị Hiền

INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Full name: Nguyen Thi Hien
2. Sex: Female
3. Date of birth: May 13th, 1981
4. Place of birth: Bac Giang
5. Admission decision number: No 5598/QĐ-ĐHKHTN, dated on November 31st, 2015 by Rector of VNU University of Science.
6. Changes in academic process:
Extension decision number 4735 /QĐ-ĐHKHTN, dated on December 28th, 2018 by Rector of VNU University of Science.
7. Official thesis title: *Research the effects of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene groups on the expression of CYP2E1 gene Paint workers occupationally exposed.*
8. Major: Biochemistry
9. Code: 9420101.16
10. Supervisors:
Assoc.Prof.Dr. Bui Phuong Thuan
Assoc.Prof.Dr. Nguyen Quang Huy
11. Summary of the new findings of the thesis
 - **Successfully determining the adsorbent levels of BTEX in workers with occupational exposure.**
 - + There were 82.19% of the studied subjects having the BTEX exposed concentration limit higher than allowed values, and 65.75% of the studied subjects having the biological indices of BTEX absorbent exceeds the allowed limit.
 - + Results showed that the current situation of the BTEX exposure does not correspond the allowed limits on the biological indices are using in Vietnam
 - **Successfully determining the expression of CYP2E1 gene in workers with occupational exposure.**
 - + The mRNA expression level of CYP2E1 in BTEX exposed group was significantly higher (approximate 10.47 times) than that in non-exposed group.

Moreover, the age and the exposure duration did not affect the expression level of *CYP2E1*.

- + Logistic regression model showed that BTEX is the factor affecting the mRNA expression level of *CYP2E1* (OR = 6.2; 95% CI: 1.10 - 34.87; $p < 0.05$).
- + The BTEX exposed concentration limit was strongly correlated with the mRNA expression level of *CYP2E1* (correlation coefficient $R = 0.87$). Thus, the mRNA expression level of *CYP2E1* is proposed as the biomarker for BTEX exposed workers.
- 4 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were determined in the promoter of *CYP2E1* by sequencing. Although 4 SNPs of *CYP2E1* did not affect the expression level of *CYP2E1* mRNA, the relationship between these polymorphisms and anemia diseases is shown. The subjects with allele variants were at risks of anemia higher than subjects without allele variants from 10.45 to 12.8 times, the difference was statistically significant. All of subjects containing two variant alleles are anemic.

12. Practical applicability, if any:

The thesis has found that the effect of BTEX group increases the mRNA expression of *CYP2E1* gene, the level of mRNA expression of *CYP2E1* gene is closely correlated with the total exposure value of the BTEX group. The research results of the thesis serve as a scientific basis for the proposal of using the mRNA index of *CYP2E1* gene as a biological exposure index for workers who have simultaneous exposure to BTEX

13. Further research directions, if any:

- Continuing research to propose the use of mRNA of *CYP2E1* gene as a biological exposure index for workers exposed to BTEX group.
- Continuing research with a larger number of samples to determine the role of polymorphisms on metabolism and excretion of BTEX, as well as the influence of BTEX on the genotypes of each polymorph. From there, it serves as a basis for the recommendation and arrangement of jobs suitable for those who carry genotypes at risk of intoxication with BTEX, prevention of occupational diseases.

14. Thesis-related publications:

1. **Nguyen Thi Hien**, Nguyen Quang Huy, Nguyen Thi Thanh Huyen (2017), “Assessment of Benzene and Toluene Exposure of Workers from some Paint and Shoe Companies”, VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology, **vol.33(1S)**, pp. 200-206.
2. **Nguyen Thi Hien**, Do Thi Cam Nhung, Nguyen Phu Hung, Nguyen Thi Hong Van, Bui Phuong Thuan, Nguyen Quang Huy (2018), “Genetic Polymorphism in Promoter Sequence of *CYP2E1* Gene in Paint Manufacturing Workers Exposed to Volatile Organic Compounds”, VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology, Vol..34(4), tr. 89-96.
3. **Nguyen Thi Hien**, Do Thi Cam Nhung, Nguyen Phu Hung, Bui Phuong Thuan, Nguyen Quang Huy (2019), “The relationship between mRNA expression of CYP2E1 gene and the exposure limits of benzene, toluene, xylene and ethylbenzen in paint workers”, *Safety - Health & Working Environment*, (1,2&3), pp 17-23.
4. **Nguyen Thi Hien**, Do Thi Cam Nhung, Nguyen Phu Hung, Nguyen Thi Hong Van, Bui Phuong Thuan, Nguyen Quang Huy (2019), “Expression of CYP2E1 Gene in Paint Workers Occupationally Exposed to Organic Solvents”, VNU Journal of Science, Natural Sciences and Technology, Vol. 35, No. 3 pp 71-79

Date: June 15th, 2020

Supervisor

PhD Student

Assoc.Prof.Dr. Nguyen Quang Huy

Nguyen Thi Hien