

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНЫ ТРУДА»



**Молекулярно-генетические маркеры различных фенотипов
профессиональной бронхиальной астмы**

Помыканова Ю.С.

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием
«Совершенствование профпатологической помощи в современных условиях»,
посвященной памяти главного врача ГБУ РО «Лечебно-реабилитационный центр №2»,
главного профпатолога министерства здравоохранения Ростовской области, доктора

медицинских наук
ИРИНЫ НИКОЛАЕВНЫ ПИКТУШАНСКОЙ

14-16 сентября 2016 года

Актуальность работы



Тяжесть клинического течения



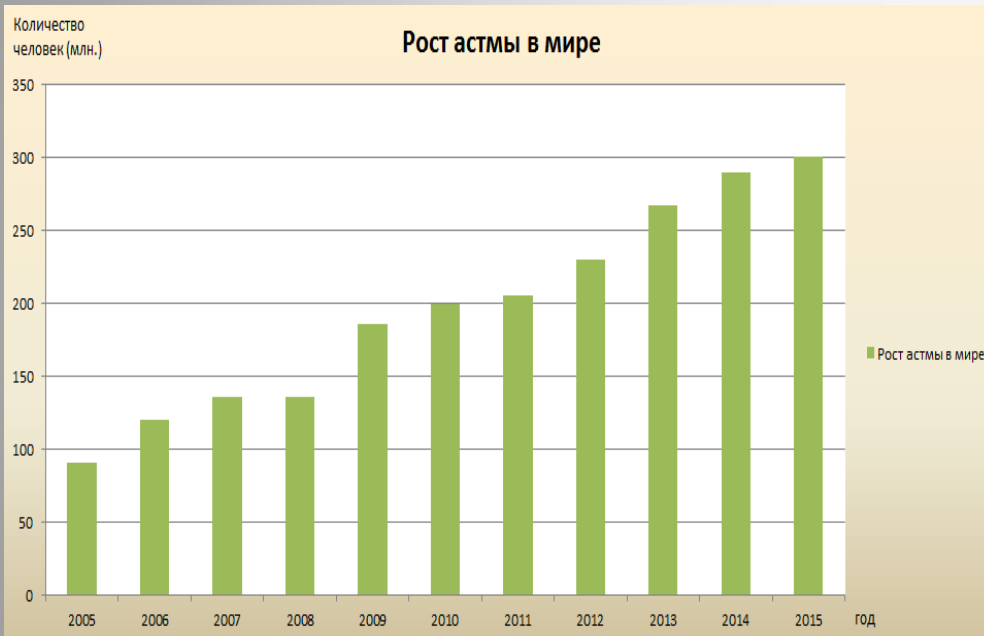
Ограничение трудоспособности



Снижение качества жизни



Частая инвалидизация



Более 300 млн. человек в мире болеют БА
Почти 7 млн. человек имеют БА в России, из них 1 млн. больных с тяжелой формой заболевания

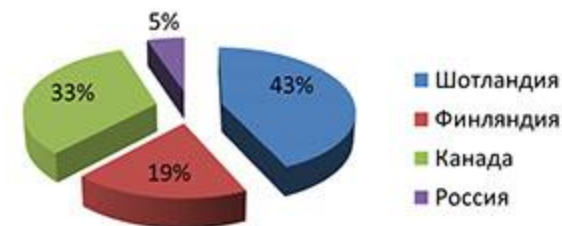
Ежегодно увеличивается в среднем на 7%
Частота симптомов текущей бронхиальной астмы у россиян в 1,5-6 раз выше, чем в европейских странах

В 48% случаев диагноз БА определяется впервые, а у 3 из 5 больных диагноз установлен на поздних стадиях развития болезни

Распространенность БА по регионам



Высокая заболеваемость зафиксирована в районах Прибалтики, северо-западном Черноморском, Приазовском регионах. Следующим регионом по убыванию идет Забайкалье



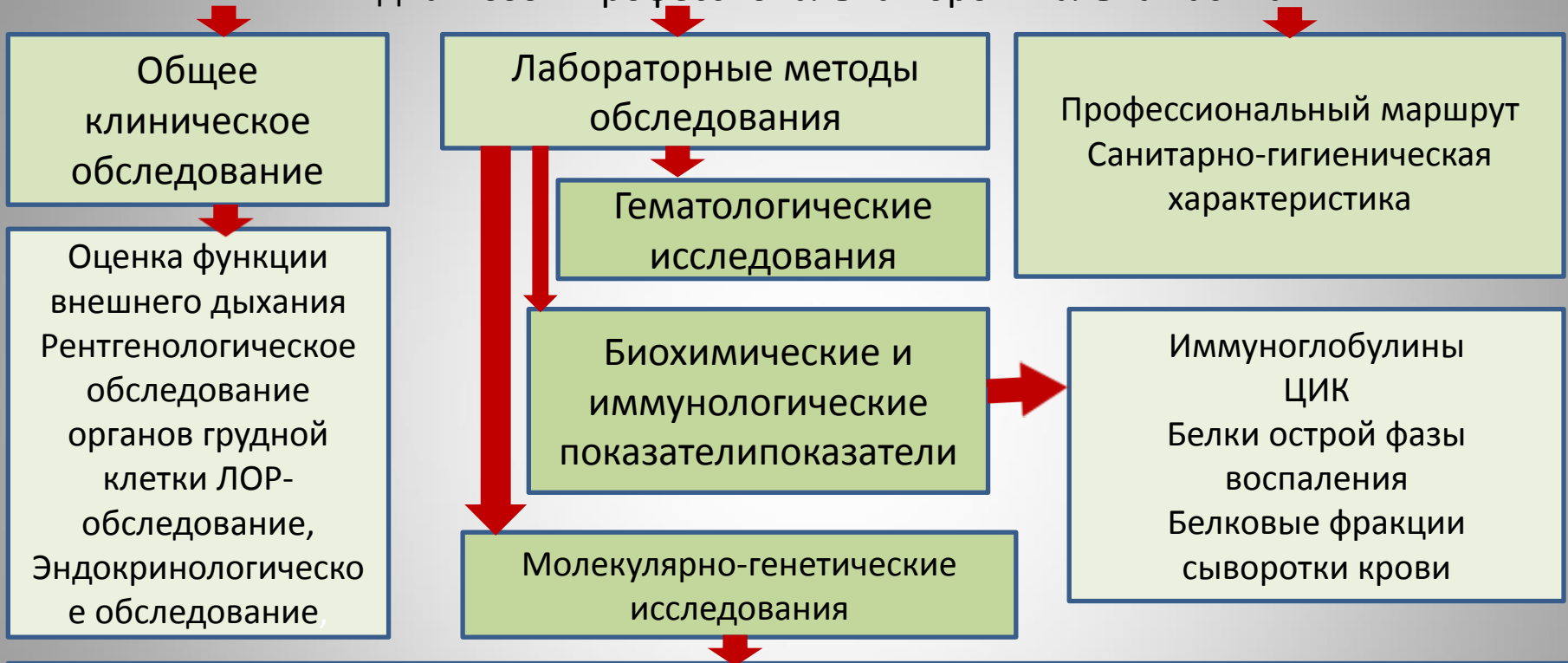
По данным Росстата в РФ 2014 г.

Актуальность работы



Программа исследования:

На базе клиники ФГБНУ «НИИ МТ» проведено обследование 170 пациентов с диагнозом профессиональная бронхиальная астма

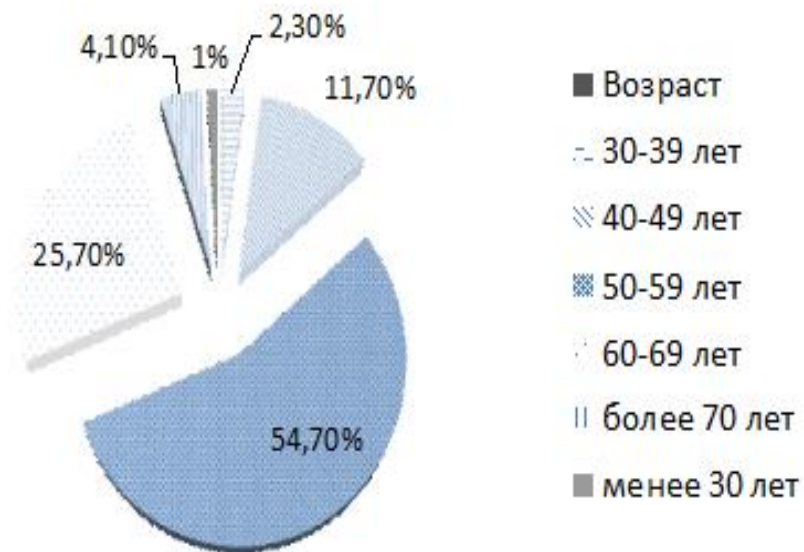


Генетические полиморфизмы генов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α G-308A), интерлейкина-17A (IL-17A G-197A), интерлейкина-4 (IL4 C-589T), интерлейкина-10 (IL10 G-1032A), интерлейкина-10 (IL-10 C-592A), микросомальной эпоксидгидролазы один (EPHX1 Tyr-113His), матриксной металлопротеиназы двенадцать (MMP-12 A-82G) и супероксид дисмутаза (MnSOD, SOD2 T-58C)

Краткая гигиеническая характеристика условий труда и контингентов обследованных групп

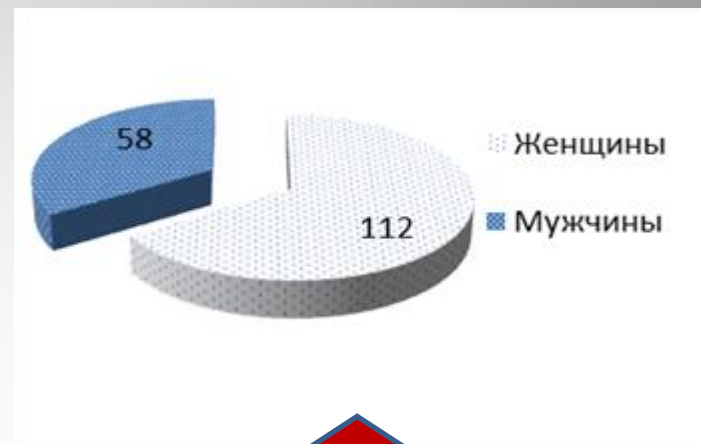


Результаты собственных клинико-лабораторных исследований

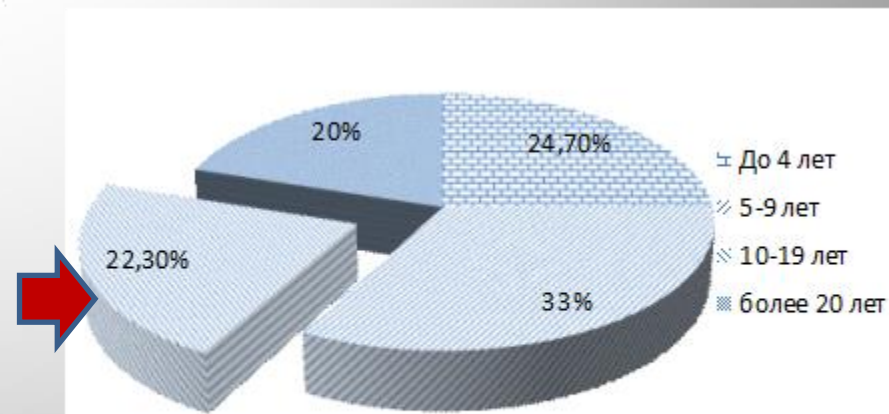


Распределение обследованных лиц по возрасту

Распределение обследованных лиц по времени дебюта заболевания от начала контакта с вредными производственными факторами



Распределение обследованных лиц по полу



КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

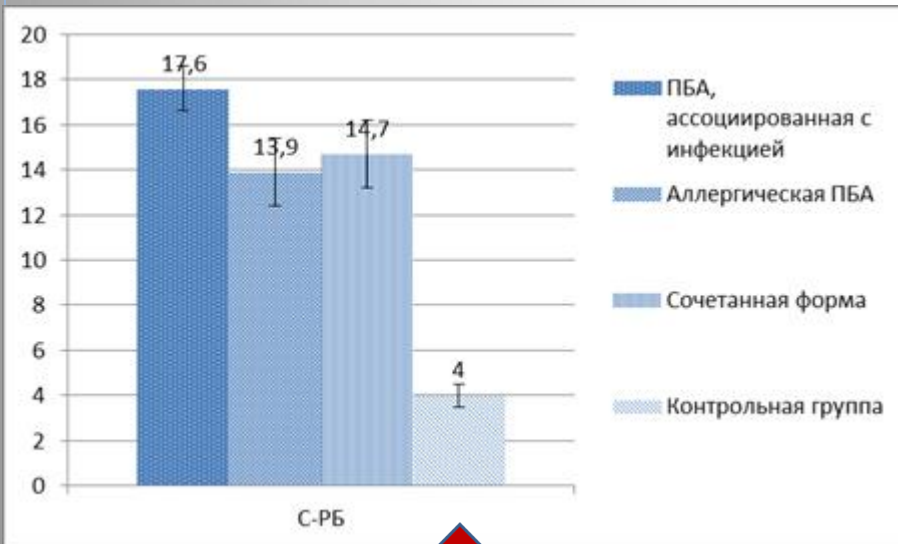
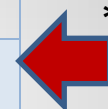
- ➔ **1-я группа** (n=68) – больные с профессиональной бронхиальной астмой, ассоциированной с инфекцией
- ➔ **2-я группа** (n= 57) – больные с аллергической ПБА
- ➔ **3-я группа** (n= 42) – больные с сочетанной формой ПБА
- ➔ **4-ю группу**, взятую в качестве контрольной, составили 40 человек, не имеющих диагноз профессиональная бронхиальная астма и контакта с производственными аллергенами

Результаты биохимических исследований

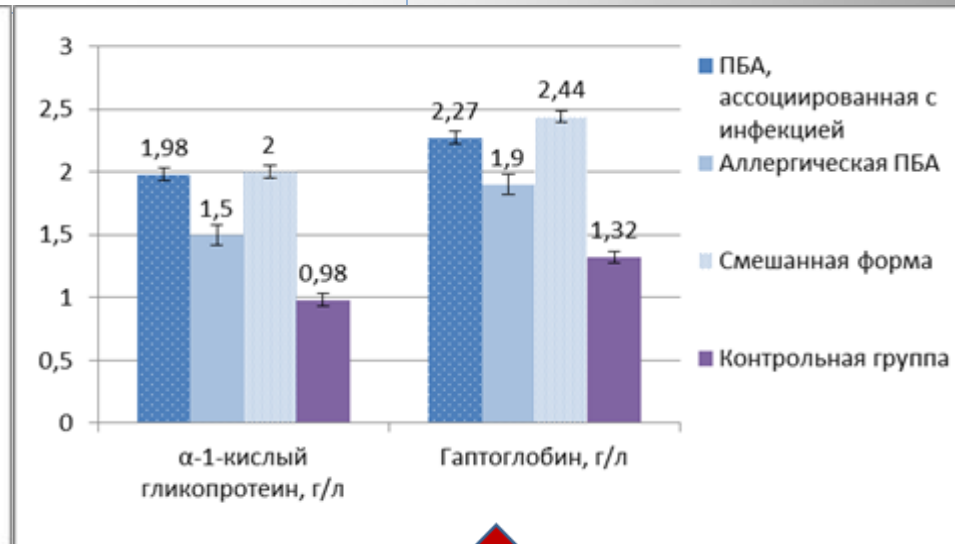
Показатели белкового обмена в обследованных группах

	ПБА, ассоциир. с инф.	Аллергическая ПБА	Сочетанная форма	Контрольная группа	Норма в популяции
Альбумин	50,3±3,6*	55,01±3,4	50,1±3,44*	56,4±1,7	55,8-65
Фр. α1-гл.	5,7±1,7*	4,3±1,35	5,1±1,2*	4,56±0,1	2,2-4,6
Фр. α2-гл.	13,1±1,4***#	9,67±1,63**	13,56±1,86*** #	7,32±0,18	8,2-12,5
Фр β-гл.	13,6±1,8***	12,9±2,06**	13,95±1,62***	9,81±0,17	7,2-14,2
Фр. γ-гл	19,3±2,5	21,7±2,86*	20,86±2,52*	18,3±0,23	11,5-18,6

Достоверность различий с контрольной группой:
 * p<0,05; ** p<0,01; *** p< 0,001.
 # достоверность различий по сравнению с группой с аллергической ПБА

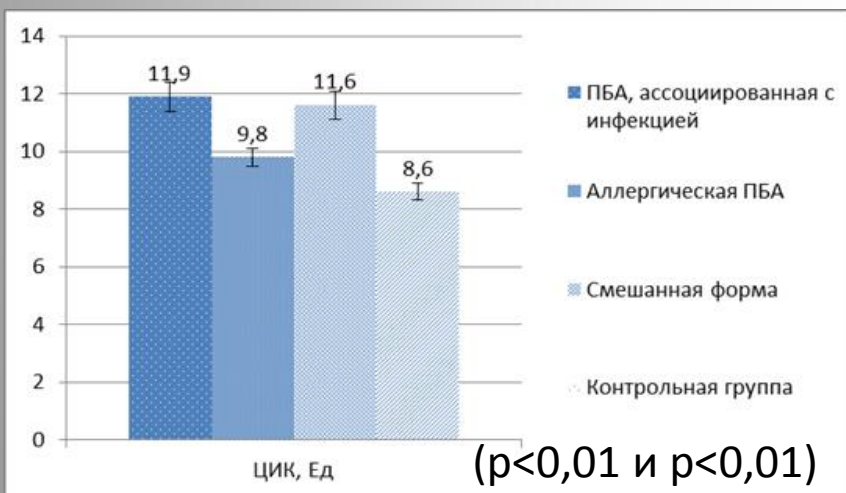
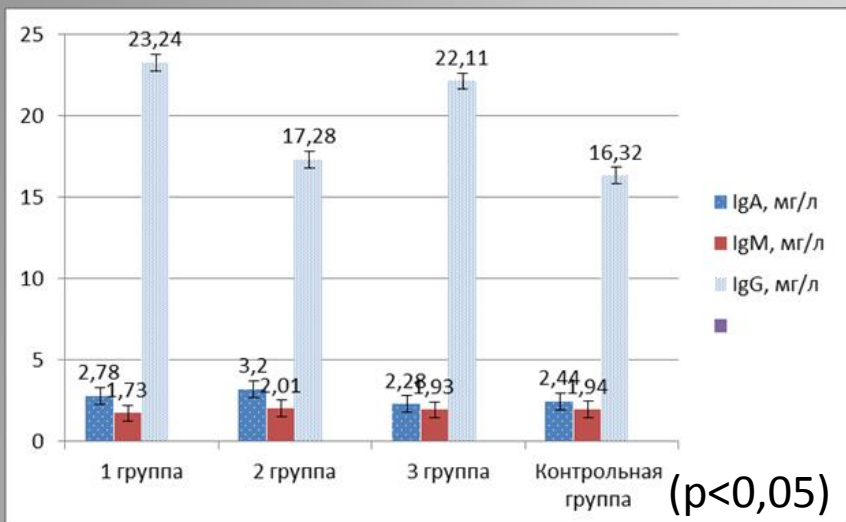


Уровень СРБ в обследованных группах

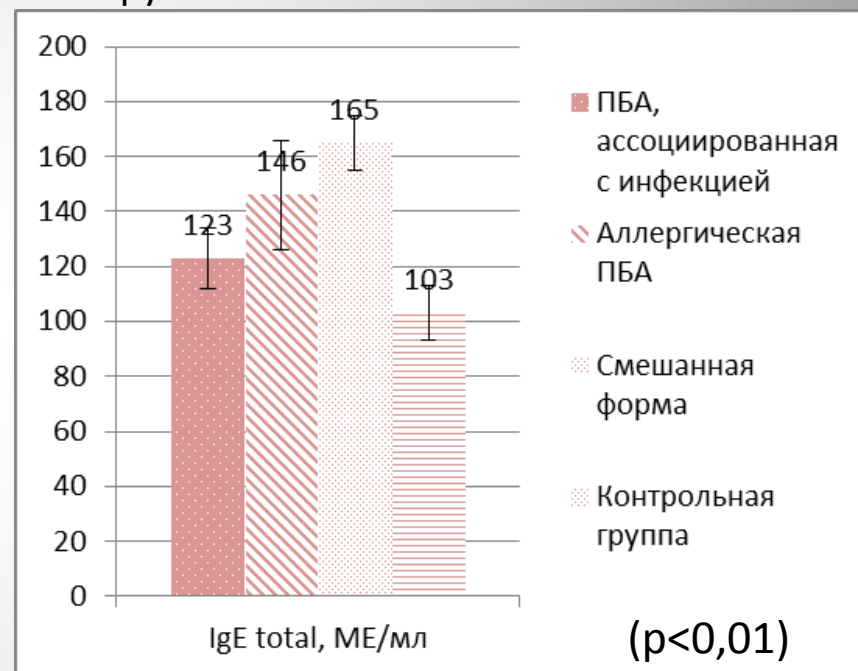


Уровень биологически активных веществ в обследованных группах

Результаты иммунологических показателей

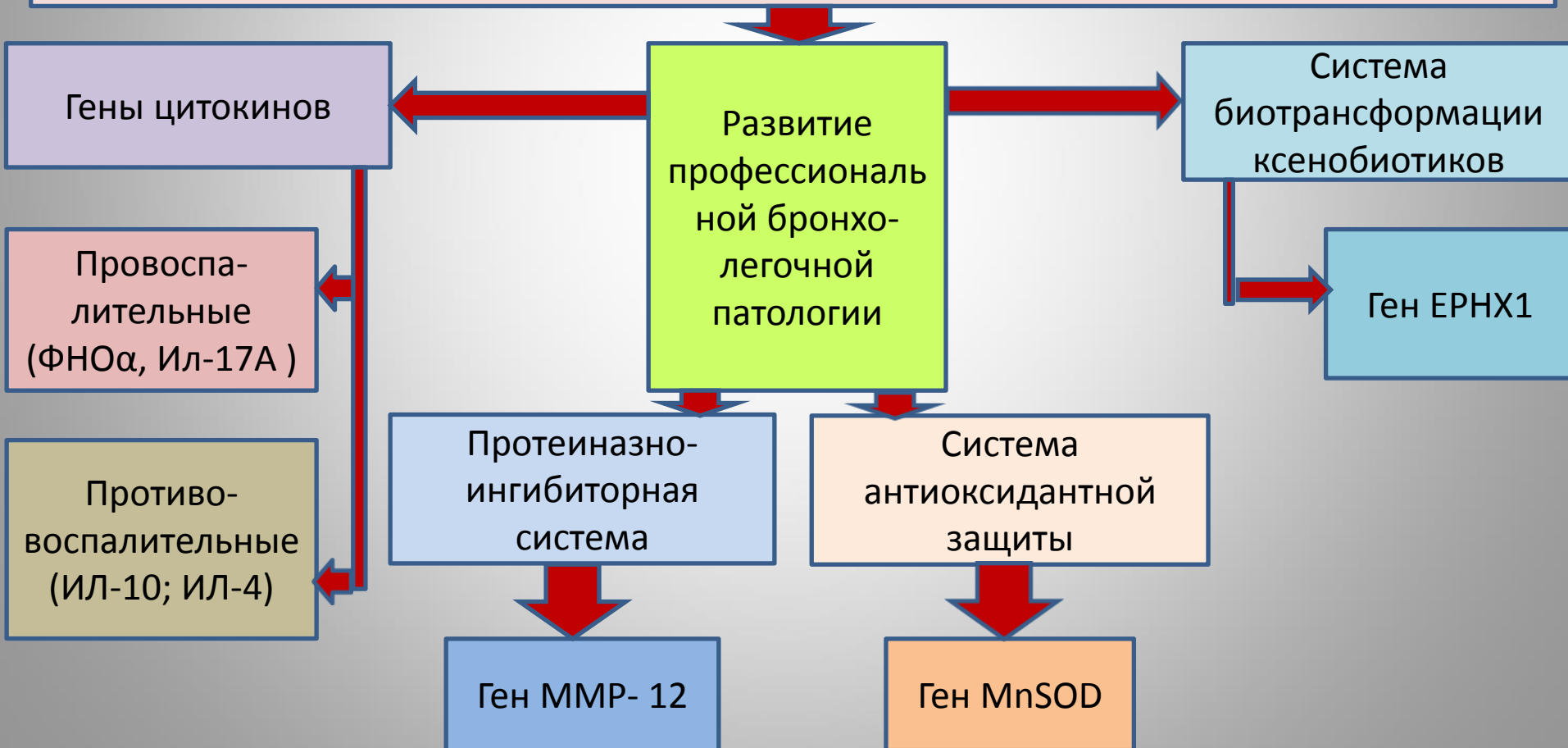


Уровень иммуноглобулинов в обследованных группах



Гены-триггеры (кандидаты) и предикторы развития профессиональной бронхиальной астмы

Цементная пыль – соединения металлов-аллергенов;
Пары органических растворителей и смол;
Сварочный аэрозоль, производственные аллергены и др;
Комплекс веществ сенсibiliзирующего, раздражающего, цитотоксического действия



Результаты молекулярно-генетических исследований

исследований

Полиморфные варианты генов цитокинов обследованных пациентов в сравнении с популяцией

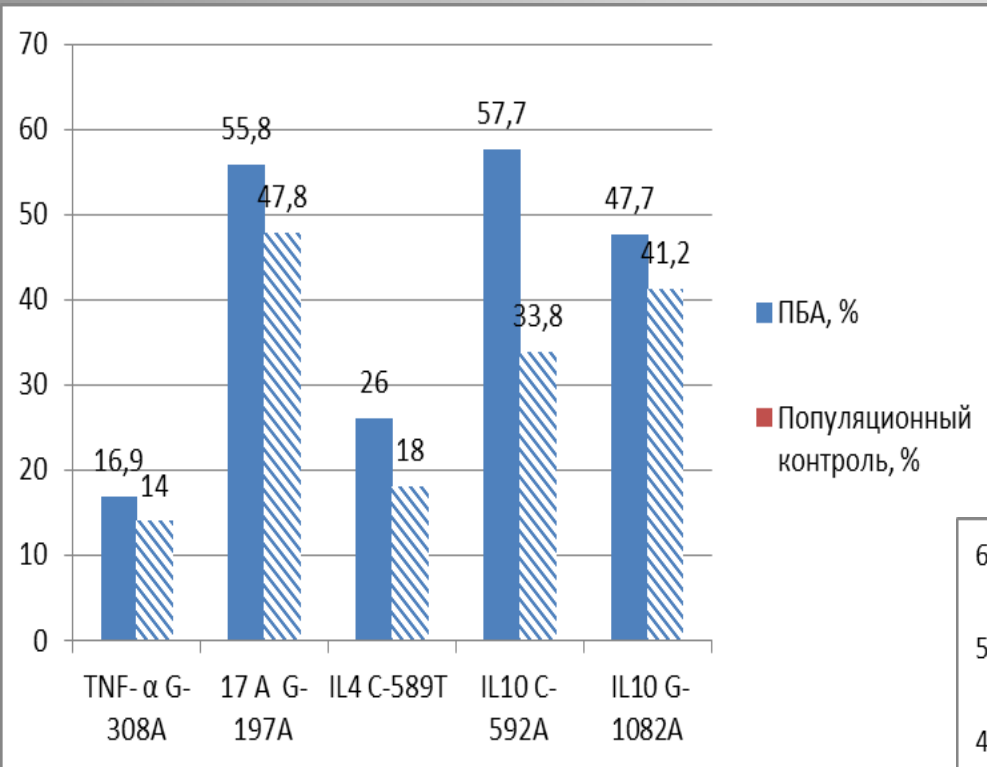
Фактор некроза опухоли- α G-308A ($\chi^2 = 5,64$, $p < 0,05$)

Интерлейкин-17 A G-197A ($\chi^2 = 5,57$, $p < 0,05$)

Интерлейкин-4 C-589T ($\chi^2 = 12,657$, $p < 0,05$)

Интерлейкин 10 C-592A ($\chi^2 = 13,68$, $p < 0,05$)

Интерлейкин 10 G-1082A ($\chi^2 = 4,57$, $p < 0,05$)



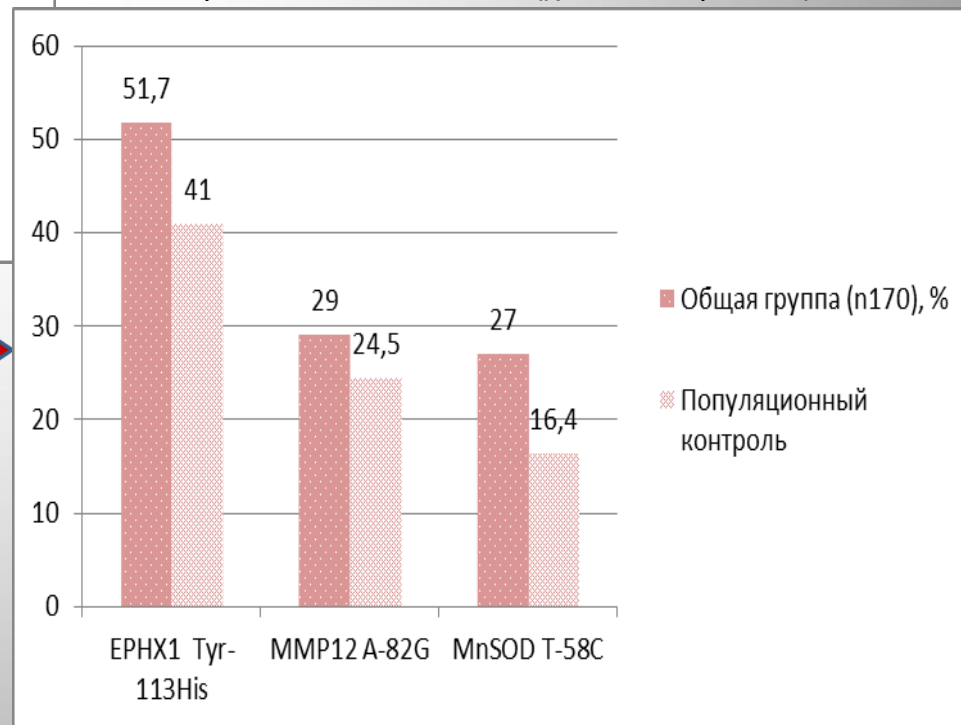
Полиморфные варианты генов системы «протеолиз-антипротеолиз», оксиданты-антиоксиданты» и биотрансформации ксенобиотиков обследованных пациентов в сравнении с популяцией

Эпоксидгидролаза 1Tyr-113His ($\chi^2 = 9,71$, $p < 0,05$)

Супероксиддисмутаза марганец зависимая T-58C ($\chi^2 = 10,08$, $p < 0,05$)

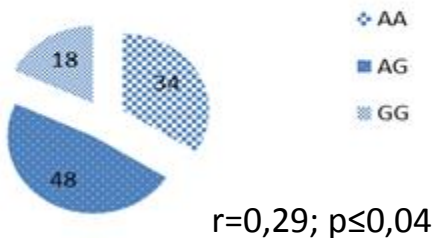
Матриксная металлопротеиназа 12 A-82G ($\chi^2 = 6,84$, $p < 0,05$)

$p < 0,05$)



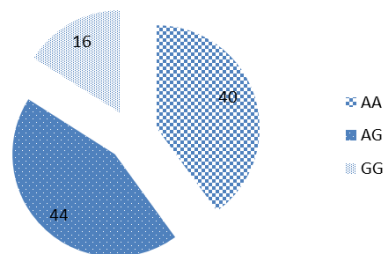
Анализ связи между изученными генетико-биохимическими системами и клинико-лабораторными, биохимическими показателями

Фактор некроза опухоль альфа



Частота повышения уровня СРБ в зависимости от генотипа ФНО-α

ОФВ1, %

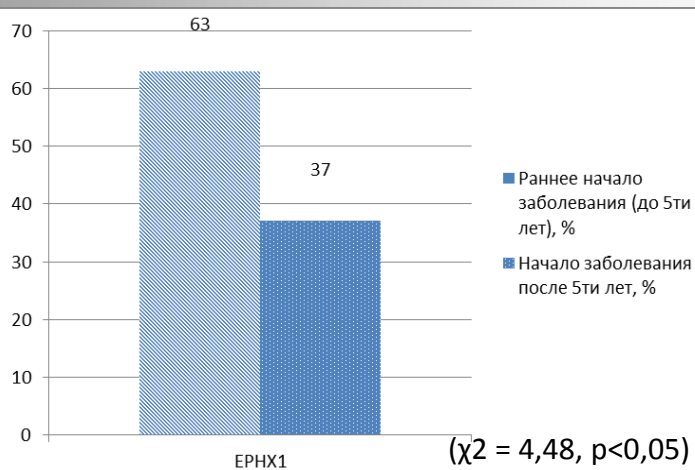


Частота снижения значений ОФВ1 в зависимости от генотипа Ил17А

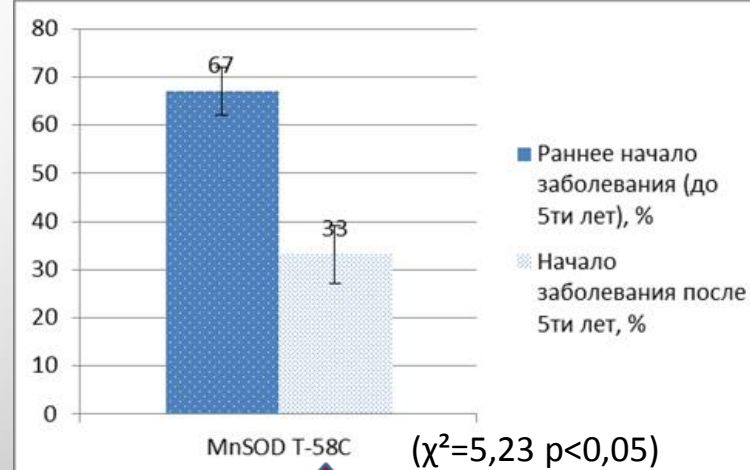
Интерлейкин 17А



Частота повышения уровня СРБ в зависимости от генотипа Ил 17 А



Доля лиц с ранним (до 5 лет) развитием ПБА в зависимости от генотипа ERHX1



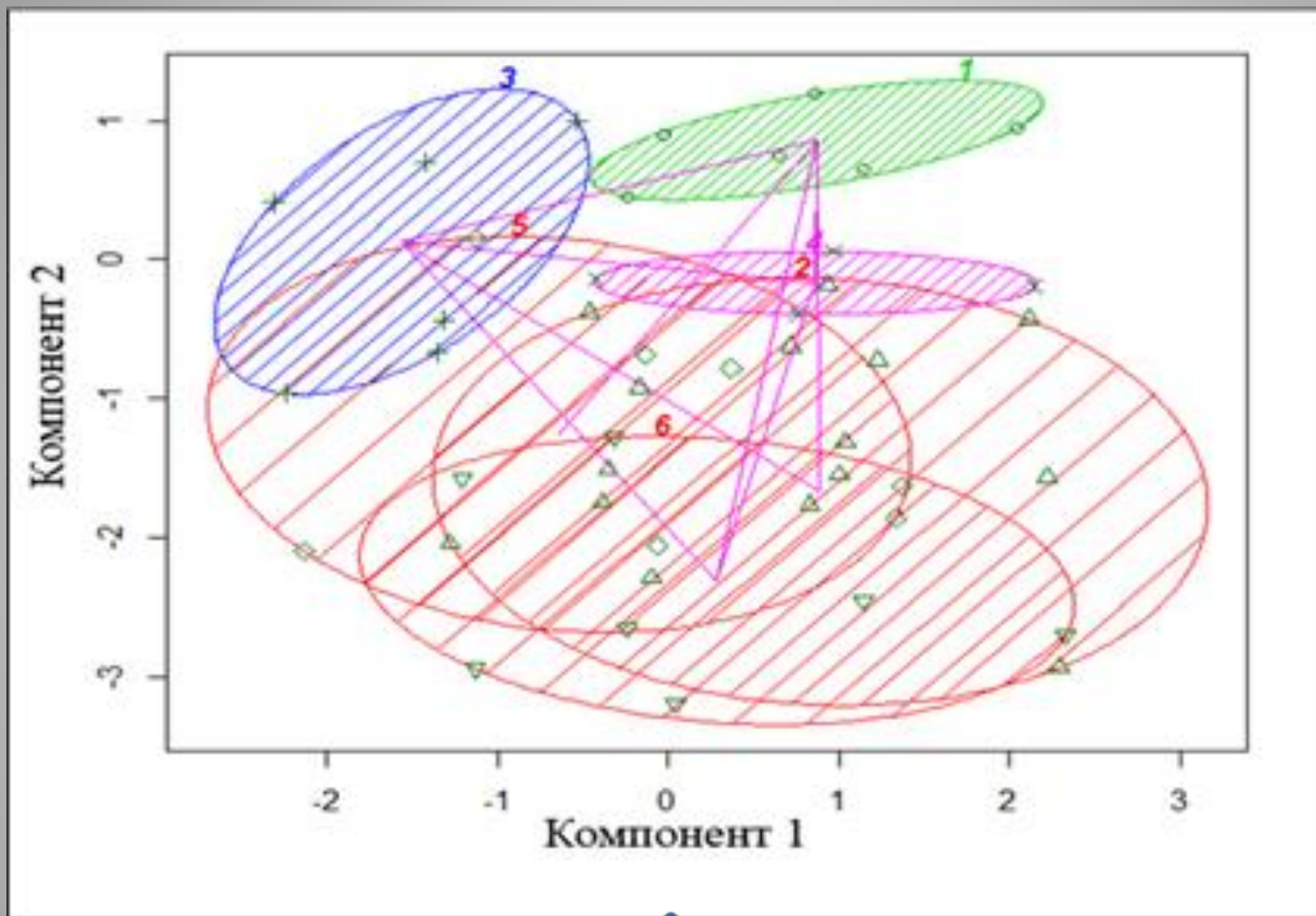
Доля лиц с ранним развитием заболевания (при стаже работы до 5ти лет) в зависимости от генотипа MnSOD T-58C. при наличии аллели

Результаты факторного и кластерного анализа

Параметры, отобранные методом факторного анализа



Клинические показатели	Лабораторные показатели	Молекулярно-генетические показатели
Пол, возраст, время начала заболевания, профессия, стаж, тип ПБА, влияющий фактор на рабочем месте, эндокринная патология, тип воспаления, характер мокроты, показатели спирометрии, степень дыхательной недостаточности, нарушение вентиляционной способности легких, ЛОР-заболевания, рент-генологические особенности сопутствующие заболевания, соответствие симптомов и биохимических показателей	Белковые фракции сыворотки крови (α 1-, α 2-, β -, γ -фракция), индивидуальные белки острой фазы воспаления (α 1-кислый гликопротеин, СРБ), иммуноглобулины (G, общий E), ЦИК	Интерлейкин-17A (IL17A G-197A), интерлейкин-4 (IL4 C-589T), интерлейкин-10 (IL-10 C-592A), микросомальная эпоксидгидролаза 1 (EPHX1 Tyr-113His), супероксиддисмутаза (MnSOD, SOD2 T-58C)



Карта кластеров при разбиении выборки на 6 кластеров

Итогом стало выделение 6 кластеров, при этом разбиении получено наибольшее число абсолютно независимых друг от друга кластеров — 1й, 3й, 4й и 6й

Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы

Фенотип 1	Фенотип 3
<p>ПБА; Тяжесть течение 0-1; Возраст 40-49 лет Хронические инф.заболевания дых.путей Иммуноглобулины класса А↑; α-1-кг↑; Неорганический фактор; Согласующиеся симптомы; Отсутствие особенностей в полиморфных вариантах генов</p>	<p>ПБА; Раннее развитие заболевания от начала работы – до 5 лет; Эозинофильное воспаление ОФВ1 < 50%; α-2-фракции белков сыворотки крови↑; СРБ↑; Уровень альбумина↓; Органический фактор. Медицинские работники, работники хлебопекарных предприятий, рабочие сельско-хозяйственной промышленности. Сочетание патологических аллелей микросомальной эпоксидгидролазы 1 и супероксиддисмутазы 2</p>
Фенотип 4	Фенотип 6
<p>ПБА; Мужчины; Сварочные работы, литейные цеха, плавильщики; Фактор – металло-аллергены; Возраст 40-49 лет; Стаж работы от 15 лет; Эозинофильный тип воспаления Иммуноглобулин Е↑, ЦИК↑; γ-фракции белков сыворотки крови↑. Эмфизема легких в большинстве случаев. Аллергические заболевания ЛОР-органов. Сочетания патологических аллелей противовоспалительного интерлейкина 4, матриксной металло-протеиназы-12 и гомозиготного AA варианта интерлейкина 10</p>	<p>ПБА; 50 лет и более; Женщины; Стаж > 25 лет; ОФВ1 < 50%. Нейтрофильное воспаление Выраженные симптомы. Хронические инф. заболевания ЛОР-органов. Иммуноглобулины класса G↑. Сочетание патогенных аллелей провоспалительного интерлейкина 17A и противовоспалительного интерлейкина 10. Неорг. и смешанный факторы. Согласующиеся симптомы. Время от начала заболевания > 11 лет. Строительные работы. Спаечные процессы и пневмосклероз; α-1-кг, СРБ, гаптоглобин↑. Эндокринная патология. Ангиосклероз сетчатки</p>

Выявление мутации и установление взаимосвязей между индивидуальными мутациями является актуальной проблемой, имеющей существенное прикладное значение, так как выяснение клинического фенотипа, более или менее специфичного для конкретной генной мутации, дает возможность прогнозирования риска развития болезни, тяжести, ее дальнейшего течения и, соответственно, рационального планирования профилактических и лечебных мероприятий

Определение факторов риска на генетическом уровне позволяет учитывать индивидуальные особенности организма и способствует формированию медицины будущего – превентивной и персонифицированной

Спасибо за внимание