

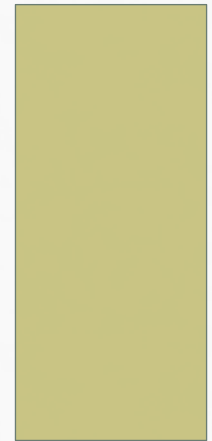
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
медицины труда»

1-й Международный Молодежный Форум
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»
г. Москва, 31 мая – 3 июня 2016 года



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ПОМЫКАНОВА Ю.С.



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- Около 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 профессиональной бронхиальной астмы

- От 10 до 15% случаев бронхиальной астмы связаны с профессиональной деятельностью
- В структуре профессиональной патологии профессиональная астма занимает от 12,5 до 15,7%

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ GINA 2014 (ДОПОЛНЕНИЯ 2015 Г., 2016 Г.)

БА – гетерогенное заболевание, преимущественно связанное с хроническим воспалением в дыхательных путях, сопровождающееся респираторными симптомами, такими как свистящее дыхание (хрипы), одышка, ощущение сдавленности в грудной клетке и кашель. Данные симптомы меняются по интенсивности и во времени и сопровождаются переменными нарушениями бронхиальной проходимости

Фенотипы бронхиальной астмы:

Аллергическая
БА

Неаллергическая
БА

БА с поздним
дебютом

БА с фиксированной
обструкцией
дыхательных путей

БА у больных
с ожирением

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск информативных молекулярно-генетических маркеров различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы для оценки риска развития и прогноза клинического течения указанного заболевания

Программа исследования:

Гены провоспалительных цитокинов

Полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа (**ФНО- α , TNF- α G-308A**) – определяет ответ иммунной системы на воспаление. Указанный в литературе «дикий тип» аллель А модифицирует генную экспрессию, повышая продукцию провоспалительного цитокина ФНО

Полиморфизм указанного гена интерлейкина 17 А (**Ил-17А, IL-17A G-197A**) определяет особенности патогенеза данной формы бронхиальной астмы, т.е. сочетание атопии и хронического инфекционного процесса

Гены противовоспалительных цитокинов

Ген IL-4 участвует в формировании иммунного ответа. Вариант **590T** повышает уровень продукции интерлейкина 4, приводит к угнетению клеточного иммунитета и повышению уровня IgE

Интерлейкин 10 (**IL10 C-592A**) подавляет синтез цитокинов Т-клетками, снижает активность макрофагов, уменьшает продукцию воспалительных цитокинов

Полиморфный вариант гена **IL10 G-1082A** приводит к снижению синтеза цитокина, что ведет к снижению противовоспалительной активности

ПРОГРАММА ИССЛЕДОВАНИЯ:

Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков

Полиморфный вариант гена **EPHX1 T-337C** приводит к аминокислотным заменам тирозина на гистидин в 113 положении (Tyr-113His), что изменяет свойства фермента и приводит к снижению его активности на 50% - «медленный» аллель и уменьшает его способность к гидроксилированию ксенобиотиков

Гены системы «протеолиз-антипротеолиз»

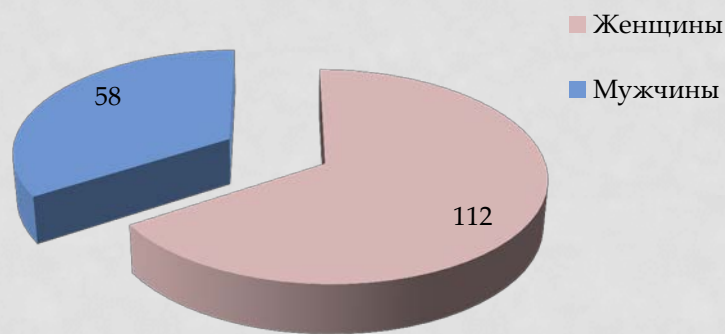
Варианта гена матричной металлопротеиназы 12 (**ММП-12 A-82G**), отвечающей за повышение экспрессии гена ММП 12, играет значимую роль в ремоделировании тканей, в репаративных процессах и воспалении. Фермент разрушает растворимый и нерастворимый эластин

Гены системы антиоксидантной защиты

Супероксиддисмутаза марганец зависимая (**СОД 2, SOD2 Mn, митохондриальная**) относится к группе антиоксидантных ферментов и контролирует уровень свободных радикалов в клетке. Вариант **T-58C** обуславливает снижение уровня MnSOD 2, обладающей протективными свойствами.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ С ПБА ПО ПОЛУ, ВОЗРАСТУ, ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ГРУППАМ

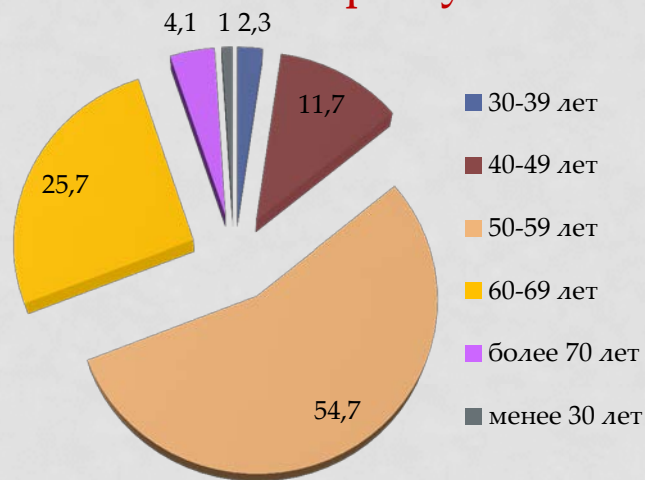
Характеристика пациентов с ПБА по полу



Характеристика пациентов с ПБА по профессиональным группам



Характеристика пациентов с ПБА по возрасту



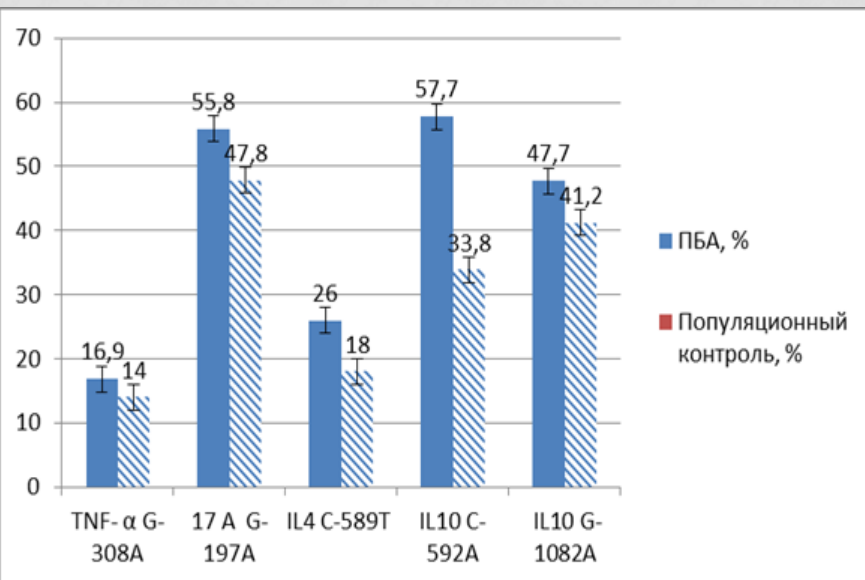
ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП:

Все обследованные лица в зависимости от формы профессиональной бронхиальной астмы были разделены на 4 основные группы:

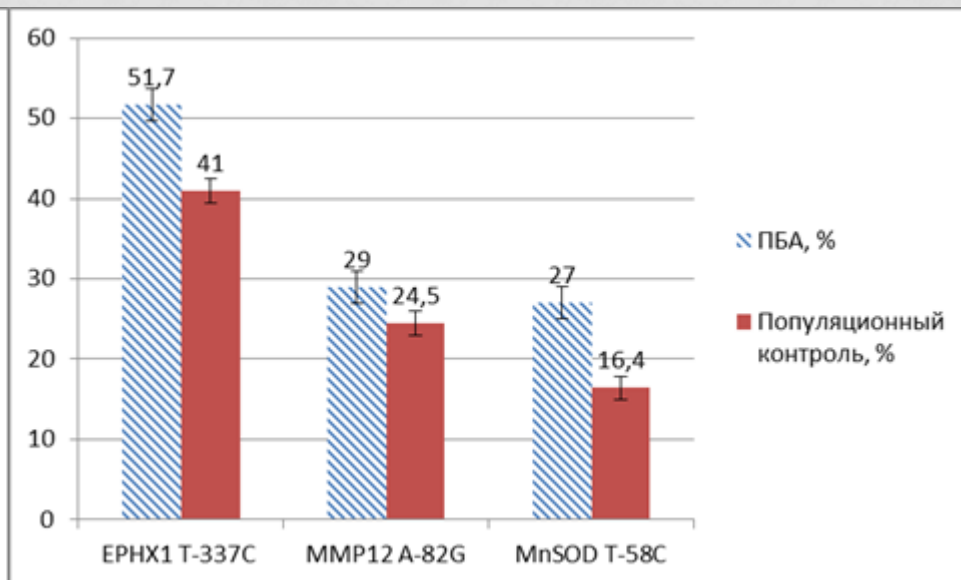
- **1-я группа** (68 человек) включала в себя больных ПБА, ассоциированной с инфекцией
- **2-я группа** (57 человек) с аллергической ПБА
- **3-я группа** (42 человека) представлена пациентами с сочетанной формой ПБА
- **4-ю группу**, взятую в качестве контрольной, составили 40 человек, не имеющих диагноз профессиональная бронхиальная астма и контакта с производственными аллергенами

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Полиморфные варианты генов цитокинов обследованных пациентов в сравнении с популяцией



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



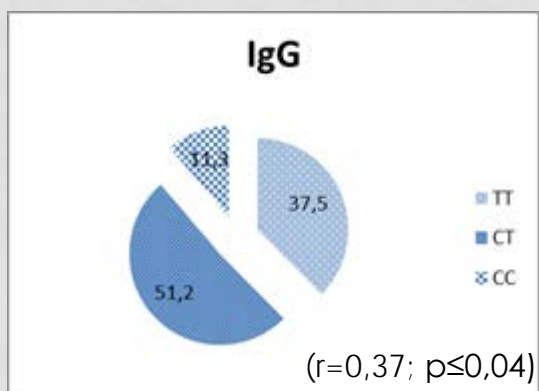
Таким образом, обнаружение полиморфных вариантов генов TNF-α G-308A, IL17A G-197A, IL4 C-589T, IL10 G-1082A, IL10 C-592A, EPHX1 Tyr-113His, MnSOD T-58C, MMP12 A-82G может свидетельствовать о нарушении соотношения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, уменьшении способности к гидроксилированию ксенобиотиков, снижении уровня фермента антиоксидантной защиты, нарушении в системе «протеолиз-антипротеолиз», в следствии чего происходит активация воспалительных реакций у больных ПБА

АНАЛИЗ СВЯЗИ МЕЖДУ ИЗУЧЕННЫМИ ГЕНЕТИКО-БИОХИМИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ, БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

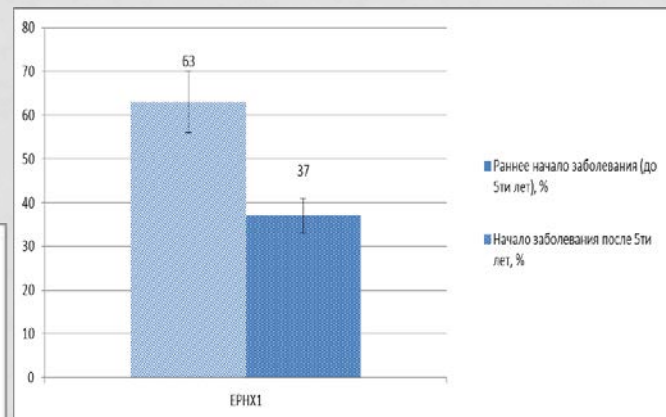
Частота повышения уровня СРБ в зависимости от генотипа ФНО-α



Частота повышения уровня IgG в зависимости от генотипа интерлейкина-4



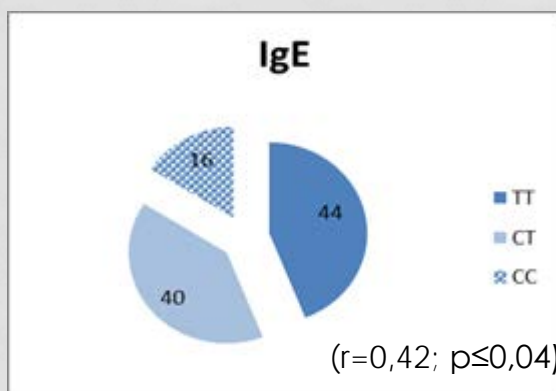
Доля лиц с ранним (до 5 лет) развитием ПБА в зависимости от генотипа ERHX1



Частота повышения уровня СРБ в зависимости от генотипа Ил 17 А



Частота повышения уровня IgE в зависимости от генотипа интерлейкина-4



ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ

Молекулярно-генетические показатели



Интерлейкин-17А (IL17A G-197A), интерлейкин-4 (IL4 C-589T), интерлейкин-10 (IL-10 C-592A), микросомальная эпоксидгидролаза 1 (EPHX1 Tyr-113His), супероксид дисмутаза (MnSOD, SOD2 T-58C)

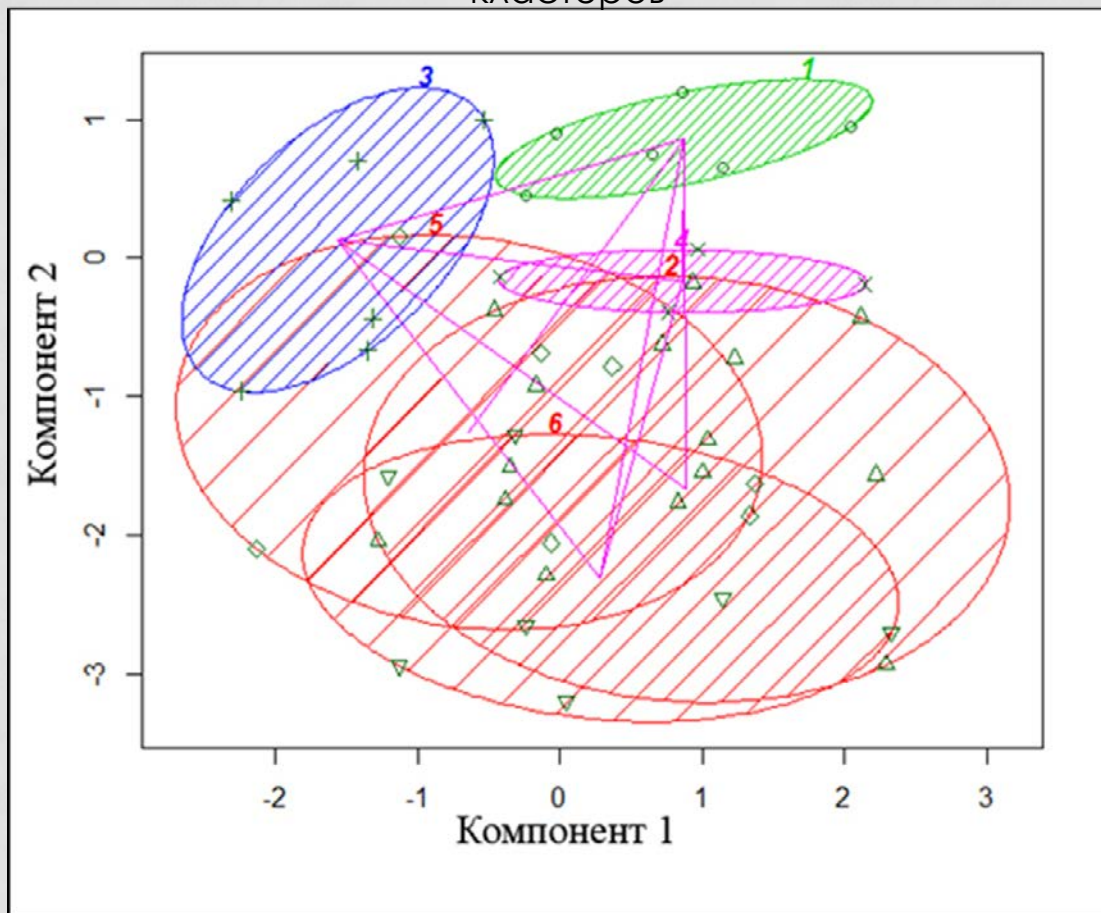
Факторные нагрузки показателей в 3х выделенных факторах (главных компонентах)

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
IL17 A	-0,355558	0,617271*	-0,554603
IL4	0,661519*	0,267738	0,155242
IL10G	-0,428879	-0,382242	0,161142
IL10C	0,013177	0,621257*	-0,283483
MMP12	0,068375	-0,119783	-0,556875*
EPHX1	0,048163	-0,084537	-0,571784*
MnSOD	0,165678	-0,189708	-0,527899*
ФНО	0,273944	0,296739	-0,380451

По результатам анализа факторных нагрузок были выбраны показатели с наибольшими нагрузками, равными более 0,5 (независимо от знака; корреляции средней силы и сильные)

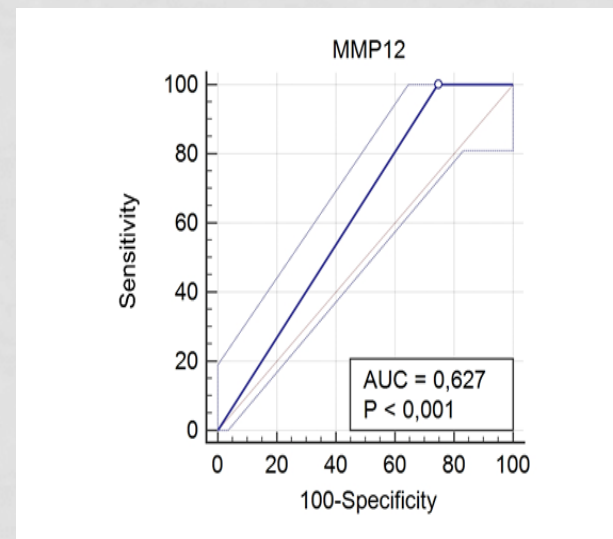
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА

Карта кластеров при разбиении выборки на 6 кластеров



Кумулятивный % дисперсии для 2х главных компонент = 49,4%.

Поиск показателей-предикторов фенотипа и определение чувствительности и специфичности предикторов



Увеличение значения показателя MMP-12 A-82G в сторону мутантной гетерозиготы (AG) и далее (GG) увеличивает вероятность фенотипа 4, уменьшение значения показателя MMP-12 в сторону нормы (AA) уменьшает вероятность фенотипа 4

Фенотип 1

ПБА

Тяжесть течения 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

Фенотип 3

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

Фенотип 4

ПБА

Мужчины

Сварочные работы, литейные
цеха, плавильщики

Фактор – металло-аллергены

Возраст 40-49 лет

Стаж работы от 15 лет

Эозинофильный тип воспаления

Иммуноглобулин E↑, ЦИК↑

γ-фракции белков сыворотки
крови↑

Эмфизема легких в
большинстве случаев

Аллергические заболевания

ЛОР-органов

Сочетания

патологических аллелей

противовоспалительного

интерлейкина 4, матриксной

металлопротеиназы 12 и

гомозиготного AA варианта

интерлейкина 10

Фенотип 6

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. Атеросклероз

сетчатки

ВЫВОДЫ

1. У больных профессиональной бронхиальной астмой выявлено достоверное превышение частоты встречаемости по сравнению с популяцией полиморфных генов про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α G-308A, IL17A G-197A, IL4 C-589T, IL10 G-1082A, IL10 C-592A), генов системы «протеолиз-антипротеолиз» (MMP-12 A-82G), генов системы антиоксидантной защиты (MnSOD T-58C), генов системы биотрансформации ксенобиотиков (EPHX1 Tyr-113His), что свидетельствует об участии изученных систем в патогенезе данной нозологической формы и возможности использования указанных показателей в качестве информативных молекулярных критериев при формировании различных фенотипов ПБА.

2. Выявлена достоверная корреляция между тяжестью клинического течения, изменением биохимических и иммунологических показателей в сочетании с неблагоприятными аллелями полиморфных генов изученных биохимических систем.

Спасибо за внимание!