



II Международный Молодежный Форум «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»

г. Ялта, Республика Крым, Российская Федерация,
29 мая – 1 июня 2018 года

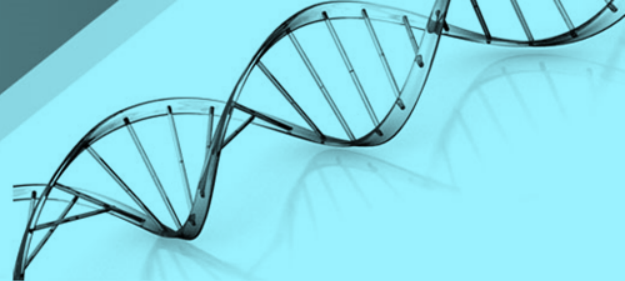
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

Поиск молекулярных маркеров для оценки риска развития асбестобусловленных заболеваний органов дыхания

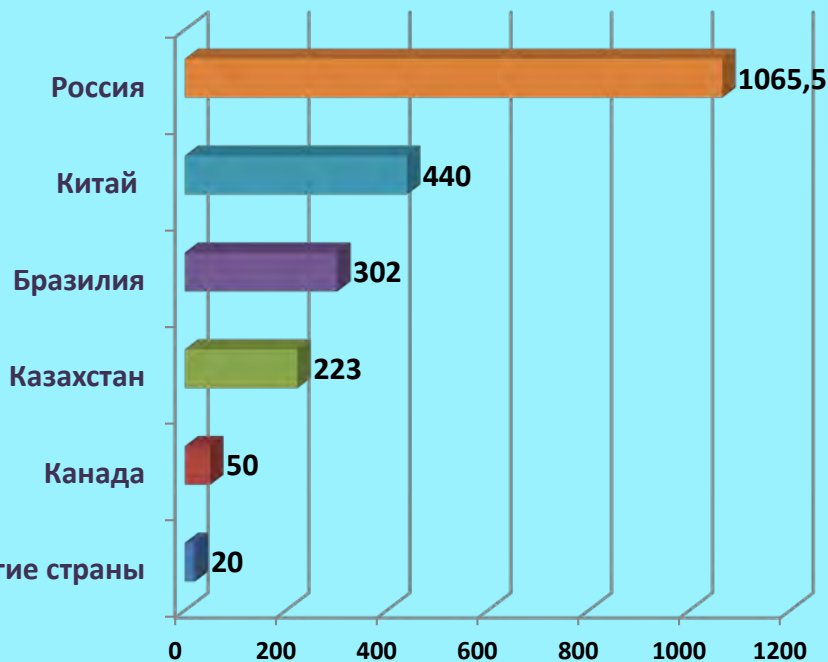


Анохин Николай Николаевич
Лаборатория
медико-биологических
исследований

Введение

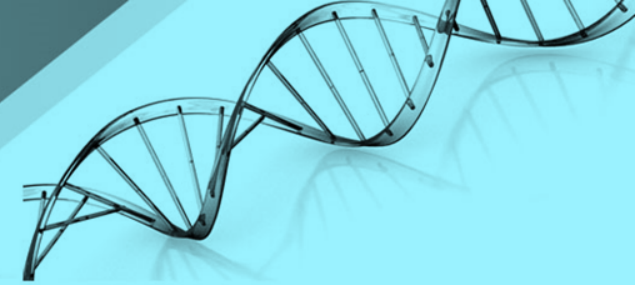


Производство хризотилового асбеста в мире (тыс. тонн)



125 миллионов человек подвергаются воздействию асбеста на рабочем месте

Гены-предрасположенности к развитию бронхо-легочной патологии



Система протеазы/антипротеазы

- *MMP9, MMP1, TIMP2* и *SERPINA3, SERPINA1*
[Finlay G.A. et al., 1997;
Vignola A.M. et al., 1998;
Lim S. et al., 2000;
Янбаева Д.Г. и др., 2004;
Кузьмина Л.П., Фомина В.С. и др., 2010;

Окислительный стресс

- *GSTM1, GSTP1, GSTT1, EPHX1, SOD2* и *SOD3*
[Bossé Y., 2012;
Кузьмина Л.П., Помыканова Ю.С. и др., 2015; Шпагина Л.А., Котова О.С. и др., 2017]

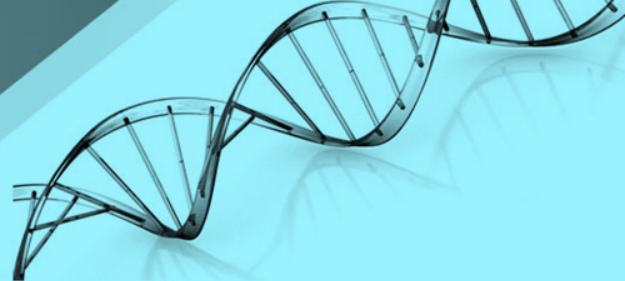
Воспаление

- *IL1, IL4, IL6, IL13, IL1B, IL1RN, LTA, TNF-α, TGFB1*
[Sandford A.J., Silverman E.K., 2002;
Шпагина Л.А. и др., 2013;
Кузьмина Л.П., Помыканова Ю.С. и др., 2015]

Биотрансформация ксенобиотиков

- *цитохром P-450* и *GSTF1*
[Akhmadishina L. et al., 2006;
Бакиров А.А., 2008;
Кузьмина Л.П. и др., 2017;
Кузьмина Л.П., Помыканова Ю.С. и др., 2016]

Цель



Цель – Изучение молекулярных маркеров, ассоциированных с развитием асбестобусловленных заболеваний бронхо-легочной системы, для прогнозирования индивидуальных рисков развития патологии и разработки мер ранней профилактики



ОАО
«Ураластбест»

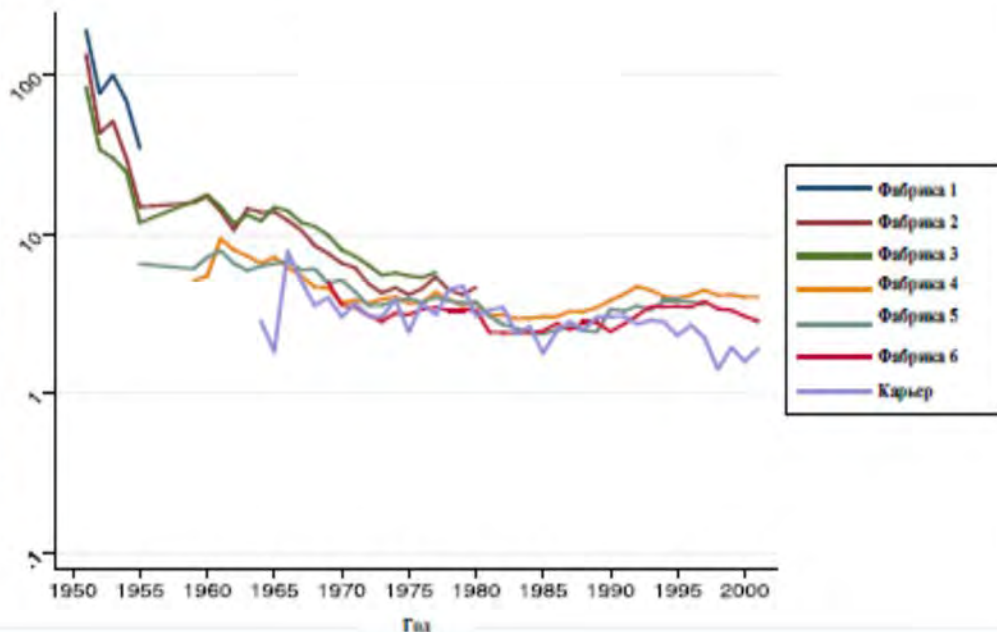
120 лет

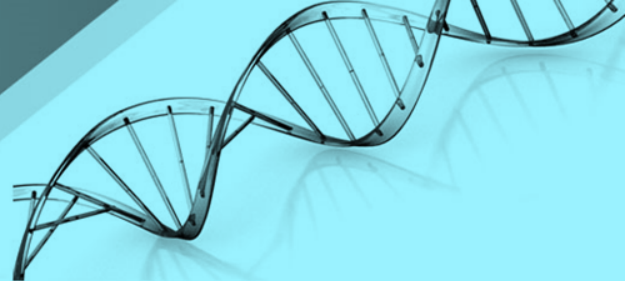


20% мировой
добычи хризотил
асбеста



Среднегодовые значения концентраций пыли (мг/м³) на асбестообогатительных фабриках (1951–2001) и карьере (1964–2001)





Распределение по группам

работники основных
производственных
специальностей с
установленным диагнозом
асбестоза
100 человек

работники основных
производственных
специальностей без патологии
bronхо-легочной системы,
подвергающиеся воздействию
пыли асбеста со стажем более
20 лет
100 человек

**500
человек**

работники основных
производственных специальностей
без патологии бронхо-легочной
системы, подвергающиеся
воздействию пыли асбеста со
стажем более 10 лет, но менее 20
лет
100 человек

Практически здоровые лица, не
подвергающиеся воздействию
вредных и опасных
производственных факторов
200 человек

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК)

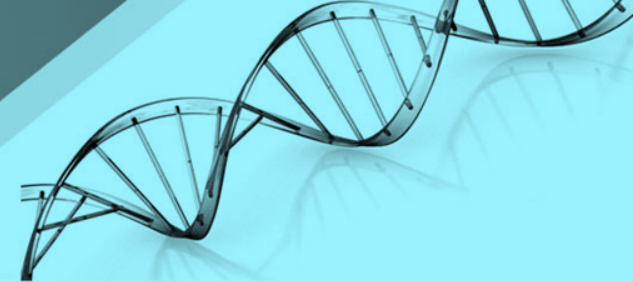
ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ
ЗОНЫ. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ
ГН 2.2.5.3532-18

ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО РФ



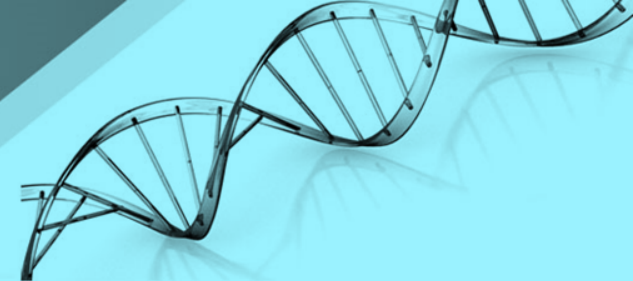
- ПДК в воздухе рабочей зоны – 0,5 мг/м³;
- Среднесменные концентрации в сотни раз превышали ПДК.

Исследуемые генетические полиморфизмы



Ген	Полиморфизм	Функции
Система про- и противовоспалительных цитокинов		
IL1b (интерлейкин-1 бета)	rs16944 C511T	Регуляция воспаления: провоспалительный цитокин, важный медиатор и маркер воспаления, индуцирует также экспрессию коллагенов I и III типа и обладает митогенным действием на фибробласты
IL4 (интерлейкин 4)	rs2243250 C589T	Противовоспалительный цитокин, стимулирует синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, подавляет генерацию цитотоксических лимфоцитов, противоопухолевую активность макрофагов
IL6 (интерлейкин 6)	rs1800795 C174G	Провоспалительный цитокин, стимулирует пролиферацию лимфоцитов, В-лимфоцитов, активирует предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов, стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем
IL10 (интерлейкин 10)	rs1800896 G1082A	Противовоспалительный цитокин, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, угнетает продукцию провоспалительных цитокинов, подавляет клеточный ответ (регулируемый Т-хелперами 1-го типа) и стимулирует гуморальный ответ (Т-хелперы 2-го типа)
TNF α (фактор некроза опухоли альфа)	rs1800629 G4682A	Провоспалительный цитокин, инициирует синтез IL-1, IL-6, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, а также стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов
TGF β 1 (трансформирующий фактор роста бета)	rs1800471 Arg25Pro	Контроль пролиферации и дифференцировки многих типов клеток

Исследуемые генетические полиморфизмы



Система «протеолиз-антипротеолиз»

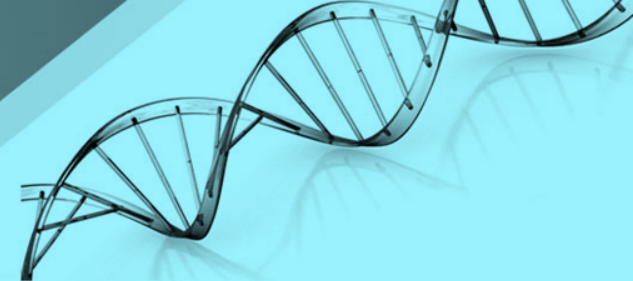
SERPINA1 (альфа1-ингибитор протеиназ)	rs28929 PIZ rs17580 PIS	Защищают ткани дыхательных путей от воздействия протеолитических ферментов
MMP9 (матриксная металлопротеиназа 9)	rs17576 Gln279Arg	Определяет действие трансформирующего фактора-β, необходимого для восстановления ткани при повреждении
MMP12 (матриксная металлопротеиназа 12)	rs652438 Asn356Ser	Воспаление дыхательных путей

Система «оксиданты-антиоксиданты»

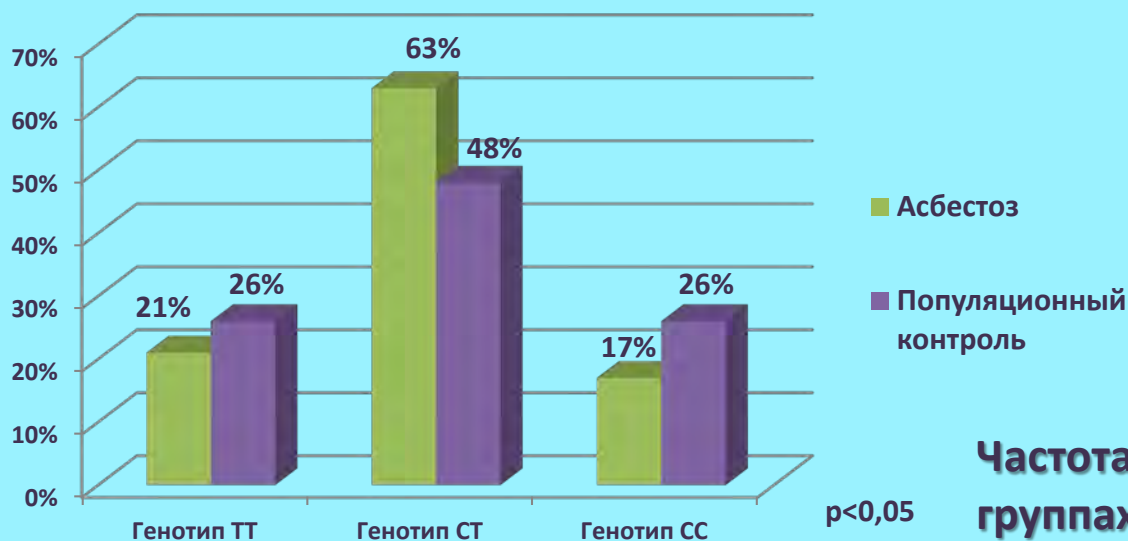
SOD2 (супероксиддисмутаза)	rs4880 C47T	Защита легких и других тканей от оксидативного стресса
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P)	rs1695 Ile105Val	Оксидативный стресс (детоксикация)
CAT (каталаза)	rs1001179 G262A	Один из основных ферментов разрушения активных форм кислорода

Ген SOD2 (rs4880)

Ген IL-4 (rs2243250)



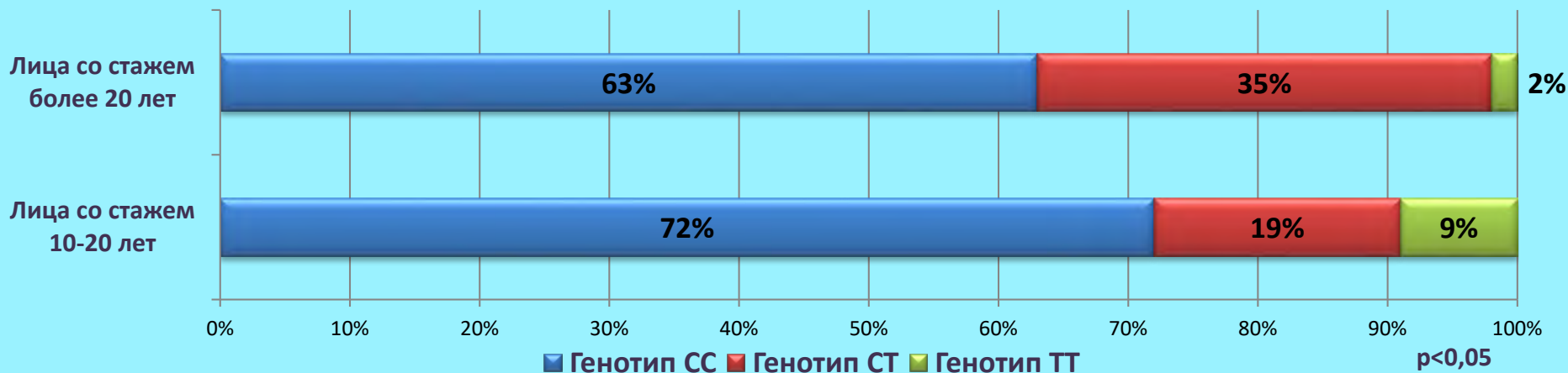
Частота встречаемости генотипов SOD2 у больных асбестозом и в группе популяционного контроля



Наличие генотипа СТ гена SOD2 увеличивает риск развития асбестоза в 1,8 раза

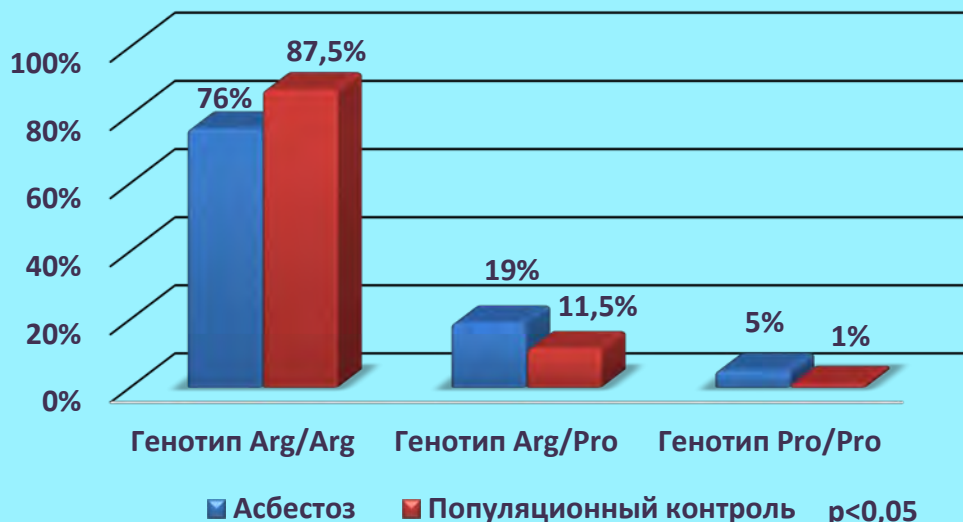
(OR=1,845, 95% CI=1,128-3,016)

Частота встречаемости генотипов IL-4 в группах со стажем 10-19 лет и более 20 лет



Ген TGFb1 (rs1800471)

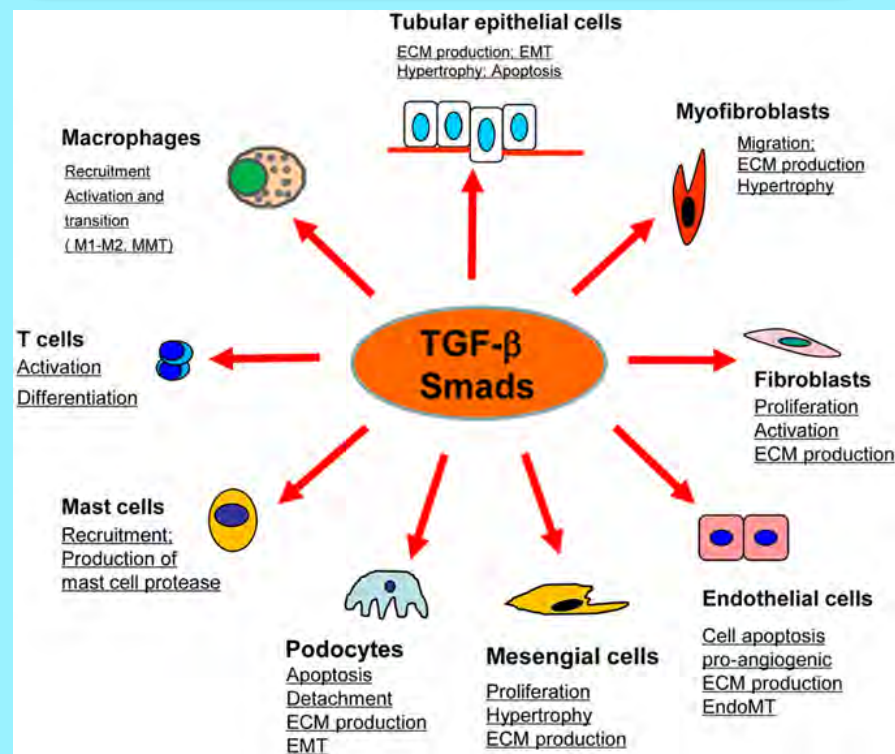
Частота встречаемости генотипов трансформирующего фактора роста-бета у больных асбестозом и в группе популяционного контроля



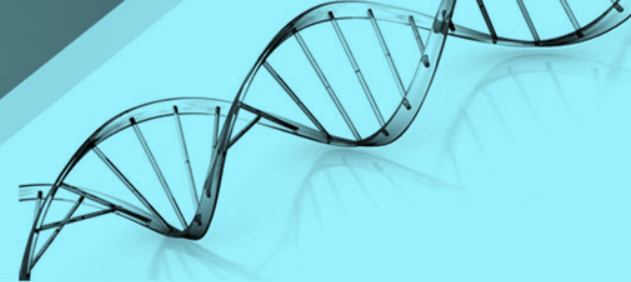
Наличие аллели Pro гена TGF- β повышает риск развития асбестоза в 2,2 раза

(OR=2,211, 95% CI=1,432-50,118)

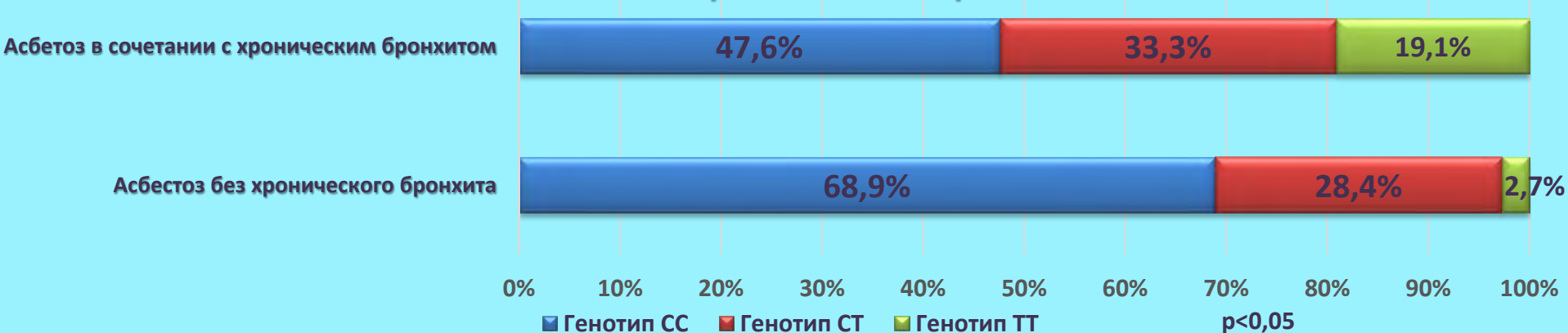
Контроль пролиферации и дифференцировки многих типов клеток



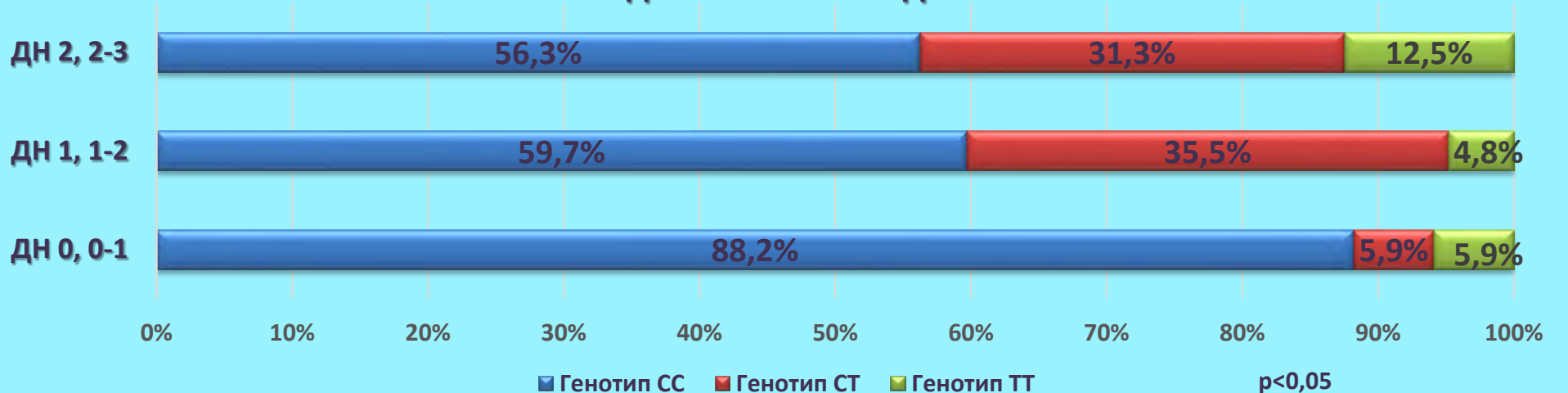
Ген IL-4 (rs2243250)



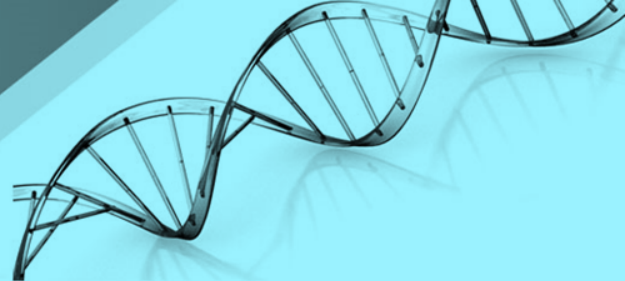
Частота встречаемости генотипов интерлейкина-4 у больных асбестозом в зависимости от наличия хронического бронхита



Частота встречаемости генотипов интерлейкина-4 у больных асбестозом в зависимости от степени дыхательной недостаточности

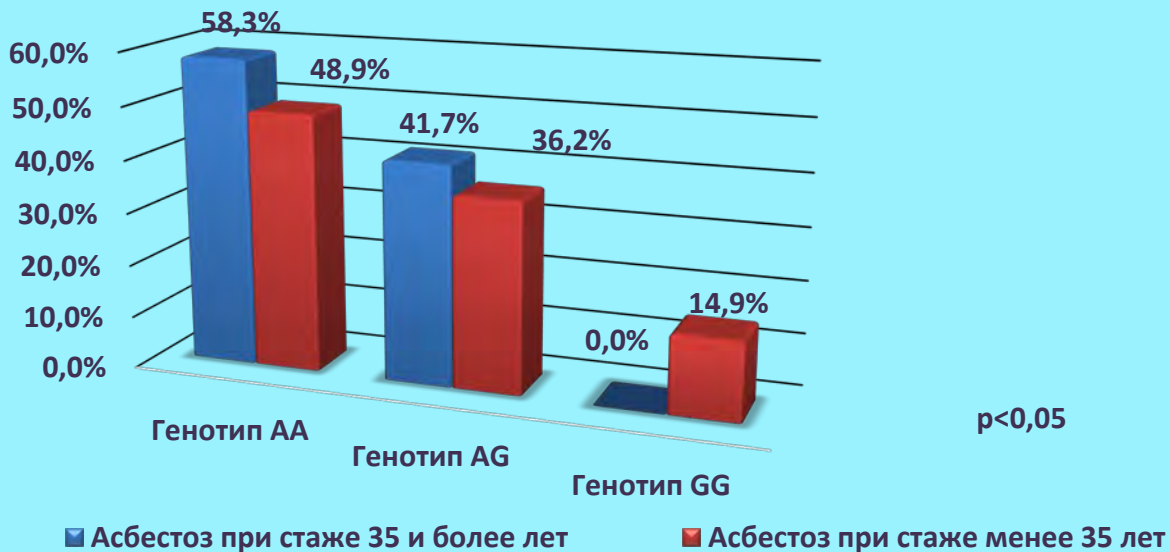


Ген GSTP1 (rs1695)

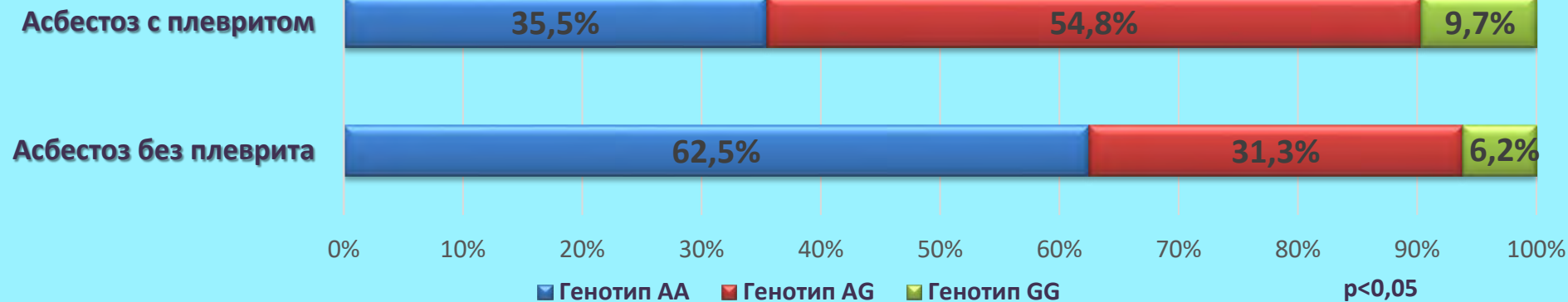


Наличие G аллели гена GSTP1 увеличивает риск поражения плевры при контакте с асбестом в 3 раза (OR=3,030, 95% CI=1,241-7,401)

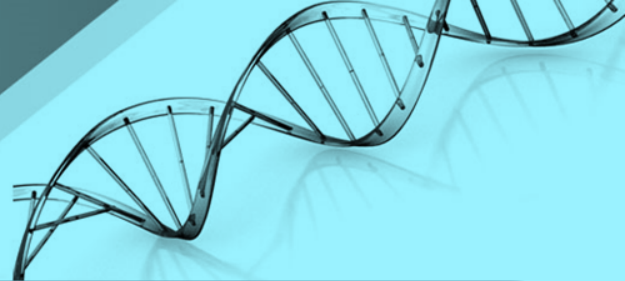
Частота встречаемости генотипов глутатион-S-трансферазы P у больных асбестозом в зависимости от стажа до развития заболевания



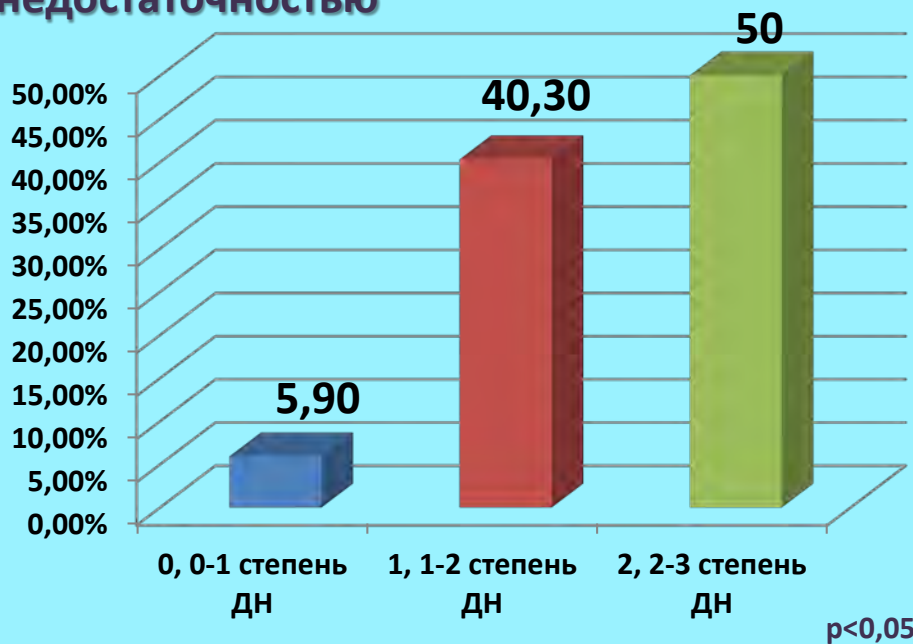
Частота встречаемости генотипов глутатион-S-трансферазы P у больных асбестозом в зависимости от наличия адгезивного плеврита



Ген IL-6 (rs1800795)

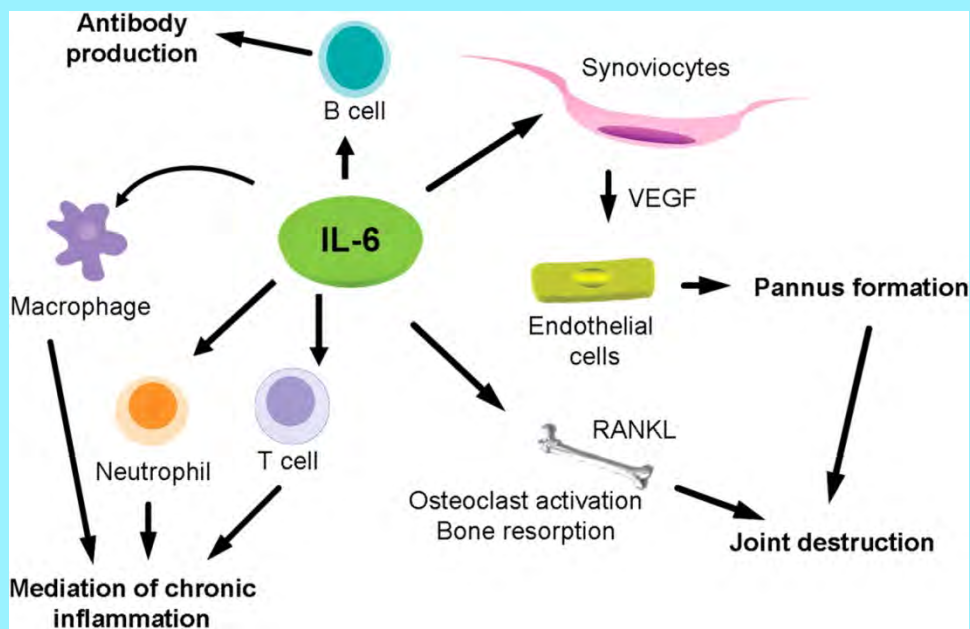


Частота встречаемости генотипа GG гена IL-6, выявленного у лиц с дыхательной недостаточностью



Провоспалительный цитокин, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, активирует предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов, стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы

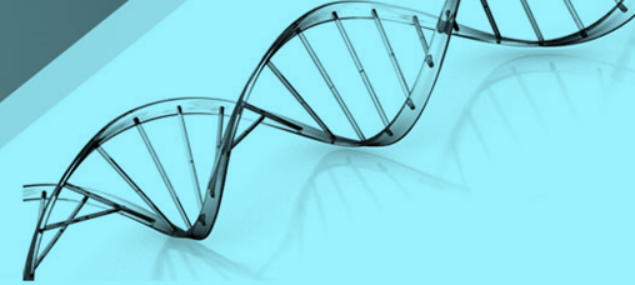
(OR=5,867, 95%
CI=1,261-27,286)



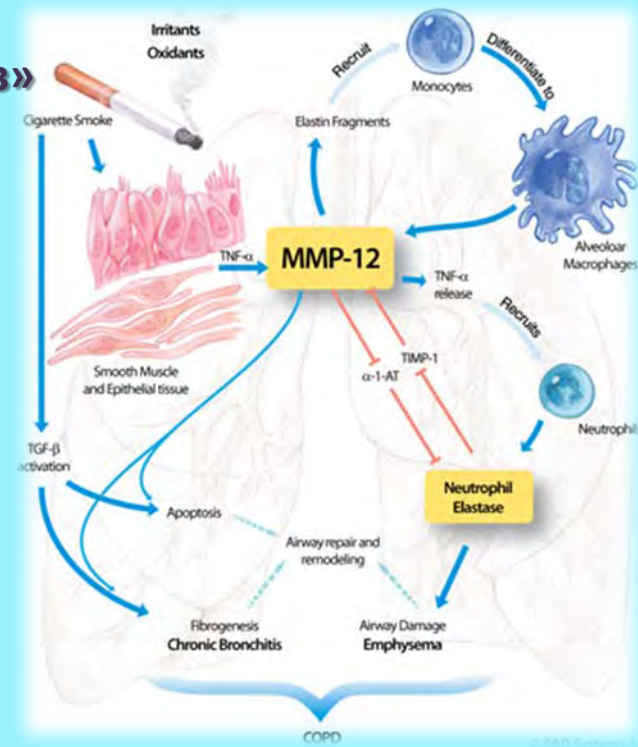
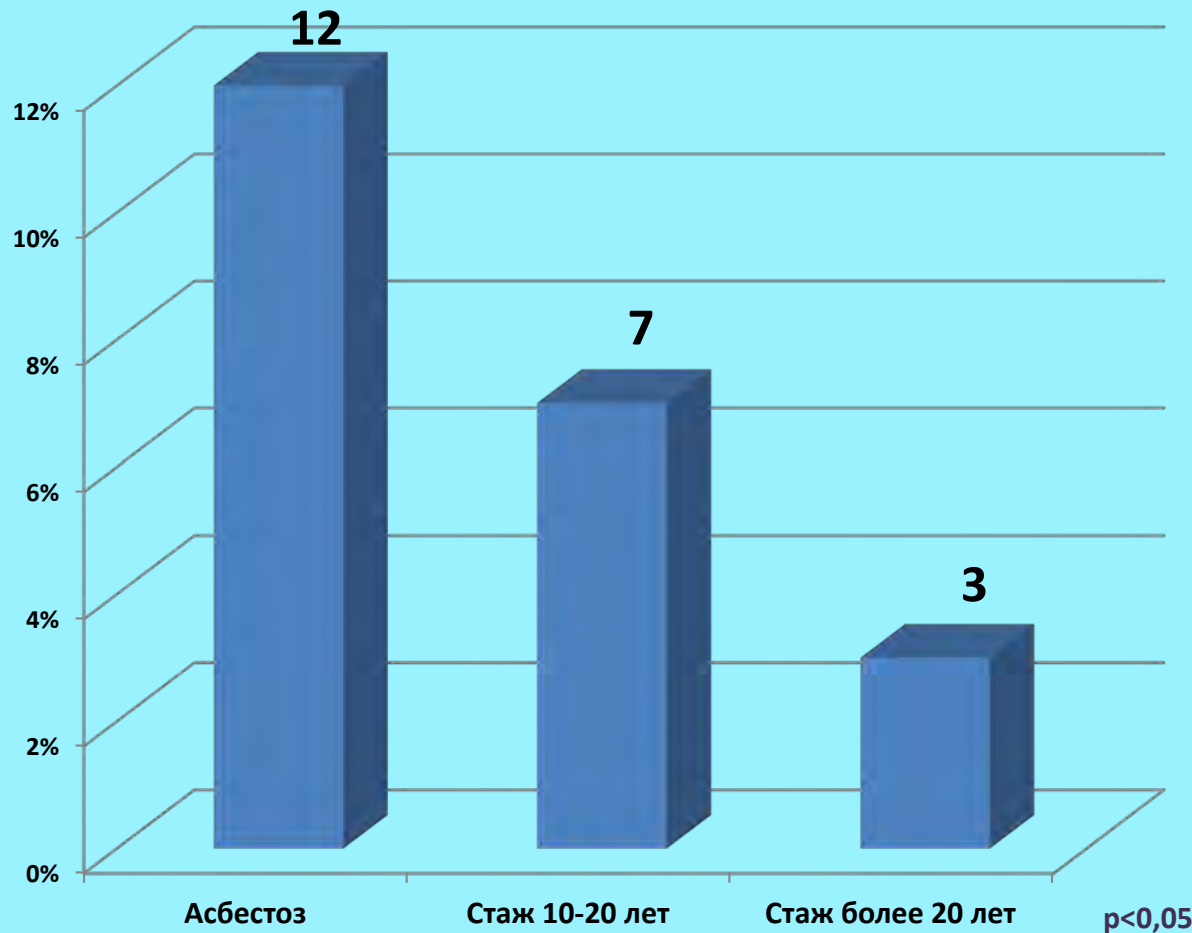
SERPINA1 (rs28929, rs17580)

MMP9 (rs17576)

MMP12 (rs652438)

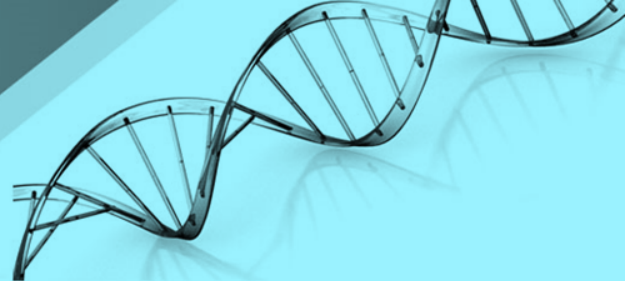


Частота встречаемости одновременного наличия двух полиморфизмов генов системы «протеолиз-антипротеолиз»



(OR=2,591, 95% CI=1,078-6,224)

Заключение



■ Критерии прогнозирования высокого риска

■ Аллель Pro гена TGFb1 (rs1800471)

■ Аллель G гена GSTP1 (rs1695)

■ Генотип CT гена SOD2 (rs4880)

■ Генотип TT гена IL4 (rs2243250)

- На риск развития асбестоза влияют генетические полиморфизмы системы «оксиданты-антиоксиданты» и системы про- и противовоспалительных цитокинов;
- Для оценки индивидуального риска развития хронического бронхита наиболее информативными являются маркеры, характеризующие дисбаланс цитокиновой регуляции;
- Для оценки риска поражения плевры наиболее информативны генетические маркеры нарушения антиоксидантной защиты;
- Информативным критерием риска развития асбестобусловленных заболеваний является одновременное наличие двух полиморфизмов генов системы «протеолиз-антипротеолиз».

Спасибо за
внимание!

