

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Ф. ИЗМЕРОВА»**

**II Международный Молодежный Форум
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»**

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

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЕЁ РОЛЬ
В ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ И ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Заместитель директора по научной работе, зав.
лабораторией медико-биологических исследований,
д.б.н. , профессор Кузьмина Л.П.**

Прогресс медицины обусловлен современными возможностями ранней доклинической диагностики заболеваний, в которой около 70% диагностической информации о состоянии организма дают лабораторные методы исследования



Лабораторная медицина –

междисциплинарная наука, объединяющая достижения медицины и естествознания и выявляющая наиболее значимые клинические маркеры на различных уровнях анализа (клетки, метаболиты, белки, генетические полиморфизмы и др.) для определения их значения в норме, характера и причин изменений в патологических процессах с использованием биоинформатики, нахождения на этой основе методов адекватной терапии.

Биохимические исследования, с первых лет существования лаборатории, были основополагающими в клинике профпатологии и направлены на получение информации о патогенезе профессиональных и ряда общих заболеваний, на разработку методологии проведения исследования, изучение общих и специфических закономерностей действия токсических веществ на метаболические процессы.



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА НАПРАВЛЕННЫ НА:

- изучение и уточнение патогенетических механизмов развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний,
- установление причины заболевания (этиологического фактора)
- решение экспертных вопросов - установление профпригодности и связи заболевания с профессией
- разработку методов для скринингового обследования работающих с целью выявления ранних нарушений состояния здоровья и ранней диагностики профессиональных, производственно-обусловленных и неинфекционных заболеваний

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА НАПРАВЛЕННЫ НА:

- на установление взаимосвязи между действующим производственным фактором, и возникающими метаболическими нарушениями, специфическими для воздействующего фактора
- на оценку тяжести клинического течения заболевания и прогноза
- оценку эффективности профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий.
- разработку биомаркеров экспозиции, эффекта и индивидуальной чувствительности

РЕФОРМИРОВАНИЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРАХОВАНИЯ ОТ НЕСЧАСТНЫХ СЛУЧАЕВ НА ПРОИЗВОДСТВЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Представляется актуальным и необходимым модернизация системы социального страхования от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, стратегическим шагом которой является **изменение приоритетности задач с возмещения расходов, связанных с несчастными случаями на производстве и профессиональными заболеваниями, на усиление роли предупредительных мер**, направленных на предупреждение производственного травматизма и профессиональных заболеваний.

Реализация проекта - в 2 этапа:

I этап

«Защита временем» - предупреждение развития профессиональных заболеваний застрахованных за счет вывода работников из опасных и (или) вредных условий труда при наличии первичных признаков профессионального заболевания и проведение максимальных реабилитационных мероприятий, направленных на полное восстановление здоровья застрахованных.

II этап

Интеграция системы досрочного пенсионного обеспечения в связи с работой во вредных и (или) опасных условиях труда в систему страхования профессиональных рисков.

- В настоящее время согласно федеральному закону и № 125-ФЗ от 1998 г. и Постановлению Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 г. № 967 **случай развития профессионального заболевания рассматривается как страховой случай только при временной или стойкой утрате трудоспособности.**
- Это вызывает у работника желание скрыть заболевание до формирования стойкой утраты трудоспособности, а, следовательно, и получения компенсации. В этом состоит одна из причин **диагностики профессиональных заболеваний на поздних стадиях.**
- Дополнительным фактором, способствующим выявлению заболевания на поздних стадиях, является **низкое качество периодических медицинских осмотров.** Все это в совокупности способствует росту инвалидности в трудоспособном возрасте.

- **Раннее выявление признаков воздействия** на организм работающих неблагоприятных факторов рабочей среды и трудового процесса является **главной задачей** при изучении состояния здоровья работников.
- Под **ранним выявлением признаков нарушения здоровья**, вызванных вредными профессиональными факторами, следует понимать **"выявление нарушения гомеостатических и компенсаторных механизмов на этапе, когда биохимические, морфологические и функциональные сдвиги, предшествующие появлению выраженных симптомов и признаков заболевания, являются полностью обратимыми"** (ВОЗ, 1977, 1986).



На сегодня, **биомаркеры экспозиции, эффекта и восприимчивости** (ВОЗ, 1993) к развитию профессиональной и общей патологии не используются в полном объеме при предварительных и периодических медицинских осмотрах из-за слабости доказательной базы их надежности и отсутствия этико-правовых норм, что требует дальнейшего изучения.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКИХ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ ПРОФОСМОТРАХ В РАМКАХ ПРИКАЗА №302Н

- Глюкоза
- Холестерин
- количественное содержание а1-антитрипсина
- АЛТ
- АСТ
- Билирубин
- ЩФ
- ГГТП
- Определение фтора в моче
- Мочевина (в крови)
- Креатинин (в крови)
- Калий
- Кальций
- Натрий

- Ретикулоциты
- Общий анализ крови без лейкоцитарной формулы
- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой

- Специфическая аллергодиагностика
- ТТГ
- Т4
- Т3

- Определение группы крови
- Определение резус-фактора

- Базофильная зернистость эритроцитов
- Тельца Гейнца
- Анализ кала на яйца гельмитов
- Анализ кала на цисты простейших
- Мазок из зева и носа на наличие патогенного стафилококка
- Микроскопия мокроты

- Метгемоглобин
- Карбоксигемоглобин

- Общий анализ мочи
- АЛК в моче
- КП в моче

- АЧТВ
- Фибриноген
- Тромбиновое время
- Протромбин
- Время кровотечения

- Медь в крови
- Медь в моче
- Ртуть в моче
- Свинец в крови

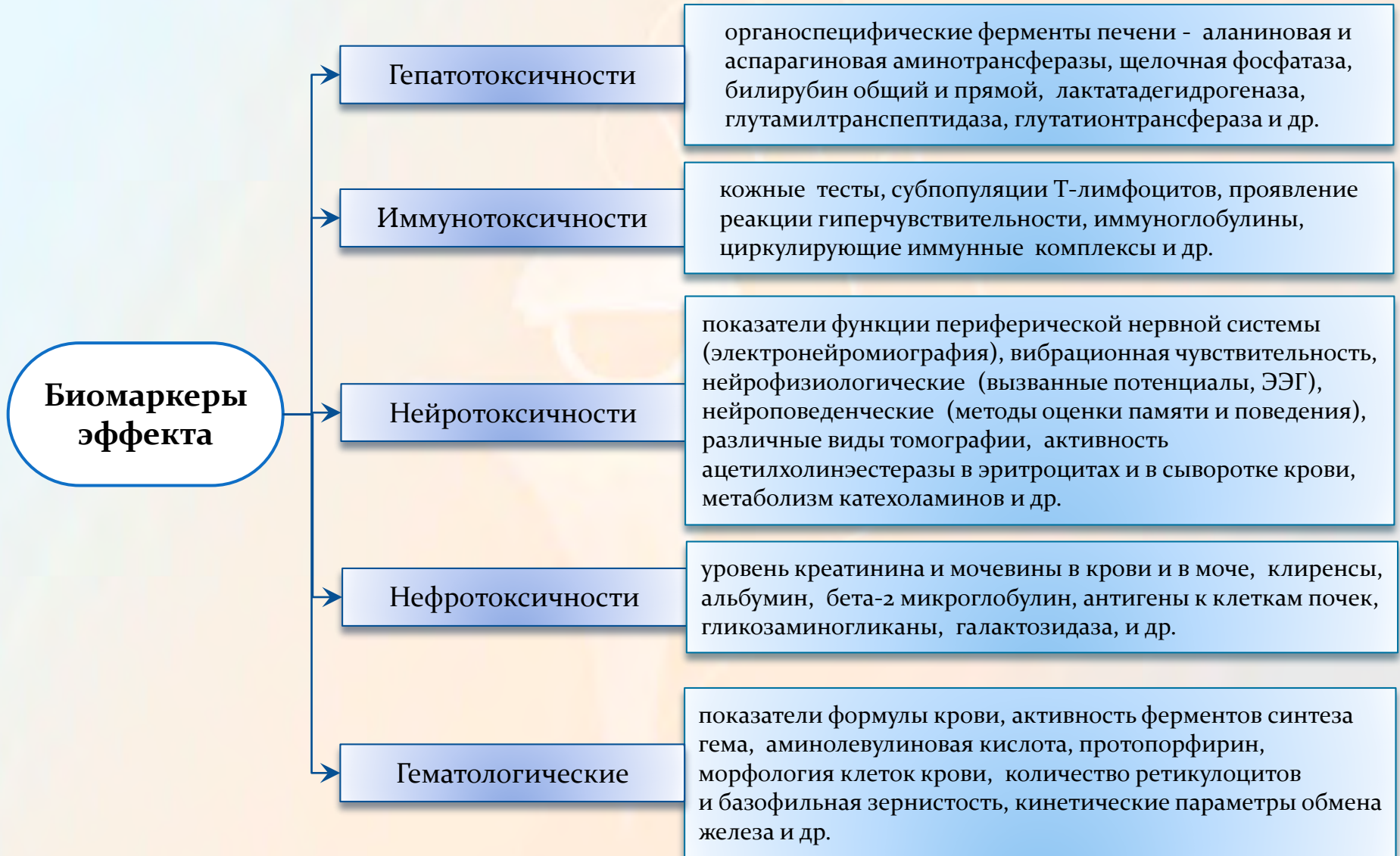
«Биомаркер — практически любой измеряемый показатель, отражающий взаимодействие между биологической системой и фактором окружающей среды (химический, физический или биологический)»

Biomarkers and risk assessment: concepts and principles // IPCS. Environ. Health Criteria № 155. – Geneva: WHO, 1993. – 82 p.

Определение биомаркеров экспозиции, эффекта (ответа) и восприимчивости позволяет установить причинную связь действующего производственного фактора с возникающими патологическими изменениями и лежащими в их основе механизмами:

- **более точно установить экспозицию,**
- **определить эффективную дозу вещества, поступившую в организм разными путями или из разных объектов окружающей среды,**
- **идентифицировать эффект на ранних стадиях его проявления,**
- **выделить из популяции в целом группы лиц, обладающих повышенной чувствительностью к воздействию производственных и экологических факторов.**
- **Биомаркеры эффекта используются для выяснения различных изменений в организме человека, происходящих на молекулярном, субклеточном, клеточном и других уровнях в результате воздействия вредных факторов окружающей и производственной среды и могут быть применены для доклинической и клинической диагностики или оценки эффективности лечения.**

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ ЭФФЕКТА ПО ОСНОВНЫМ СИСТЕМАМ



Критерии, предъявляемые к комплексу для диагностики выявления ранних признаков заболевания

Специфичность
показатель частоты получения отрицательных результатов у лиц, не страдающих данной болезнью, т.е. «истинно отрицательных» результатов

Информативность
способность биомаркера характеризовать состояние внутренней среды организма обследуемого и выявлять патологические отклонения

Воспроизводимость
степень совпадения результата при многократном исследовании одной и той же пробы биологического материала

Требования к биомаркерам

Чувствительность
показатель частоты получения положительных результатов у пациентов, имеющих данное заболевание, т.е. «истинно положительных» результатов

Информация о воздействии вредных производственных факторов

Интенсивность, длительность
количественная характеристика силы воздействия производственного фактора, учитывающая частоту воздействия, интенсивность воздействия и продолжительность действия

Комплексность
одновременное действие, воздействие различных по своей природе производственных факторов

ПРОИЗВОДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Основные группы производственно-обусловленных заболеваний, требующих изучения и решения вопроса о значимости вредных и неблагоприятных производственных факторов в их развитии (*теория ВОЗ*)

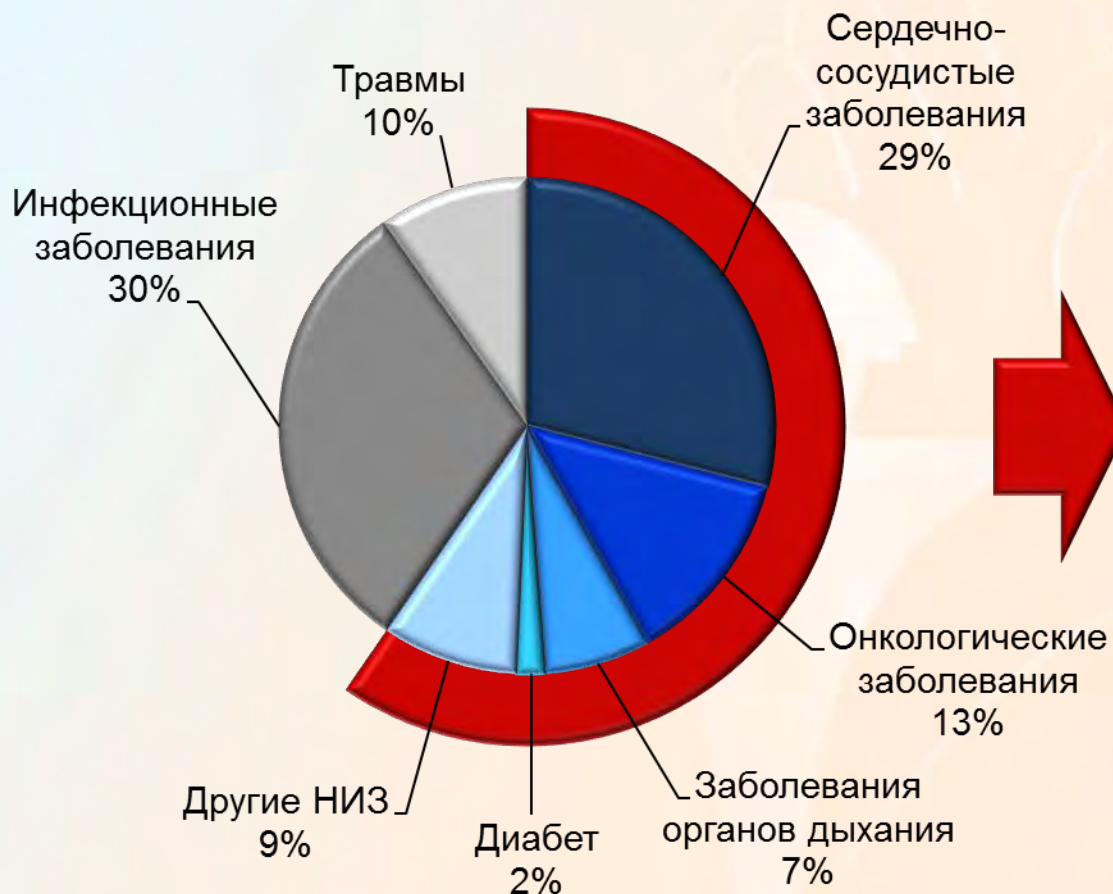
- Кардиоваскулярные заболевания: артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС).
- Психогенные болезни и психические расстройства.
- Респираторные болезни (бронхиальная астма, бронхит, рак, ринофарингит).
- Заболевания опорно-двигательного аппарата (боли в поясничном отделе позвоночника).
- Нарушение репродуктивной функции.

Производственно-обусловленные заболевания — группа болезней полиэтиологичных по своей природе, в возникновение которых производственные факторы вносят определенный вклад. Для этих заболеваний характерны:

- Большая распространенность;
- недостаточная изученность количественных показателей условий труда, определяющих развитие болезни;
- значительные социальные последствия – негативные влияния на такие демографические показатели, как смертность и продолжительность жизни, частые, а иногда и длительные заболевания с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ).

Производственно-обусловленная заболеваемость – заболеваемость (*стандартизованная по возрасту*) общими (*не относящимися к профессиональным*) заболеваниями различной этиологии (*преимущественно полиэтиологичным*), имеющая тенденцию к повышению по мере увеличения стажа работы в неблагоприятных условиях труда и превышающая таковую в профессиональных группах, не контактирующих с вредными факторами.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА СМЕРТНОСТИ В МИРЕ¹

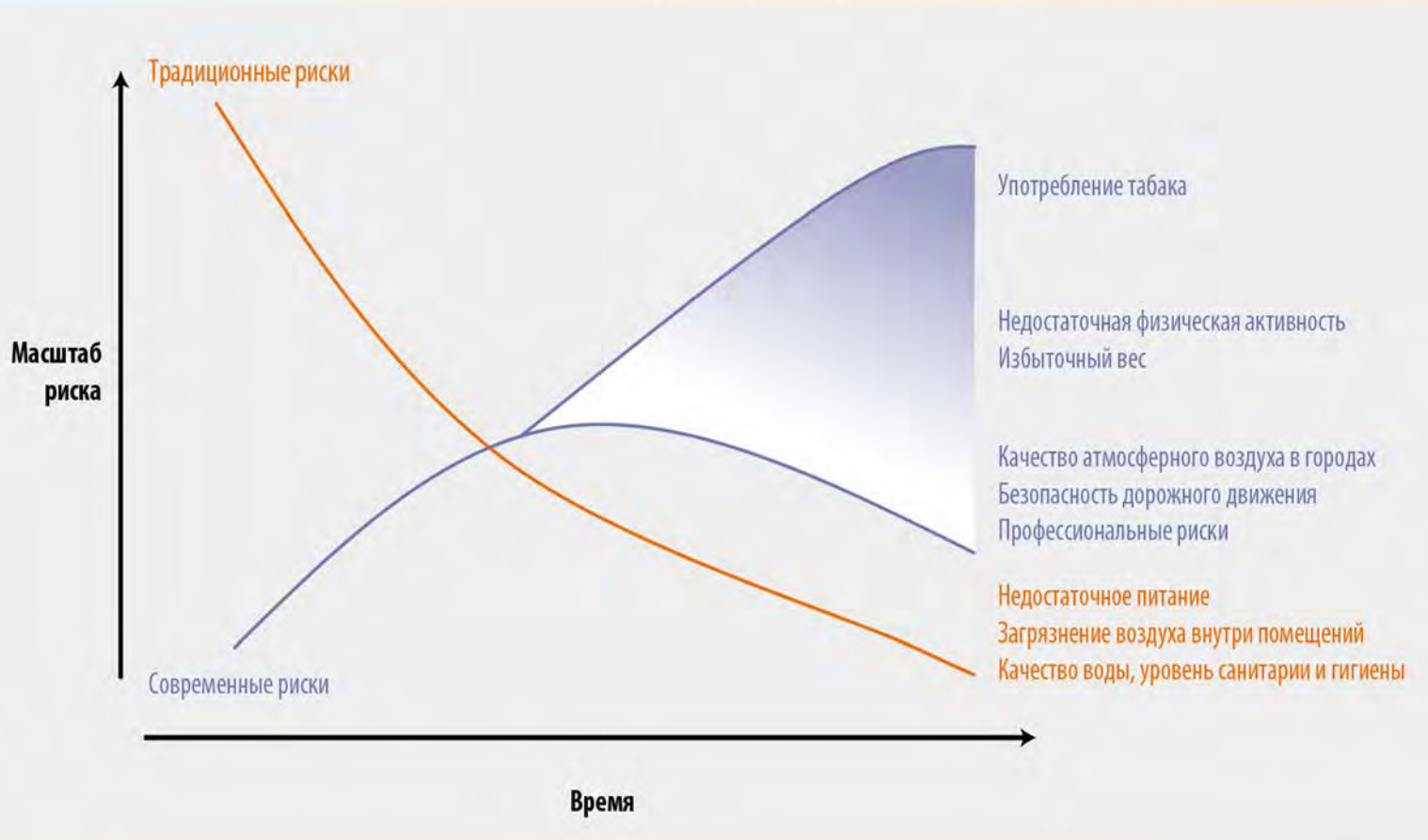


**НИЗ являются
причиной**

60%

**всех смертей в
мире**

ТРАНСФОРМАЦИЯ РИСКОВ




По данным ВОЗ, 2015 год

ПО ОЦЕНКАМ ЭКСПЕРТОВ ВОЗ ВАЖНЕЙШУЮ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИГРАЮТ ТАКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА КАК:

- артериальная гипертензия (величина вклада 35,5%),
 - гиперхолестеринемия (23,0%),
 - курение (17,1%),
 - Несбалансированное питание (микронутриентная недостаточность, дефицит белка, избыточное потребление насыщенных жирных кислот) (12,9%),
 - ожирение (12,5%),
 - недостаточная физическая активность (9,0%),
 - фактор злоупотребления алкоголем (11,9%).
- Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия относятся к категории биологических факторов, но они в очень большой степени зависят от всех остальных факторов риска, которые относятся к категории поведенческих или связанных с нездоровым образом жизни.


- Для сохранения и укрепления здоровья работающих во вредных и опасных условиях труда необходимо повысить приоритет профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними на всех уровнях возможного влияния:
 - на нормативно-законодательном (государственном),
 - на корпоративном уровне (предприятия),
 - на индивидуальном уровне.
- Профилактика поведенческих (модифицируемых) факторов риска неинфекционных заболеваний путем пропаганды здорового образа жизни и здорового питания у работников различных отраслей экономической деятельности.
- Ранняя донозологическая диагностика метаболических изменений (дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперинсулинемия, тромбогенные факторы и др.), являющихся биологическими факторами риска неинфекционных заболеваний.
- Мониторинг модифицируемых и немодифицируемых факторов риска неинфекционных заболеваний у работающих во вредных и опасных условиях труда на всех уровнях медико-санитарного обеспечения, в частности, при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров.



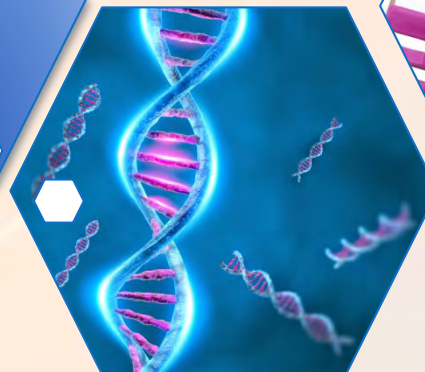
Лабораторная
медицина

Персонализи-
рованная
медицина

Предиктивная
медицина



Трансляционная
медицина



4П-МЕДИЦИНА

При участии пациента (**партисипаторная** - от «participate» - принимать участие) – подразумевающая активное участие пациента в выявлении его генетических особенностей и превентивных мер

Превентивная –
предупреждающая
болезнь



Предиктивная –
предсказание
болезни до ее
симптоматического
проявления

Персонализированная – учитывающая индивидуальные особенности пациента, прежде всего, генетические

Вызовы, стоящие перед современной медициной, диктуют необходимость создания принципиально новой модели организации медицинской помощи, базирующейся на научно-технологических и методологических достижениях в области геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и биоинформатики

ОСНОВНАЯ КОНЦЕПЦИЯ НОВОГО СТРАТЕГИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ 4П-МЕДИЦИНЫ

**Индивидуальное
здоровье человека**

**Доклиническое
выявление
заболеваний**

Последующие превентивные мероприятия, стабилизирующие показатели заболеваемости, снижающие инвалидизацию трудоспособного населения, существенно сокращают расходы на лечение уже заболевших людей

Преимущество перехода с **лечебно-диагностической** модели медицины на модель **4П-медицины** – использование эффективных технологий в выборе **индивидуальных диагностических, профилактических и терапевтических средств** при активном мотивированном участии пациента для раннего предупреждения заболевания

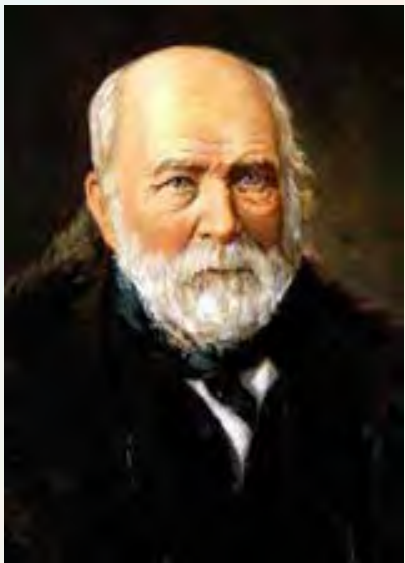
ИСТОРИЯ



«Основное, подчас решающее значение из внутренних причин болезней имеют факторы наследственного предрасположения и индивидуальность» (И.В. Давыдовский)



«Врач лечит не болезнь, а больного» М.Я. Мудров



«Болезнь легче предупредить, чем лечить» (Н.И. Пирогов)



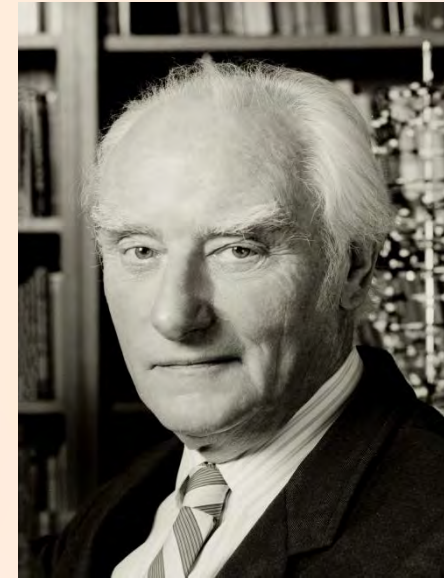
«Три направления персонифицированной медицины: профилактика, диагностика и лечение» М.А. Пальцев (2011)



ИСТОРИЯ



«Открытие двойной спирали ДНК стало одним из ключевых вех в истории мировой биологии»
Дж. Уотсон и Ф. Крик



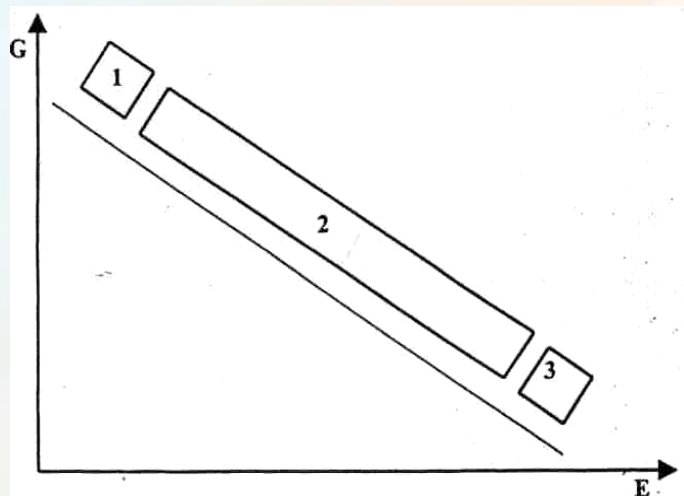
«Один из пионеров расшифровки генома человека, создатель «4П медицины»
L. Hood

«Открытие главного комплекса гистосовместимости, группы генов, отвечающих за распознавание чужеродных веществ и развитие иммунного ответа»
Жан Доссе



СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ В МЕДИЦИНЕ:

Соотносительная роль
генетических (G) и средовых (E)
факторов
в развитии болезней человека



- 1- наследственные болезни
- 2 – болезни с наследственной предрасположенностью
- 3 – ненаследственные болезни

- наследственные или моногенные болезни, в основе которых лежит **дефект гена**
- ненаследственные или полигенные болезни, которые являются следствием нарушения регуляции **экспрессии нормальных генов** и развиваются при взаимодействии с факторами внешней среды, в том числе производственной и факторов трудового процесса (профессиональные и производственно-обусловленные заболевания).



- На современном этапе развития медицины труда в целях сохранения здоровья и трудового долголетия лиц представляется актуальным **разработка информативных критериев риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний** с использованием современных молекулярных технологий (геномных, постгеномных, протеомных, метаболомных)



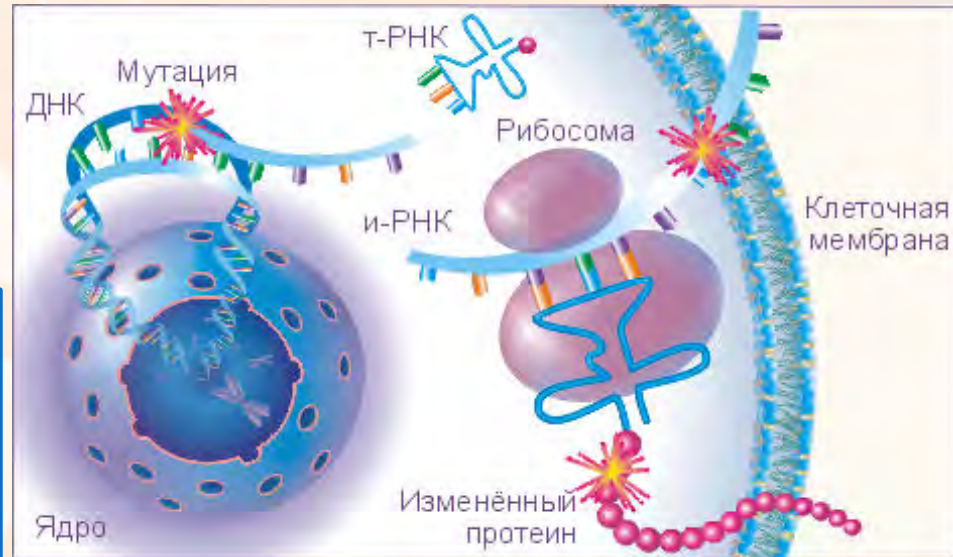
Полиморфизм генов

Определение нуклеотидных замен (точечные мутации, повторы нуклеотидов)

Определение делеции – выпадение десятков или сотен нуклеотидных оснований

Инновационные стратегии, основанные на геномных и постгеномных технологиях заключаются в определении клинически значимых полиморфизмов генов

- разработка новых методов скрининга,
- ранняя диагностика,
- прогнозирование рисков развития,
- профилактика,
- подбор лекарственной терапии,
- прогноз широко распространенных мультифакториальных заболеваний, включая профессиональные и производственно-обусловленные, у работающих во вредных и опасных условиях труда



ИННОВАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ, ОСНОВАННЫЕ НА ГЕНОМНЫХ И ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ

Полиморфизм генов

Определение нуклеотидных замен (точечные мутации, повторы нуклеотидов)

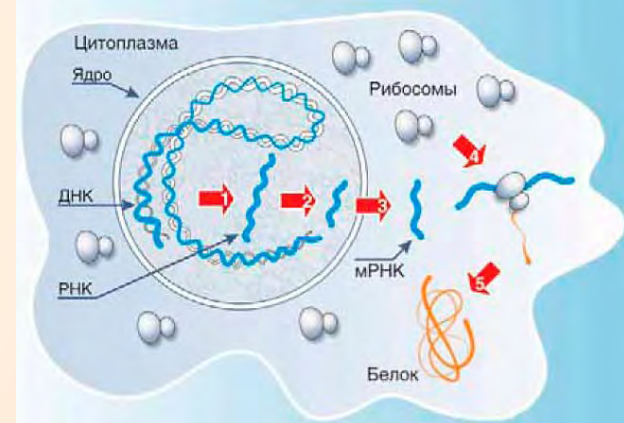


Определение делеции – выпадение десятков/сотен нуклеотидных основани

Разработка новых методов скрининга, ранняя диагностика, прогнозирование рисков развития, профилактика, подбор лекарственной терапии, прогноз широко распространенных мультифакториальных заболеваний, включая профессиональные и производственно-обусловленные, у работающих во вредных и опасных условиях труда

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В МЕДИЦИНЕ ТРУДА ДЛЯ:

- Определения **клинически значимых полиморфизмов** генов-триггеров профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний и генов биотрансформации при воздействии факторов производственной среды;
- Выяснения взаимодействий между патологическими мутациями генов и их биохимическим фенотипом и клиническим проявлением заболевания;
- Выявление **предикторов** профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний



Цепь событий в изучении детальных молекулярных механизмов конкретных патологий



ГЕНЫ-ТРИГГЕРЫ (КАНДИДАТЫ) И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КОЖИ

Производственные факторы:
металлы-аллергены (хром, кобальт, никель), цементные растворы, органические растворители, медикаменты и др.

Развитие профессиональной патологии кожи

1. Гены цитокинов

Противовоспалительные цитокины, ограничивающие развитие воспаления

Интерлейкин 4 – полиморфизм С589Т
Интерлейкин 10 – полиморфизмы С819Т, G1082А, С592А

Провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа

Фактор некроза опухоли- α (ФНО α) - полиморфизм G308А

На основании проведенных исследований были предложены:

1. Способ определения наследственной предрасположенности к сенсibilизации производственными аллергенами
2. Способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных алергодерматозов при воздействии хрома, никеля и кобальта

ГЕНЫ-ТРИГГЕРЫ (КАНДИДАТЫ) И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КОЖИ

2. Гены системы биотрансформации ксенобиотиков

I Фаза Cyp1A1, Cyp3A4

II Фаза
GSTM1, GSTT1, GSTP1,
EPHX-1

На основании проведенных исследований были предложены:

1. Персонализированный способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных аллергических дерматозов при воздействии факторов раздражающего и сенсibiliзирующего действия

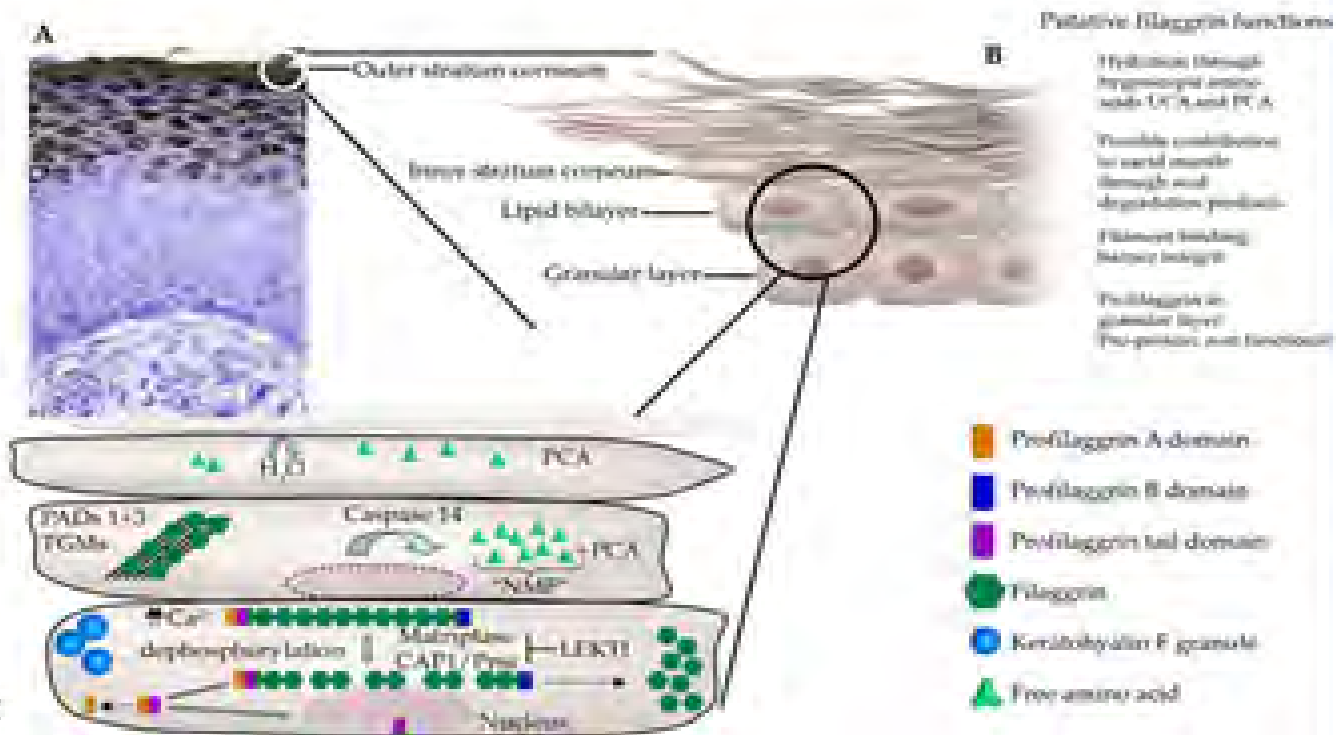
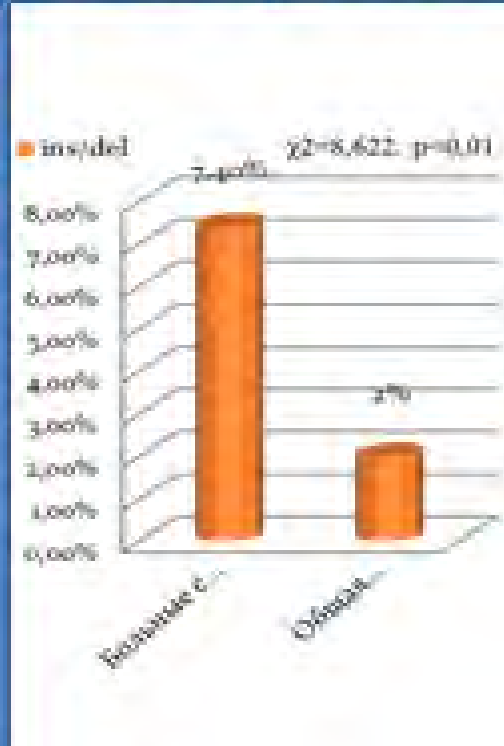
2. Персонализированный способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных аллергических дерматозов при воздействии факторов раздражающего и сенсibiliзирующего действия



ГЕНЫ-ТРИГГЕРЫ (КАНДИДАТЫ) И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КОЖИ

Нарушение экспрессии гена филаггрина

У больных профаллергодерматозами выявлен полиморфный вариант гена филаггрина *ins/del* у 7,4% обследованных лиц, при этом у всех больных были нарушены показатели барьерной функции кожи (гидратантность, уровень pH, содержание липидов на поверхности кожи), что свидетельствует о роли полиморфного варианта гена филаггрина в механизмах формирования профессиональных аллергодерматозов.

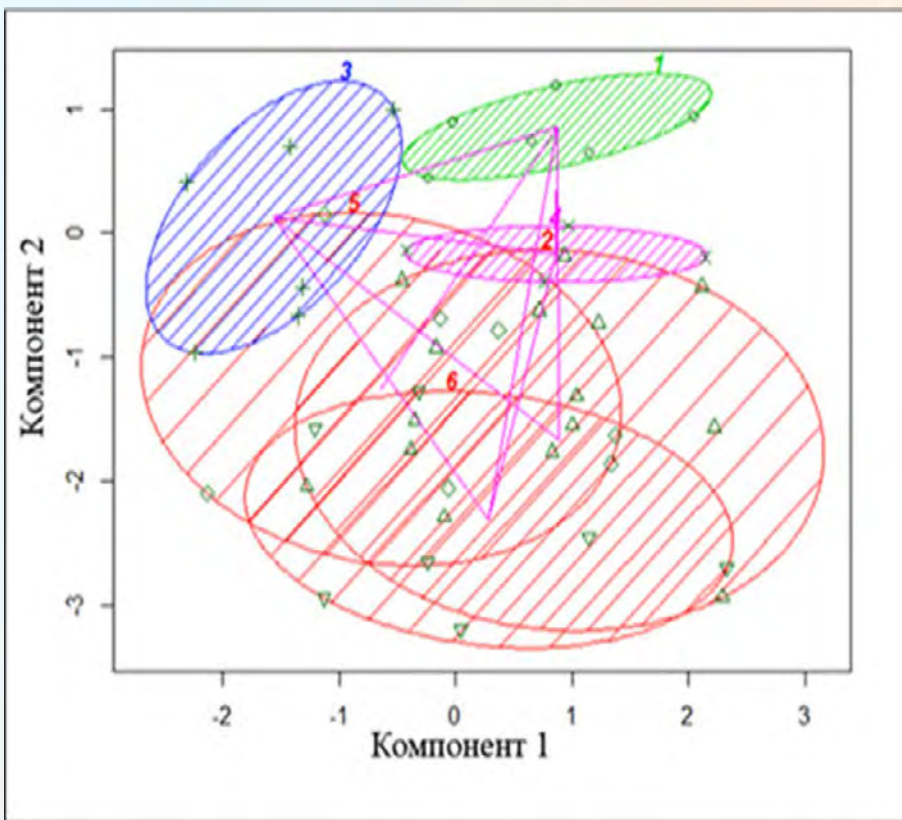


Показатели полиморфных вариантов гена филаггрина в сравнении с популяцией

ГЕНЫ-ТРИГГЕРЫ (КАНДИДАТЫ) И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ



ГЕНЫ-ТРИГГЕРЫ (КАНДИДАТЫ) И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



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** (Ил-10, IL-10 C-592A), **микросомальной эпоксидгидролазы один** (EPHX1 Tyr-113His), **матриксной металлопротеиназы двенадцать** (MMP-12 A-82G) и **супероксид дисмутазы** (MnSOD, SOD2 T-58C)

Фенотипирование профессиональной бронхиальной астмы становится **ключевым**

методом для выбора оптимальной терапии, позволяет обеспечить дифференцированный подход к лечению, разработке индивидуальных схем терапии данного заболевания и эффективных алгоритмов применения лекарственных препаратов, прогнозировать ответ на лечение и течение заболевания

ГЕНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХОБЛ

- ХОБЛ – представитель заболеваний с генетической предрасположенностью, или мультигенных заболеваний; то есть развитие заболевания зависит от множества генов, их сочетания и взаимодействия с внешними факторами.
- О роли генома свидетельствует тот факт, что экспозиция доказанных факторов риска (в том числе и профессиональных поллютантов) не обязательно приводит к развитию ХОБЛ.
- Доказано, что в формировании ХОБЛ помимо известных экзогенных факторов (табакокурение, профессиональные агенты, атмосферные поллютанты) большое значение имеют генетические маркеры, определяющие развитие и прогрессирование данной патологии, в том числе, медиаторы воспаления, дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз, окислительный стресс, биотрансформация ксенобиотиков.

Медиаторы воспаления

Гены		Функция
TNF- α	Фактор некроза опухоли-альфа	Инициация синтеза IL-1, IL-6, IL-8, окислительный стресс
TGFB1	Трансформирующий фактор роста бета	Контроль пролиферации и дифференцировки многих типов клеток
IL6	Интерлейкин-6	Стимулирует созревание В-лимфоцитов, синтез Т-клеток
IL13	Интерлейкин-13	Эффекторная функция Th2 клеток
IL1B	Интерлейкин-1 бета	Регуляция воспаления
LTA	Лимфотоксин альфа	Воспаление
IL4	Интерлейкин-4	Дифференциация Th2 клеток, индукция синтеза IgE

ГЕНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХОБЛ

Система «протеазы-антипротеиназы»

Гены		Функция
SERPINE1	α 1-антитрипсин	Защищают ткани дыхательных путей от воздействия протеолитических ферментов
MMP9	Матриксная металлопротеиназа 9	Определяет действие трансформирующего фактора- β , необходимого для восстановления ткани при повреждении
MMP12	Матриксная металлопротеиназа 12	Воспаление дыхательных путей

Окислительный стресс

Гены		Функция
EPHX1	Микросомальная эпоксидгидроксилаза	Метаболизм и детоксикация экзогенных химикатов
GSTP1	Глутатион-S-трансфераза изоформа P	Окислительный стресс (детоксикация)
GSTM1	Глутатион-S-трансфераза изоформа M	Окислительный стресс (детоксикация)
GSTT1	Глутатион-S-трансфераза изоформа T	Окислительный стресс (детоксикация)
SOD3	Супероксиддисмутаза	Защита легких и других тканей от окислительного стресса

Бронхообструкция

Гены		Функция
ADRB2	β 2-адренорецепторы	Расслабление гладкой мускулатуры бронхов

ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХОБЛ (ШПАГИНА Л.А. И СОАВ., 2013)

TGFB1(трансформирующий фактор роста бета): контроль пролиферации и дифференцировки многих типов клеток

- Генотип AA является протективным в отношении развития ХОБЛ.
- Ассоциация полиморфизма с концентрацией СРБ в сыворотке, которая снижалась в ряду генотипов AA, AG, GG.

IL-6R (рецептор интерлейкина-6): ИЛ-6 стимулирует созревание В-лимфоцитов, синтез Т-клеток

- В отличии от данных J.V. Wilk et al. (2007) не выявлена ассоциация полиморфизма IL-6R с ХОБЛ.

SOD3 (супероксиддисмутаза): защита легких и других тканей от оксидативного стресса

- Полиморфизм SOD3 оказался непригоден для изучения из-за низкой частоты редкого аллеля.

ННП (белок семейства Hedgehog): сигнальный белок, необходимый в процессе роста легких

- Генотип AG является протективным, установлена ассоциация с функцией легких – ОФV1 снижается в ряду генотипов GG, AA, AG.

CHRNA3 (рецептор никотина)

- Ген ассоциирован с никотиновой зависимостью.
- Не выявлена ассоциация с развитием ХОБЛ.

Гены-триггеры (кандидаты) и предикторы развития нозологической синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома



ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНАЯ СИСТЕМА

Протеиназы

- 1 нейтрофильная эластаза(НЭ)
- 2 сериновые (эластаза, катепсин G)
- 3 цистеиновые(катепсины B,C,H,L)
- 4 металлопротеиназы

↓
коллагеназы (ММП-1,8, 13,18)

↓
желатиназы (ММП -2,9)

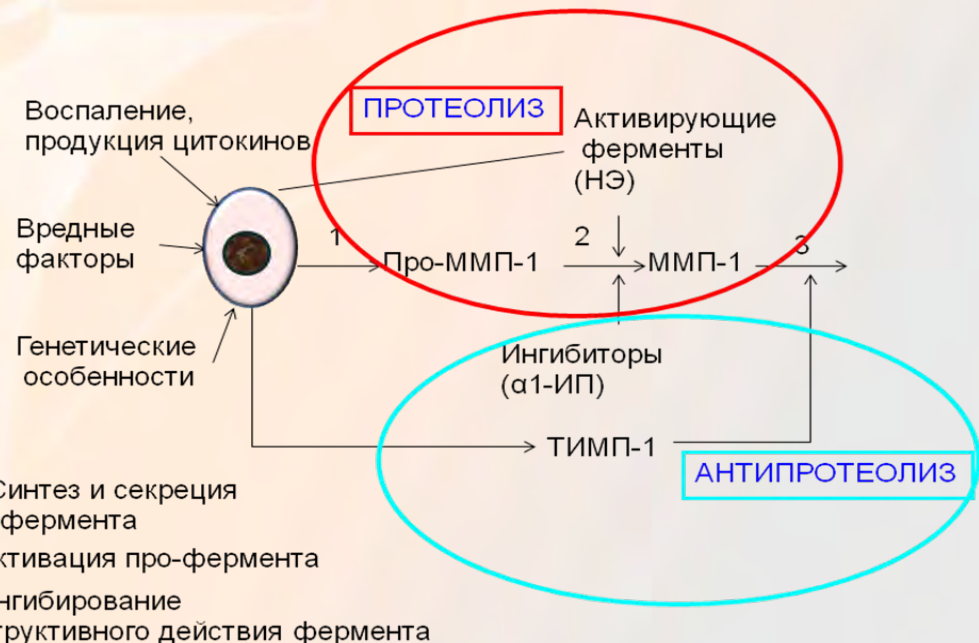
↓
стромелизины (ММП-3,10,11)

↓
мембранный тип
ММП - МТ-ММП (ММП-14,15,16,17)
ММП, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7,12,19,20).

Антипротеиназы

- 1 α 1 - ингибитор протеиназ
- 2 α 2 - макроглобулин
- 3 α 1 - антихимотрипсин
- 4 тканевые ингибиторы Металлопротеиназ (ТИМП-1,2,3,4)

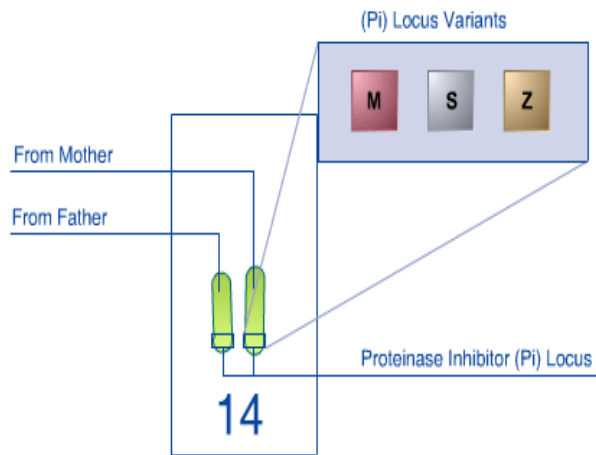
Схема взаимодействия ферментов и их ингибиторов.



АЛЬФА₁-АНТИТРИПСИН (АЛЬФА₁-ИНГИБИТОР ПРОТЕИНАЗ)

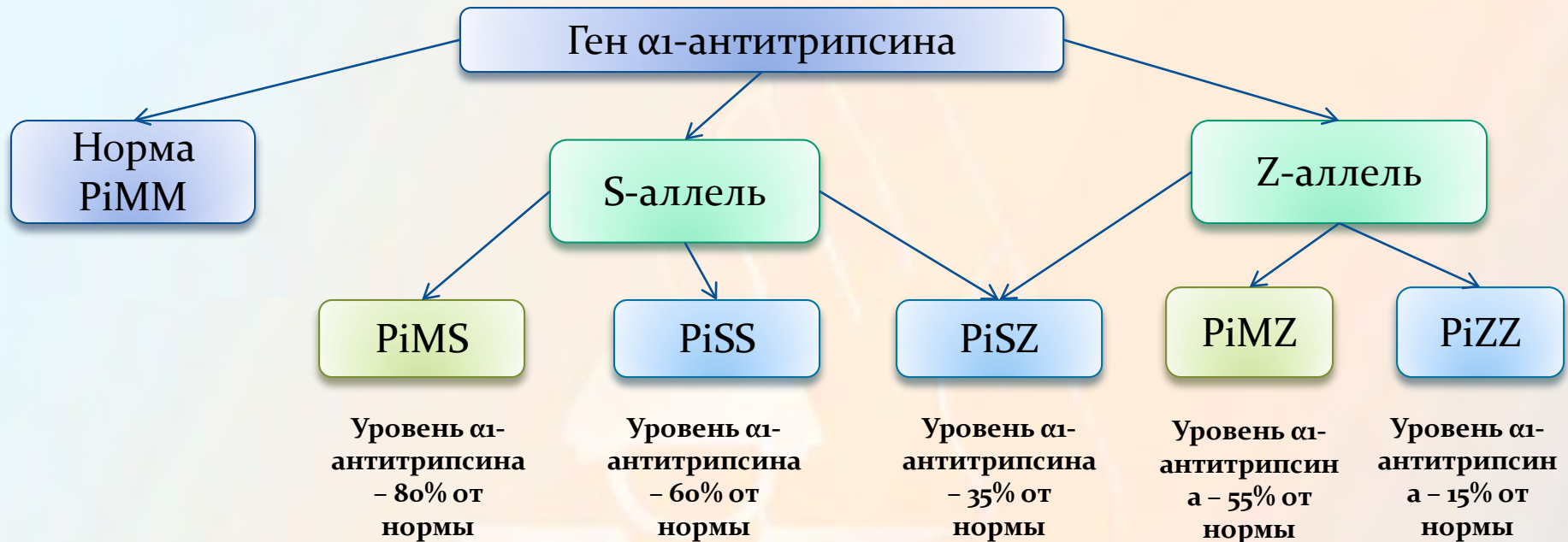
- **Альфа-1-антитрипсин** — гликопротеин с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот
- Синтезируется в основном гепатоцитами, в меньших количествах — нейтрофилами, макрофагами, энтероцитами.
- Альфа-1-антитрипсин тормозит действие трипсина, химотрипсина, эластазы, калликрейна, катепсинов и других ферментов тканевых протеаз, ограничивая таким образом избыточное повреждение тканей при воспалении.
- Дефицит А₁-АТ приводит к повышенному накоплению протеолитических энзимов и последующему повреждению тканей.
- Референтные величины:
 - до 60 лет — 0,78-2,0 г/л,
 - старше 60 лет — 1,15-2,0 г/л
- Белок острой фазы. Содержание в сыворотке повышается при воспалительных процессах до 2-3 норм.
- Клиническое значение имеет количественный и качественный дефект этого фермента.

ВЫЯВЛЕНИЕ Z И S АЛЛЕЛЕЙ (АМИНОКИСЛОТНЫЕ ЗАМЕНЫ) В ГЕНЕ α_1 - ИНГИБИТОРА ПРОТЕИНАЗ С ПОМОЩЬЮ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ



- Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что **90% дефицитных вариантов гена α_1 -ингибитора протеиназ не идентифицируется при количественном определении белка в сыворотке крови.**
- Это подтверждает необходимость внедрения в клиническую практику медицины труда расширенного исследования протеиназно-ингибиторной системы на молекулярно-генетическом и биохимическом уровнях с определением активности протеолитических ферментов и их ингибиторов и с выявлением гипосекреторных мутаций гена α_1 -ингибитора протеиназ с помощью генетического тестирования.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ α_1 -АНТИТРИПСИНА



- Мутации в гене α_1 -антитрипсина сопровождаются снижением уровня белка в сыворотке крови.
- В настоящее время разработана α_1 -антитрипсин-замещающая терапия, показанием к которой являются молодой возраст пациентов и тяжелый дефицит этого белка.

МУТАЦИЯ S

$A^{867} \rightarrow T^{867}$

$Glu^{264} \rightarrow Val^{264}$

МУТАЦИЯ Z

$G^{1100} \rightarrow A^{1100}$

$Glu^{342} \rightarrow Lys^{342}$

Гетеро- или гомозиготные по Z и S аллелям варианты гена α_1 -ингибитора протеиназ являются гипосекреторными и определяют более высокий риск развития заболеваний бронхолегочной системы.

ПРЕДИКТОР

(«предсказатель», от англ. predict предсказывать) — соединение (чаще всего специфический белок), повышение концентрации которого связано с повышением риска возникновения определенной патологии или группы взаимосвязанных патологий. Концентрации предиктора соответствует количественному показателю относительного риска (ОР) возникновения патологии и степени ее тяжести.

ОР - это риск будущего события (например, острого коронарного) в зависимости от концентрации предиктора.

$$\text{ОР} = \frac{\text{вероятность события при концентрации предиктора А равной М}}{\text{вероятность события при нормальной (N) концентрации предиктора А}}$$

Длительные и широкомасштабные исследования связи между концентрациями определенных белков и ферментов и развитием конкретных патологий в будущем привели к пересмотру некоторых традиционных концепций, в частности, представлений о механизмах атерогенеза, что в свою очередь привело к появлению новых маркеров. Эти новые маркеры могут свидетельствовать о ранних, субклинических стадиях атеросклероза.

Согласно традиционной теории, причина атеросклероза в нарушении метаболизма холестерина, приводящем к повышению его уровня в крови, в особенности к повышению "атерогенного" Х-ЛПНП и понижению "антиатерогенного" Х-ЛПВП.

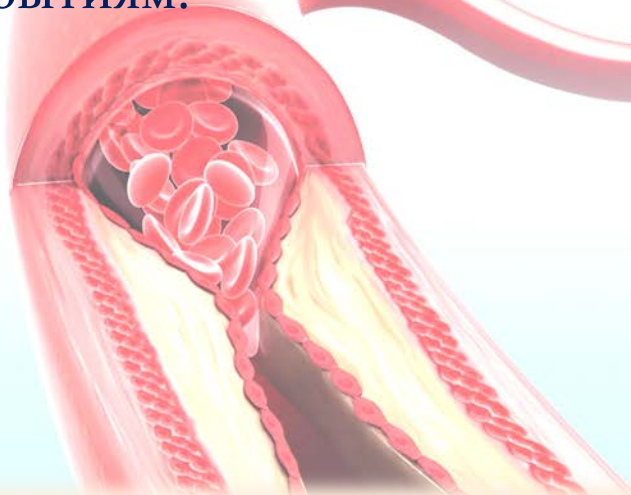


В последнее время накапливаются данные, что

- 1) примерно половина случаев атеросклероза имеет место при нормальных уровнях Х-ЛПНП и Х-ЛПВП,
- 2) повышение базовой концентрации С-реактивного белка (в диапазоне от 0,5 до 10,0 мг/л), происходящее даже на фоне нормальных уровней Х-ЛПНП, ведет к атеросклерозу и затем к острым коронарным событиям.

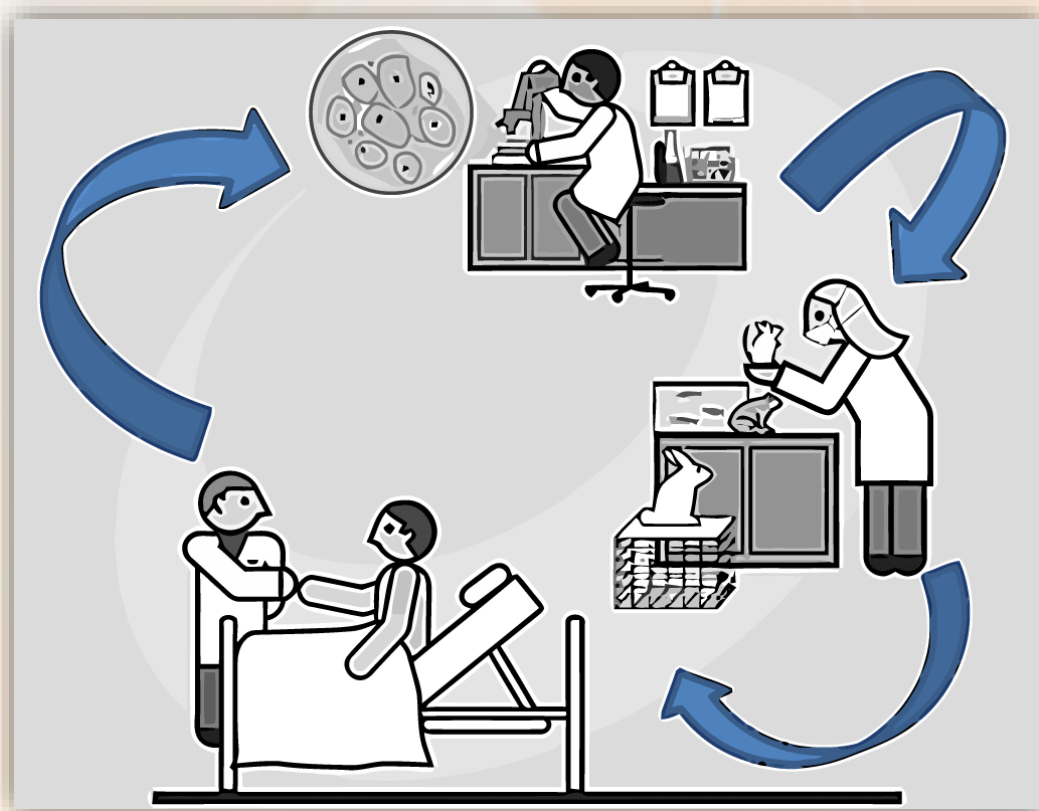
Наиболее "атерогенными" являются не повышенные концентрации Х-ЛПНП, а

- 1) уменьшение размера (диаметра) частиц Х-ЛПНП,
- 2) окисление Х-ЛПНП,
- 3) химическая модификация ключевого белка Х-ЛПВП — аполипопротеина А₁,
- 4) повышение активности миелопероксидазы — центрального фермента врожденного (неспецифического) иммунитета,
- 5) повышение активности фосфолипазы А₂, связанной с Х-ЛПНП и расщепляющей окисленный Х-ЛПНП.



ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА –

процесс, предусматривающий перенос открытий, сделанных в результате фундаментальных исследований в биомедицине, в медицинскую практику с целью улучшения диагностики и лечения.





Одним из этапов применения трансляционных медицинских подходов является оценка клинической полезности использования открытия, организация соответствующих исследований, совершенствование доказательных рекомендаций, **организация распространения диагностических и лечебных методик и внедрение их в практику здравоохранения.**

- ✓ Первый институт трансляционной медицины и терапии (ITMAT) создан в начале 2005 года в США
- ✓ В 2010 году в Калифорнии (Сан-Франциско) на исследования в указанной области выделено 1,5 млрд. долларов.
- ✓ Во Франции реализуется программа SESAM по оценке доклинических признаков патологии и определение склонности человека к различным заболеваниям.
- ✓ В Великобритании «Биобанк» по генетической информации о британцах различных этнических групп.

ЗАДАЧИ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ:

- распознавание всех первичных и вторичных медиаторов заболевания,
- развитие технологической и инструментальной базы,
- создание диагностических протоколов ,
- создание эффективной, экономичной диагностики.

Приоритетной задачей трансляционной медицины является разработка инновационных методов молекулярной диагностики

ПО ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ТРУДА (МОТ)

стресс может способствовать развитию



В Европе **СТРЕСС** является **ВТОРОЙ** наиболее частой **ПРИЧИНОЙ НАРУШЕНИЙ** здоровья

50–60% всех **ПОТЕРЯННЫХ РАБОЧИХ ДНЕЙ** связаны с **ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫМ СТРЕССОМ**

Число людей, страдающих от стрессогенных условий труда, из года в год **ВОЗРАСТАЕТ**

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС



При хроническом стрессе основой развития **болезней** является **продолжительное влияние гормонов, участвующих в формировании стресс-реакции и вызывающих изменения липидного, углеводного, электролитного обменов и других метаболических процессов в организме.**

В последние десятилетия многие исследователи подчеркивают **тесную связь между психоэмоциональным стрессом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).** Установлено, что **стресс и стресс-индуцированные состояния, прежде всего тревога и депрессия, являются независимыми факторами риска развития ССЗ.** Эти состояния повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: инфаркта миокарда, мозгового инсульта, угрожающих жизни аритмий, внезапной кардиальной смерти, а также утяжеляют течение уже имеющихся ССЗ.

СТРЕСС ОПОСРЕДУЮЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ



СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ

Это системы ограничивающие стресс реакцию, чьей задачей являются обеспечение ее адаптационной направленности и защита организма от чрезмерного влияния стресса.

К основным центральным стресс-лимитирующим системам относят:

ГАМКергическую

Опиоидную

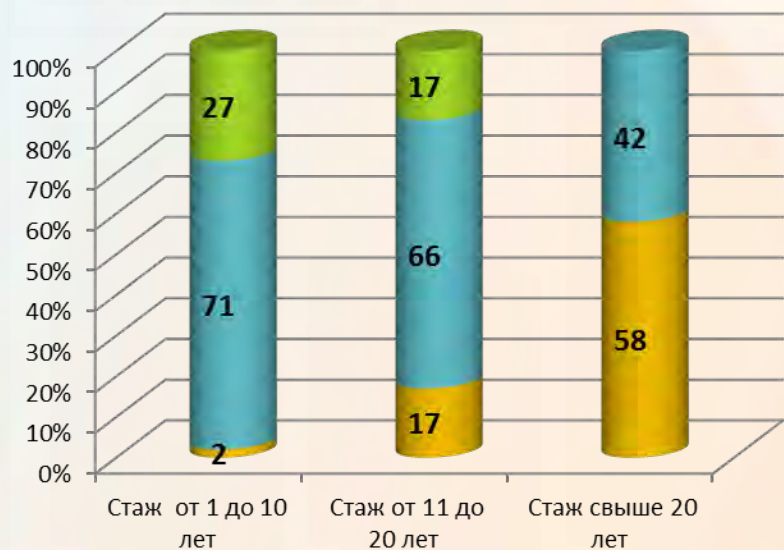
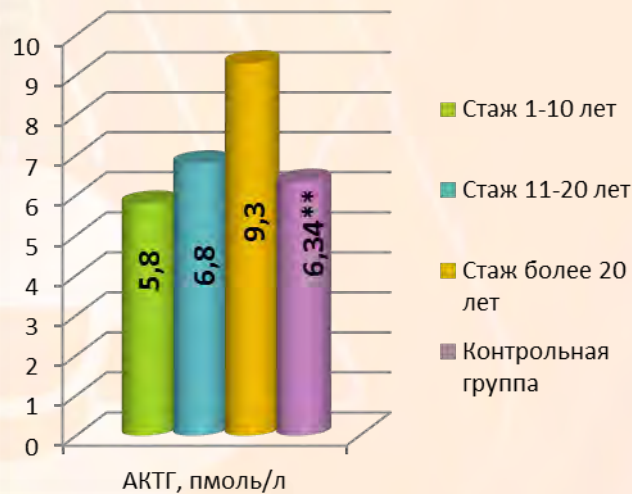
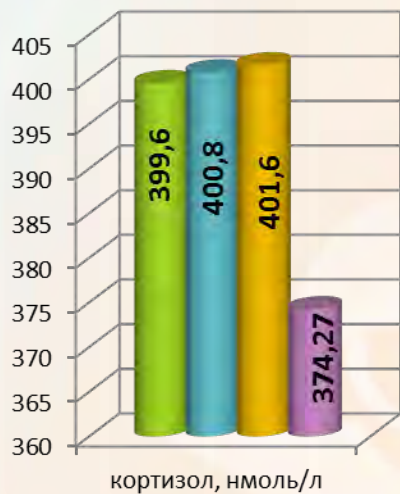
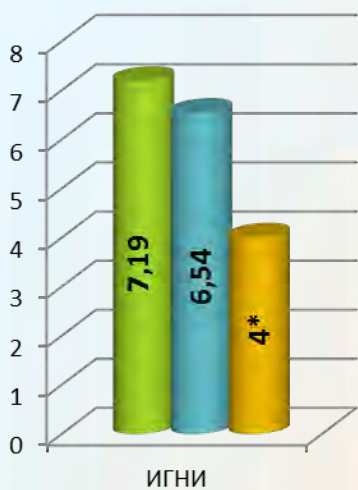
Дофаминергическую

Серотонинергическую

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ НЕРВНО-ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ ТРУДА СОТРУДНИКОВ ОМСН ОБУСЛОВЛЕНА:

- Выполнением боевых заданий, что связано с риском для собственной жизни и ответственностью за жизнь других людей;
- Работой в условиях оперативного ожидания;
- Необходимостью принятия решения в условиях дефицита времени и недостатка информации;
- Многочисленными служебными командировками;
- Ненормированным графиком работы

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ СОТРУДНИКОВ ОМСН



* $p < 0,01$
 ** $p < 0,05$

■ ИГНИ более 10 отн.ед.
 ■ ИГНИ 3-10 отн.ед.
 ■ ИГНИ менее 3 отн.ед.

$\chi^2 = 23,11$
 $p < 0,001$

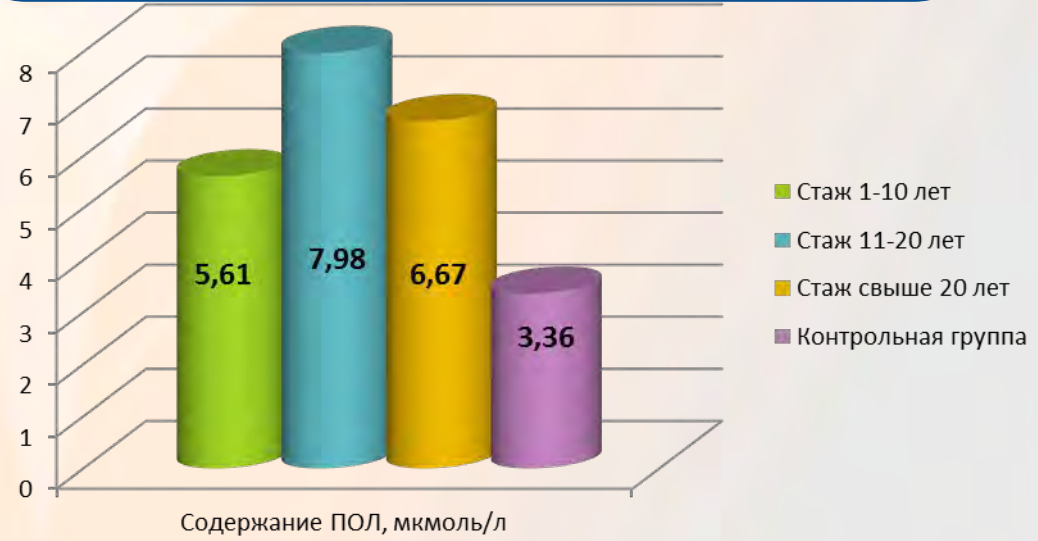
Длительное воздействие нервно-эмоциональных нагрузок приводит к «изнашиванию» адаптационных механизмов и функциональной недостаточности гипофизарно-надпочечниковой системы. У обследованных лиц со стажем работы свыше 20 лет отмечалось значительное увеличение содержания адренокортикотропного гормона (АКТГ) при нормальном уровне кортизола и достоверно более низкое значение интегрального гипофизарно-надпочечникового индекса (ИГНИ) по сравнению с группами с меньшим стажем работы.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ СОТРУДНИКОВ ОМСН

Группы	Содержание ПОЛ, мкмоль/л	ПОЛ,
Стаж 1-10 лет	5,61±0,35**	
Стаж 11-20 лет	7,98±0,83**	
Стаж свыше 20 лет	6,67±0,82**	
Контрольная группа	3,36±0,31	

Изучение активности процессов свободно радикального окисления липидов пока-зало, что во всех стажевых группах как у малостажированных, так и у высоко стажированных сотрудников отмечается выраженное увеличение активности процессов свободнорадикального окисления, что может привести к повреждению клеточных мембран и приобретает ключевую роль в превращении адаптивного эффекта в повреждающий.

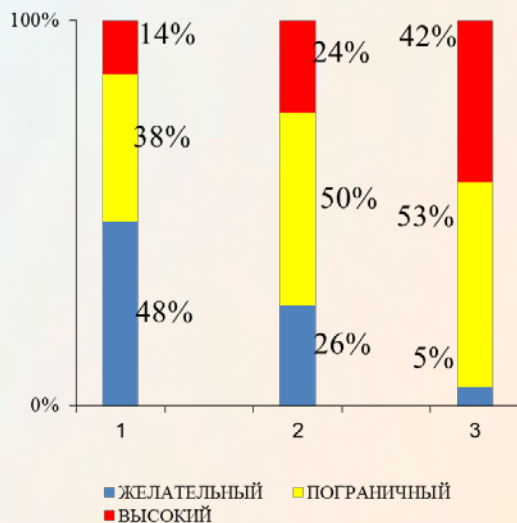
** - $p < 0,01$



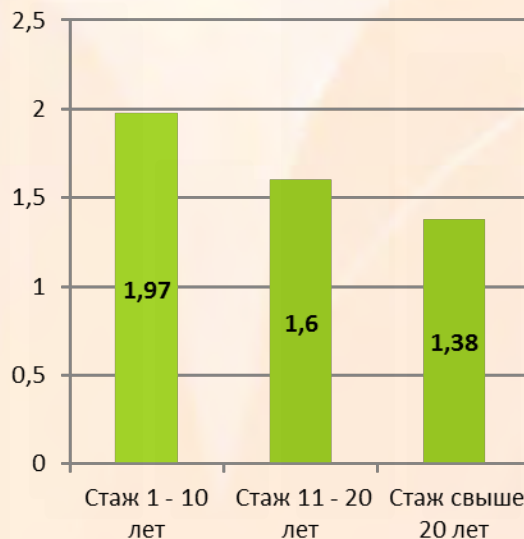
ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У СОТРУДНИКОВ ОМСН

Развитие нарушений липидного обмена, характеризующееся достоверным повышением содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, изменением обмена апобелков, свидетельствуют о формировании атерогенной липедемии у высокостажированных (более 20 лет) сотрудников. Нарушения в обмене липидов отмечаются во всех обследованных группах, о чем свидетельствуют уровни индекса атерогенности, превышающие его средние популяционные значения, а их степень нарастает с увеличением стажа работы.

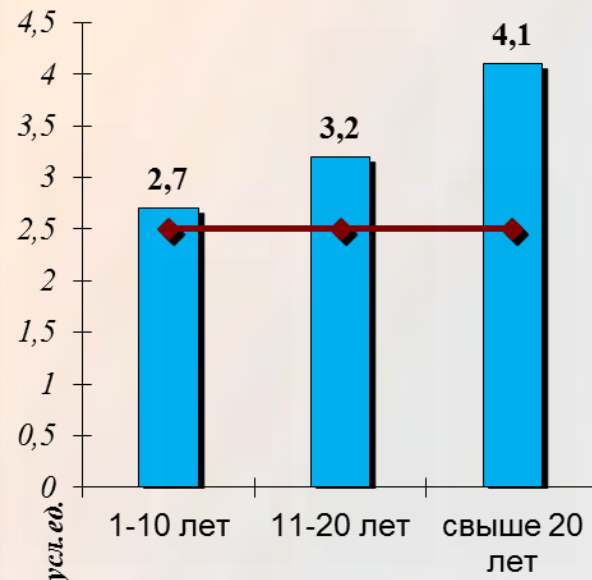
Распределение обследованных лиц (в%) по уровню холестерина сыворотки крови в зависимости от стажа (рек. Нац. Обр. программы по холестерину США, 2001)

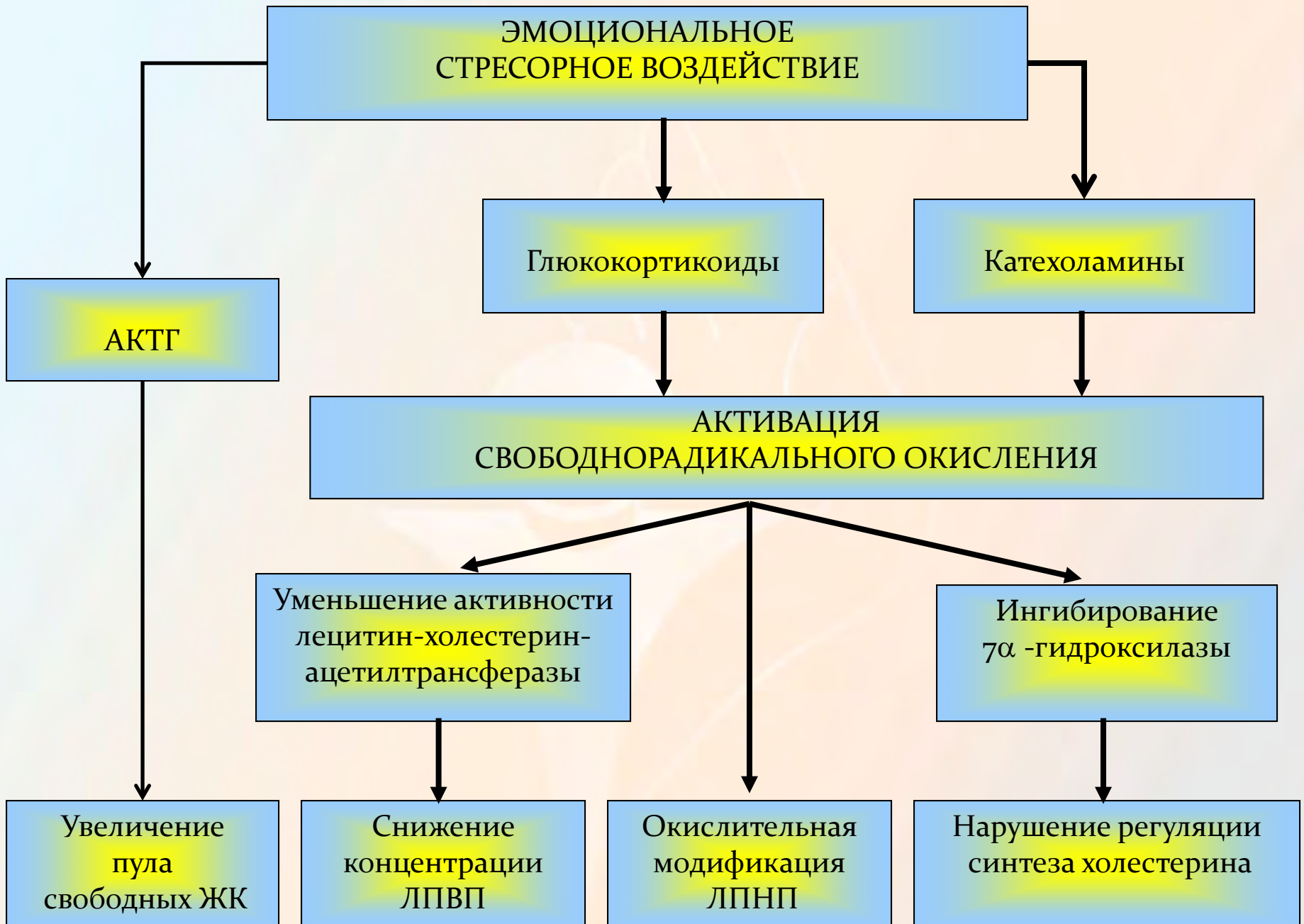


Показатель соотношения апоА1/апоВ (усл.ед.) у сотрудников ОМСН



Среднее значение индекса атерогенности у лиц нервно-напряженного труда в зависимости от стажа





- **Дислипидемия** – это наследственное или приобретенное состояние, характеризующееся широким спектром нарушений липидного обмена, т.е. синтеза, обмена и выведения из системной циркуляции липопротеидов, что приводит к повышению или снижению их содержания в крови.
- Представляется важным что **дислипидемия – понятие не нозологическое, а этиопатогенетическое**, представляющее системную патологическую реакцию организма на основе нарушения липидного обмена в виде процессов, выходящих за рамки органов-мишеней и способствующих возникновению новых и прогрессированию имеющихся заболеваний.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Основные центральные стресс-лимитирующие системы

ГАМКергическая

Опиоидная

Дофаминергическая

Серотонинергическая

COMT - SNP отвечает за уровень серотонина
OPRM1 - SNP отвечает за мю-опиоидный рецептор
SLC6A4 - SNP отвечает за белок - переносчик серотонина
BDNF - SNP отвечает в общем за когнитивные функции
N363S, NR3c1 - SNP отвечает за рецептор к гдюоокортикоидам
NR3c2 - SNP отвечает за рецептор к минералокортикоидам
GABRA6 - SNP отвечает за рецептор к ГАМК
DRD4 - SNP отвечает за рецептор к дофамину D4
DRD2 - SNP отвечает за рецептор к дофамину D2

Влияние стресс-лимитирующих систем



БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ ЭКСТРААУРАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ И НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ У ЛИЦ ЛЕТНОГО СОСТАВА

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

Система коннексина

Белок коннексин 26

Распространенность нейросенсорной тугоухости и экстраауральных эф. у лиц летного состава



Система антиоксидантной защиты

Глутатион-S-трансфераза М, Т, Р; супероксид-дисмутаза; каталаза и др.

Ренин-ангиотензиновая система

Ангиотензин-превращающий фермент, Ангиотензиноген, Рецептор 1-го типа к ангиотензину II

Стресс-лимитирующая система

Нейротрофический фактор мозга, дофаминовые рецепторы, катехол-О-метилтрансфераза и др.

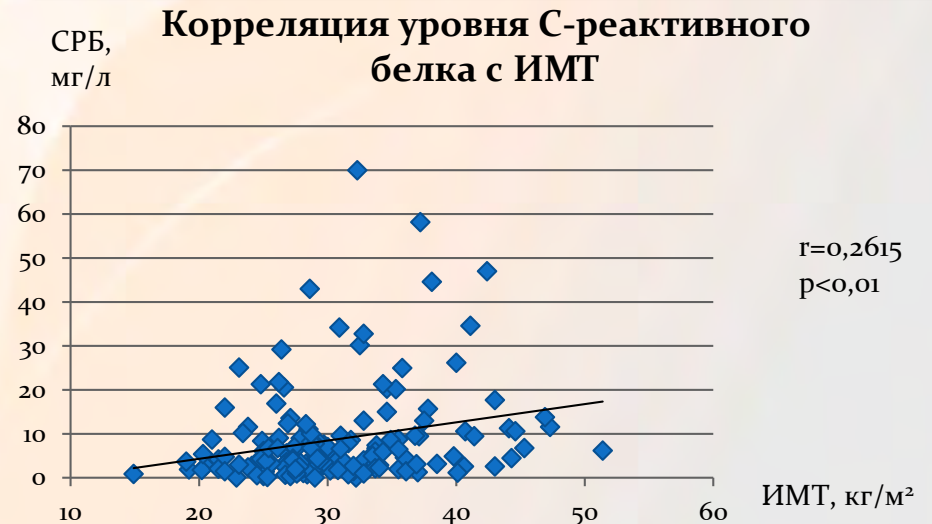
ФЕНОМЕН ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Современное состояние профессиональной заболеваемости характеризуется развитием феномена «взаимного отягощения» в результате присоединения сопутствующих соматических заболеваний, таких как патология сердечно-сосудистой системы, СД 2 типа, и др.
- Важным вопросом научной и практической медицины является **нозологическая синтропия**, поскольку изучение проявлений сочетанной патологии может способствовать раскрытию механизмов формирования болезней и разработке патогенетически обоснованной терапии.
- Это особенно актуально по отношению к таким широко распространенным заболеваниям и состояниям, как профессиональная бронхиальная астма (ПБА) и метаболический синдром (МС), профаллергодерматозы и микозы и др.

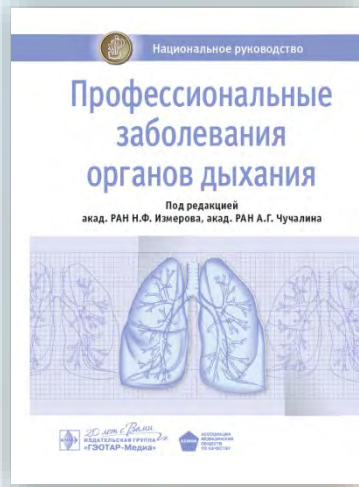
СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ СОЧЕТАНИИ ПБА И МС

- Признаком системной воспалительной реакции может считаться **повышение уровня белков острой фазы воспаления**, что наблюдается как при астме, так и при ожирении.
- Воспалительные процессы, существующие в обоих случаях, могут оказывать друг на друга **взаимно усиливающее влияние**.

Показатель	Больные ПБА без МС (n=64)	Больные ПБА с МС (n=91)	Уровень значимости
С-реактивный белок, мг/л	3,5 [2,13; 6,8]	6,55 [2,63; 11,25]	p=0,0252
Орозомукоид, г/л	0,91±0,3	1,05±0,28	p=0,044
СОЭ, мм/ч	14,1±9,4	18,3±11,6	p=0,0263

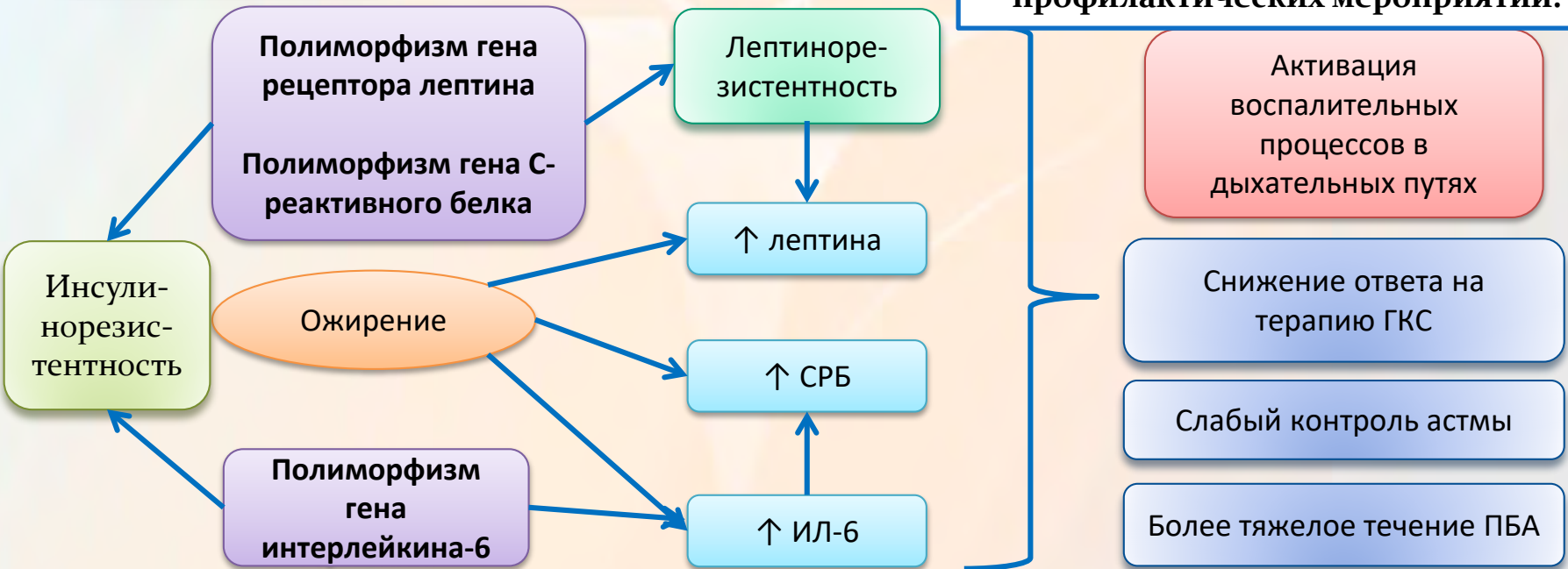


ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАК МАРКЕРЫ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СИНТРОПИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ПБА) И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МС)



Проведенные исследования включены в раздел «Молекулярные механизмы нозологической синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома»

Выявленный комплекс молекулярных маркеров системного воспаления (лептин, СРБ, полиморфизмы генов рецептора лептина, С-реактивного белка, интерлейкина-6) можно использовать для оценки персонифицированного риска развития и прогрессирования сочетания ПБА и МС с целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.



- В настоящее время имеются обоснованные прогнозы о том, что достижения молекулярной медицины смогут полноценно сформировать базис персонализированной медицины будущего, основанной на прогностическом и профилактическом принципах, что позволит раскрыть потенциальные и адаптационные возможности организма и увеличить продолжительность активной жизни населения.
- В дальнейшем это потребует создания новых и усовершенствования существующих социальных и правовых норм.





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!