

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт  
медицины труда»

*XIII Всероссийский Конгресс с  
международным участием «Профессия и  
здоровье»,  
г. Иркутск - г. Новосибирск, 17-26  
сентября 2015 г.*



# **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ РАННЕГО РАЗВИТИЯ ЭКСТРААУРАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ И НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ У ЛИЦ ЛЕТНОГО СОСТАВА**

Ненашева Р.А.

Профессиональная деятельность членов экипажей воздушных судов сопряжена с комплексным воздействием ряда неблагоприятных факторов полета, вызывающих отрицательные изменения в состоянии здоровья, снижение их профессиональной работоспособности и надежности.

### **Ведущие вредные факторы у лиц летного состава:**

- \* высокие уровни авиационных шумов,
- \* повышенные уровни вибрации,
- \* колебания барометрического давления в кабине воздушного судна при разных режимах полета,
- \* электромагнитные излучения радиочастотного диапазона, ионизирующее радиационное излучение природного (космического) происхождения,
- \* воздействие ускорений,
- \* высокое нервно-эмоциональное напряжение и др.

# Нейросенсорная тугоухость

Нейросенсорная тугоухость в настоящее время занимает первое место в структуре профессиональных заболеваний (56,4% среди болезней, вызванных воздействием физических факторов) из них 30,16% приходится на работников воздушного транспорта

## Распространенность нейросенсорной тугоухости и экстраауральных эффектов у лиц летного состава



# Экстраауральные эффекты

Особое место в структуре заболеваний лиц летного состава, подвергающихся воздействию повышенных уровней шума принадлежит экстраауральным нарушениям здоровья.

## К экстраауральным нарушениям относят:

- Психосоматические расстройства;
- Гипертоническую болезнь и другие сердечно-сосудистые заболевания;
- Заболевания центральной нервной системы;
- Эндокринные нарушения и др.

# Цель:

Разработка биохимических и молекулярно-генетических критериев риска раннего развития экстраауральных эффектов и нейросенсорной тугоухости у лиц летного состава.

На современном этапе развития медицины труда в целях сохранения здоровья и трудового долголетия лиц летного состава представляется актуальным **разработка информативных критериев риска развития нейросенсорной тугоухости и экстраауральных эффектов** с использованием современных молекулярных технологий (геномных, постгеномных, протеомных, метаболомных)

На базе Клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда» (Клиника ФГБНУ «НИИ МТ») проведено обследование 170 лиц летного состава гражданской авиации (возраст свыше 50 лет, стаж свыше 20 лет).

Все обследованные лица были разделены на группы с учетом возрастных характеристик (50 -59 лет и 60 - 69 лет), летного стажа (20 - 29 лет и свыше 30 лет). Результаты биохимических исследований сопоставлялись с данными 40 практически здоровых лиц, не подвергающихся воздействию вредных производственных факторов. Для молекулярно-генетических исследований использовали популяционный контроль.

## Лабораторные исследования

### Клинико-функциональные исследования

- Ультразвуковая доплерография головного мозга
- Аудиография
- Электрокардиография

### Биохимические исследования

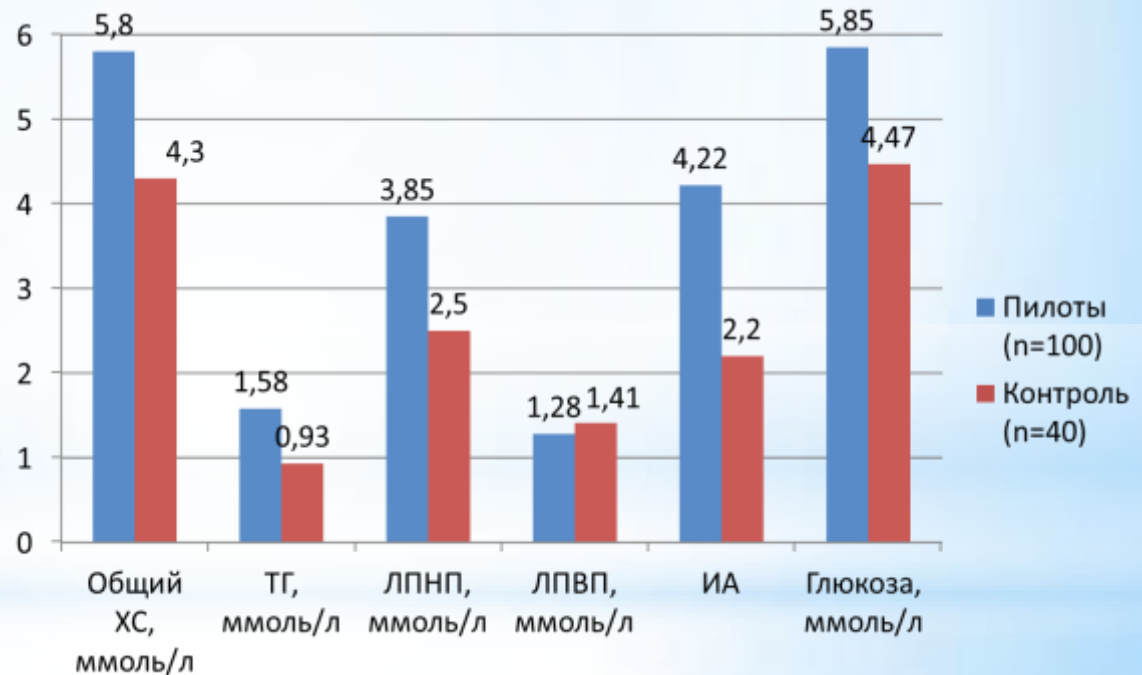
- Общий холестерин (ХС)
- Триглицериды (ТГ)
- Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)
- Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)
- Индекс атерогенности (ИА;  $IA = (ХС - ЛПВП) / ХС$ )
- Глюкоза

### Молекулярно-генетические исследования

- Коннексин-26 (GJB2 35delG)
- Супероксиддисмутаза (SOD1 G7958A)
- Ангиотензинпревращающий фермент (ACE - Alu Ins/Del I>D)
- Нейротрофический фактор мозга (BDNF Val66Met)

# Состояние липидного обмена и уровня глюкозы у лиц летного состава

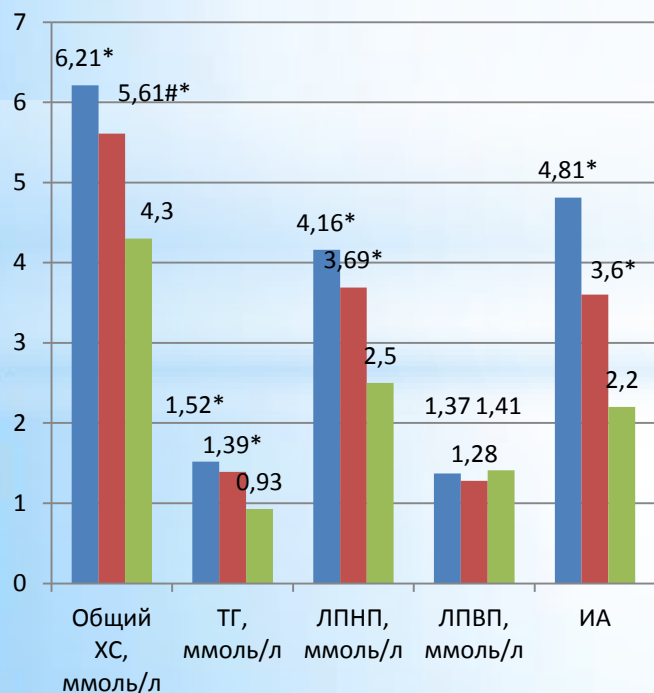
У лиц летного состава выявлено достоверное изменение состояния показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности) и уровня глюкозы по сравнению с группой контроля. Уровень липопротеидов высокой плотности не отличался от значений контрольной группы



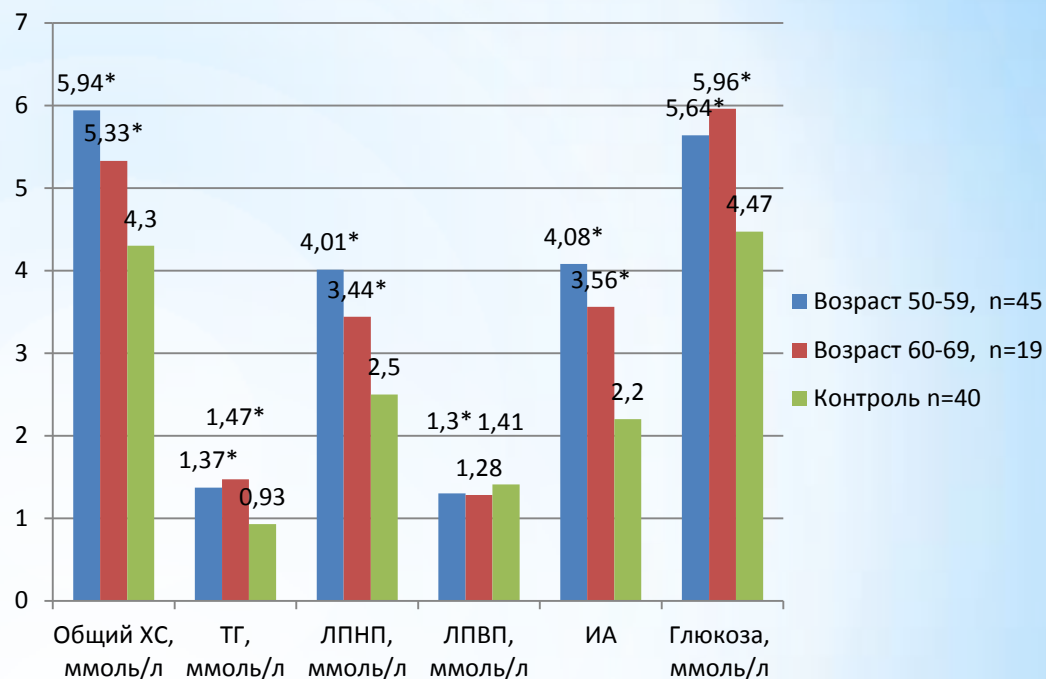


## Показатели липидного обмена и глюкозы у лиц летнего состава

### В зависимости от стажа



### В зависимости от возраста

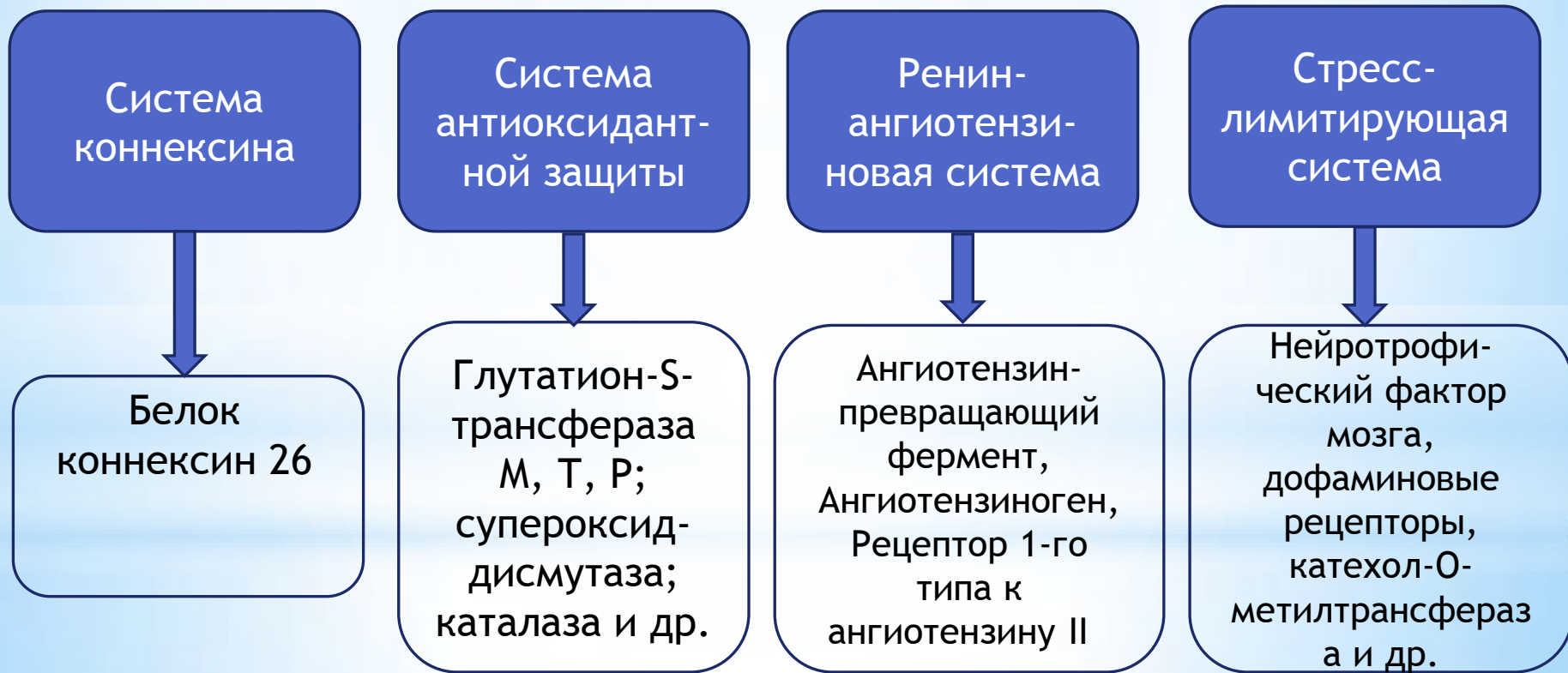


\* - Достоверность различий с группой контроля  $p < 0,001$

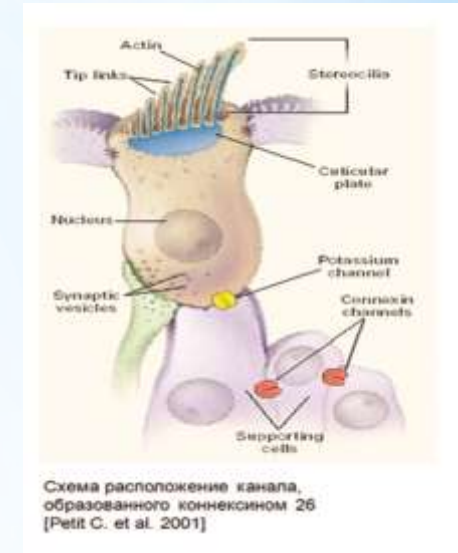
# - Достоверность межгрупповых различий  $p < 0,05$

Во всех стажевых и возрастных группах выявлены достоверные изменения состояния показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности) и уровня глюкозы по сравнению с группой контроля. Обращает на себя внимание достоверное снижение общего холестерина у лиц со стажем свыше 30 лет в сравнении с группой лиц с меньшим стажем работы.

# Молекулярные системы, участвующие в механизмах развития нейросенсорной тугоухости и экстраауральных эффектов:



# Коннексины



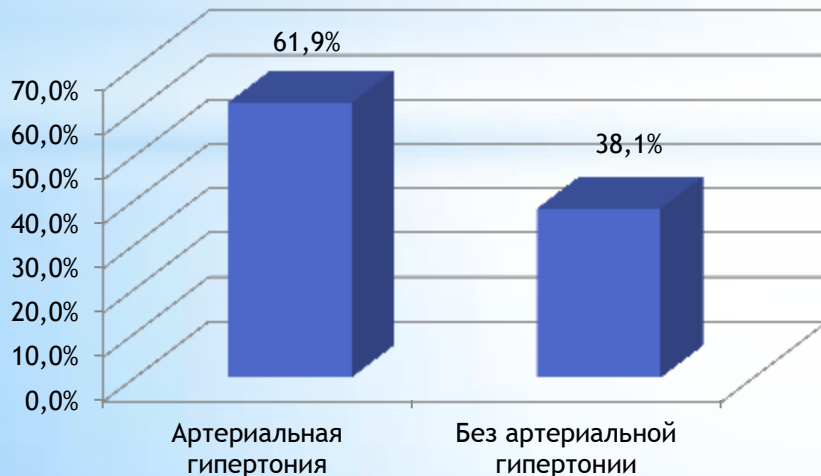
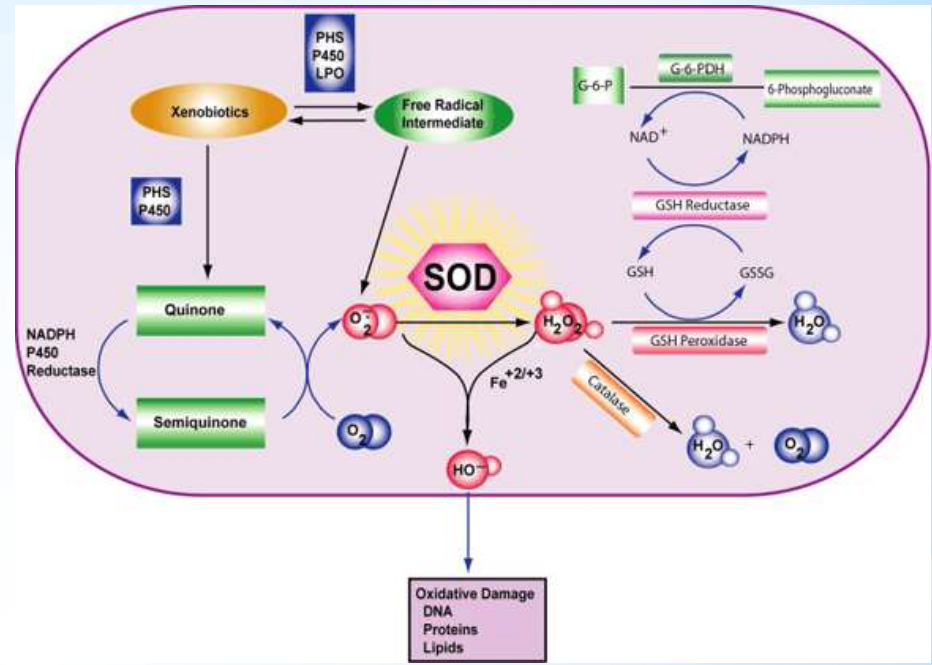
В результате проведенного исследования у 2,5% лиц летного состава был выявлен гетерозиготный вариант гена GJB2 35delG, встречаемость в популяции 1%.

Гетерозиготное носительство не приводит к снижению слуха в детском возрасте, но может служить фактором риска развития нейросенсорной тугоухости при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды.

# Супероксиддисмутаза (SOD)

Супероксиддисмутаза - это антиоксидантный фермент, который защищает NO от разрушения свободными кислородными радикалами. NO - основной эндотелиальный фактор релаксации.

Полиморфизм SOD1 (G7958A) приводит к снижению уровня супероксиддисмутазы

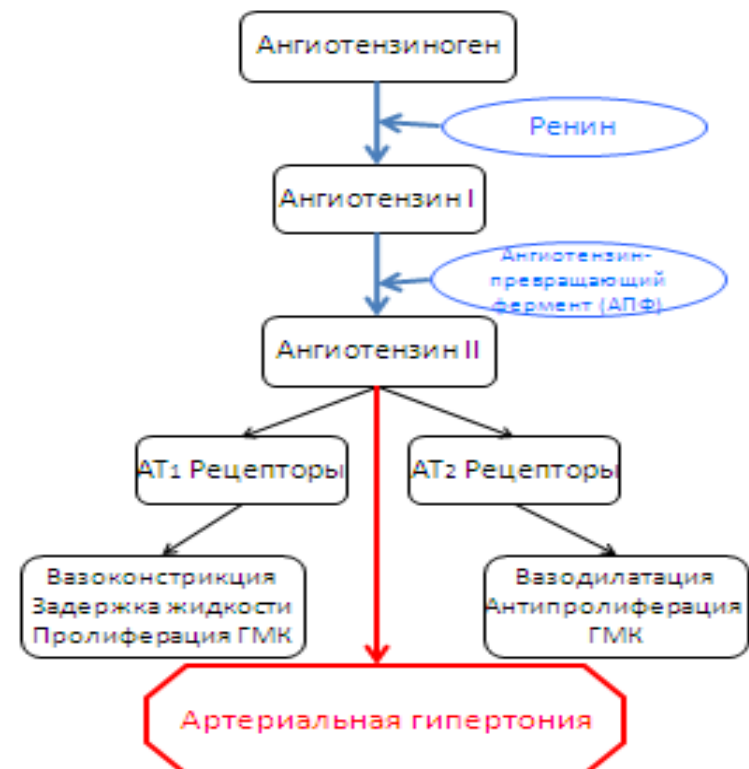


У лиц летного состава с артериальной гипертонией обнаружено достоверное превышение ( $x_2=4,15$ ,  $p=0,04$ ) частоты встречаемости гетерозиготного генотипа (G/A) гена SOD1 (G7958A), ассоциированного с низким уровнем супероксиддисмутазы в сравнении с группой лиц без артериальной гипертонии

**Ангиотензинпревращающий фермент (ген ACE) - полиморфизм инсерция/делеция Alu-элемента Alu Ins/Del I>D**

Полиморфизм ассоциирован с повышенным уровнем АПФ в плазме крови и развитием целого ряда заболеваний:

- эссенциальная гипертония,
- инфаркт миокарда,
- гипертрофия левого желудочка сердца ,
- ишемическая болезнь сердца ,
- диабетическая невропатия и др.



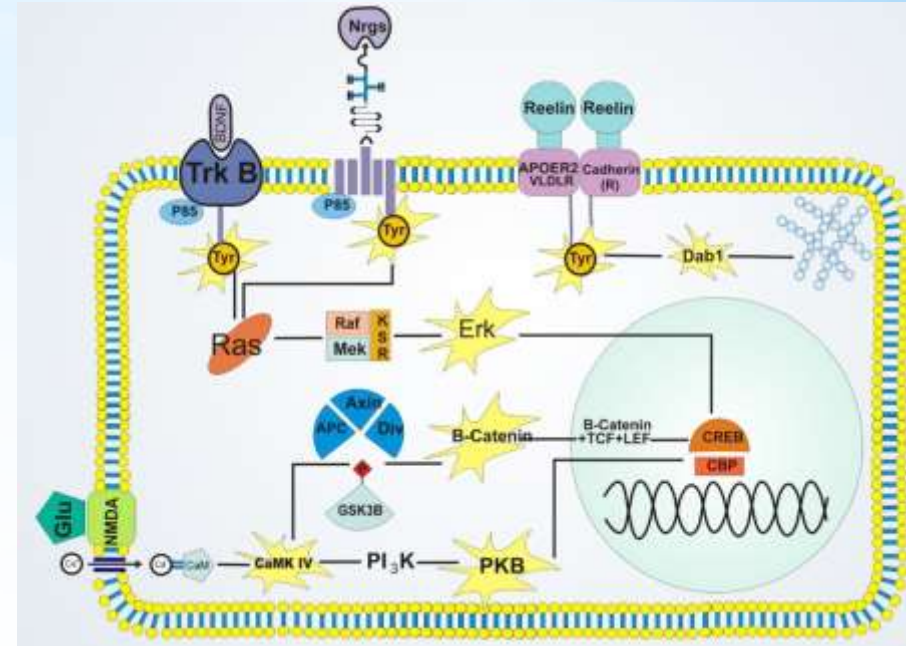
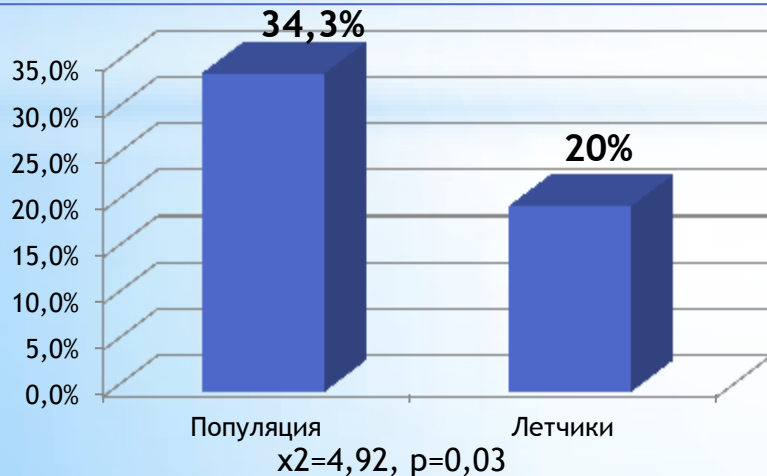
У 77% лиц летного состава обнаружен полиморфные варианты гена ACE - Alu Ins/Del I>D, ассоциированный с высоким риском развития артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний

## BDNF - нейротрофический фактор мозга

BDNF играет важную роль в развитии и функционировании ЦНС и имеет существенное значение в развитии ее различных патологических состояний. Полиморфизм BDNF (Val66Met - G/A) приводит к снижению уровня нейротрофического фактора мозга

### BDNF обладает:

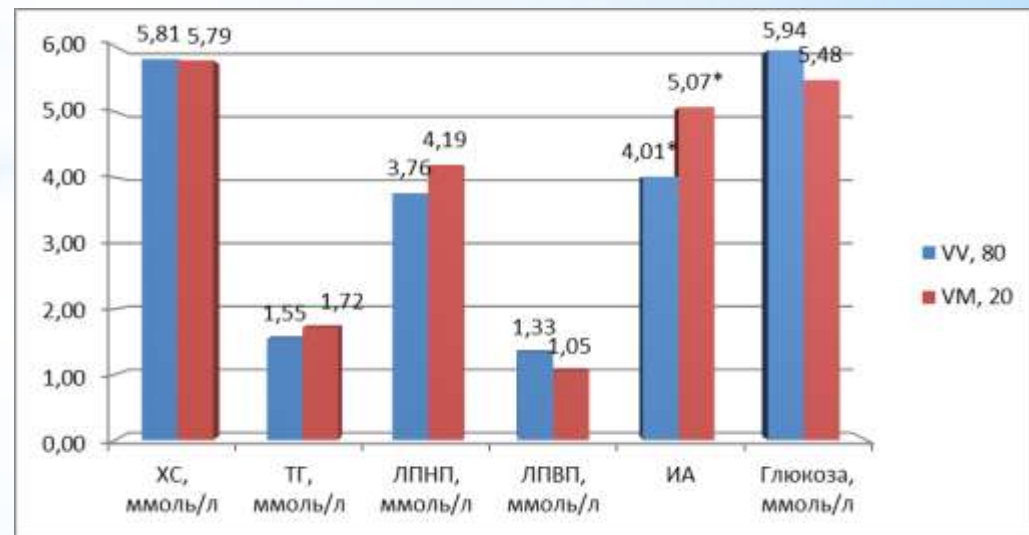
- выраженными нейрозащитными свойствами, в том числе при психоэмоциональном напряжении,
- угнетает клеточный апоптоз,
- препятствует гибели нейронов,
- стимулирует рост холинергических нервных волокон и др.



У 20% лиц летного состава обнаружен гетерозиготный генотип (G/A) гена BDNF Val66Met, ассоциированный с низким уровнем нейротрофического фактора мозга. Данные лица склонны к депрессивным состояниям и более подвержены развитию психоэмоционального стресса .

# Анализ показателей липидного обмена и глюкозы в зависимости от полиморфного варианта гена нейротрофического фактора мозга (BDNF Val66Met)

Анализ показателей липидного обмена у лиц летного состава, имеющих гетерозиготный генотип (G/A) гена BDNF Val66Met, выявил достоверно более высокий уровень индекса атерогенности ( $5,07 \pm 0,36$ ,  $p=0,017$ ) в сравнении с группой лиц летного состава, имеющих генотип G/G, что может свидетельствовать о переключении энергетического обмена с «углеводного» типа на «липидный» - характерного признака стадии резистентности стресса. В свою очередь длительное воздействие стресса приводит к нарушению нейрогуморальной регуляции и изменению метаболических процессов, способствующих развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, нарушению толерантности к углеводам, которые являются составляющими метаболического синдрома.



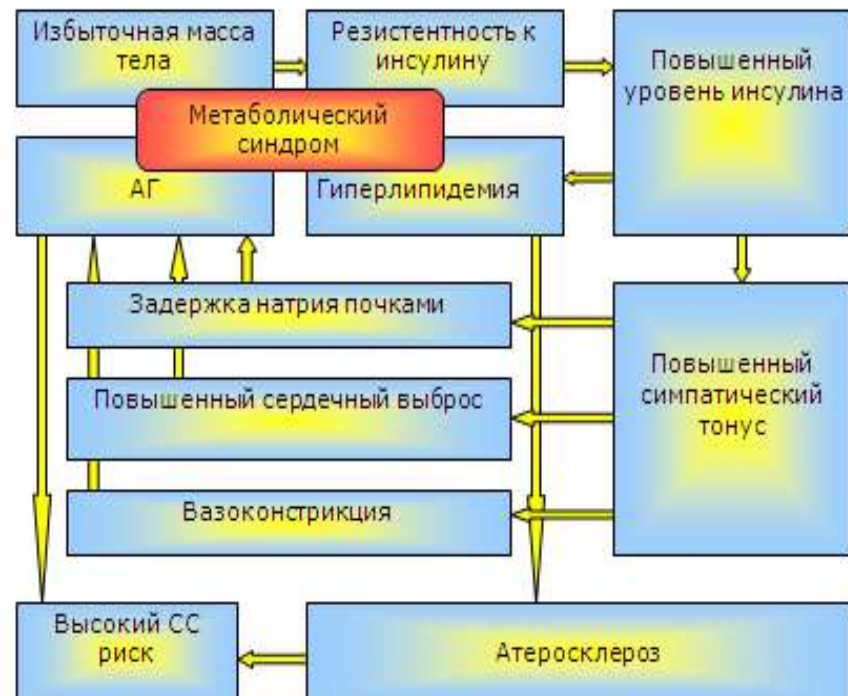
\*-достоверность межгрупповых различий,  $p < 0,05$

- \* Дислипидемия,
- \* Нарушенная гликемия натощак,
- \* Постпрандиальная гипергликемия

**В сочетании с:**

- \* абдоминальным висцеральным ожирением,
- \* артериальной гипертонией

**Предикторы риска развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа**



**Метаболический синдром** - комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия (Международная федерация по сахарному диабету).




# На основании проведенных исследований у лиц летного состава гражданской авиации выявлены:

- Изменения показателей липидного и углеводного обменов. Снижение уровня общего холестерина и индекса атерогенности у лиц со стажем работы свыше 30 лет в сравнении с группой лиц с меньшим стажем может быть связано с феноменом диссимуляции (специальная диета перед прохождением периодических медицинских осмотров).
- Достоверное повышение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа (G/A) гена SOD1 (G7958A) у лиц летного состава гражданской авиации, страдающих артериальной гипертонией, свидетельствует об участии данного гена в патогенезе артериальной гипертензии и может быть использовано для индивидуальной оценки риска развития артериальной гипертензии и других форм сердечно-сосудистой патологии.
- Роль гетерозиготного варианта гена коннексина 26 в патогенезе нейросенсорной тугоухости у лиц летного состава гражданской авиации требует дальнейшего изучения на большей выборке. Однако полученные результаты свидетельствуют о возможности использования данного маркера для оценки риска раннего развития нейросенсорной тугоухости у лиц, подвергающихся воздействию шума.
- Снижение уровня нейротрофического фактора мозга у лиц с полиморфным вариантом данного гена (BDNF Val66Met) - G/A свидетельствует о склонности к депрессивным состояниям и большей подверженности к развитию психо-эмоционального стресса.

# Гены-триггеры (кандидаты) и предикторы развития нейросенсорной тугоухости и экстраауральных эффектов



Таким образом на основании анализа результатов проведенных исследований выделены информативные биохимические и молекулярно-генетические маркеры метаболических нарушений, которые являются предикторами развития эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний. Выявленные биомаркеры могут использоваться для оценки индивидуального риска развития указанной патологии, персонафицированной оценки прогноза заболевания и разработки индивидуальной схемы профилактических мероприятий у лиц летного состава гражданской авиации.



*Спасибо  
за  
внимание*