

УДК 616.1+616.23/24:575.113:005

**ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ****Андрущенко Т.А.<sup>1</sup>, Долинчук Л.В.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГУ «Институт медицины труда им. Ю.И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», ул. Саксаганского, 75, Киев, Украина, 01033; <sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, бул. Тараса Шевченко, 13, Ки-ев, Украина, 01601STUDY OF COMBINATIONS OF GENETIC MARKERS THAT DETERMINE THE RISK OF DEVELOPING RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES. **Andrushchenko T.A.<sup>1</sup>, Dolinchuk L.V.<sup>2</sup>** <sup>1</sup>Kundiev Institute for Occupational Health National Academy of medical sciences of Ukraine», Saksaganskiego str, 75, Kyiv, Ukraine, 01033; Bogomolets National Medical University, 13, Tarasa Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine, 01601**Ключевые слова:** мультифакторные заболевания; комбинации генетических маркеров**Key words:** multifactor diseases; combinations of genetic markers

Прогресс биомедицинских технологий обязан спасти человеческие жизни, уменьшать страдания и улучшать состояние здоровья человечества. Уже известны несколько сотен однонуклеотидных последовательностей ДНК, при помощи которых возможно определить риск возникновения многих заболеваний, преимущественно мультифакторной природы. **Цель** — изучить комбинации генотипов, генов, которые кодируют основные звенья патогенеза заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. **Материалы и методы.** В стационаре клиники профессиональных заболеваний ГУ «Институт медицины труда имени Ю.И. Кундиева НАМН» обследованы 74 горняка основных подземных профессий угольных шахт Украины. В ходе исследования для статистической обработки были сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту и стажу работы во вредных условиях. В дальнейшем у респондентов исследования из периферической крови была выделена ДНК для проведения полимеразной цепной реакции по определению генотипов по генам: MMP-9 (C<sup>-15620</sup>T), MMP-2 (C<sup>-13060</sup>T), TIMP-2 (rs9900972), α2M (Ile1000Val), ELN (Ser422Gly), AGT (T<sup>235</sup>C), AT1R (A<sup>1166</sup>C), GNB3 (C<sup>825</sup>T), EDN1 (K<sup>198</sup>N), MTHFR (A<sup>1298</sup>C). **Результаты и обсуждение.** При статистической обработке ( $\chi^2$ , OR) результатов исследования установлены комбинации генотипов и их ассоциации с риском развития заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем: MMP-9 CT,  $\epsilon$ -2-Mille/Ile, ELNGly/Ser, TIMP-2 GG, MMP-2 CT (OR=4,22; 95% CI 0,41–104,13, p<0,1); MMP-9 CC,  $\epsilon$ -2-Mille/Ile, ELNGly/Gly, TIMP-2 GG, MMP-2 TT (OR=2,06; 95% CI 1,63–2,60, p<0,15); AGTTT; AT1RAC; GNB3 GT; EDN<sub>1</sub> CC; MTHFR<sub>AA</sub> (OR=2,15; 95% CI 1,68–2,76, p<0,1). А также установлены комбинации генотипов, которые возможно являются биомаркерами резистентности для развития патологии дыхательной сердечно-сосудистой систем: MMP-9 CC,  $\epsilon$ -2-Mille/Ile, ELNGly/Ser, TIMP-2 GG, MMP-2 CT (OR=0,02; 95% CI 0,0–2,55, p<0,09); MMP-9 CT,  $\epsilon$ -2-Mille/Val, ELNGly/Gly, TIMP-2 GG, MMP-2 CC (OR=0,02; 95% CI 0,0–2,55, p<0,09); AGTMM; AT1RAA; GNB3 GG; EDN<sub>1</sub> CC; MTHFR<sub>AA</sub> (OR=0,02; 95% CI 0,0–5,03, p<0,1). **Заключение.** Молекулярно-генетические исследования являются наиболее перспективным направлением для разработки современных методов первичной профилактики мультифакторных заболеваний, а генетические маркеры позволят в будущем сделать медицину персонализированной.

УДК 613.62–616.24

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ****Артемова Л.В., Петрыкина М.В., Комарова С.Г.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», пр-т Буденного, 31, Москва, Россия, 105275

MORPHOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATION IN OCCUPATIONAL OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. **Artemova L.V., Petrykina M.V., Komarova S.G.** Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budennogo Ave., Moscow, Russia, 105275**Ключевые слова:** воспаление; БАЛ; профессиональные обструктивные болезни легких**Key words:** inflammation; bronchoalveolar lavage; occupational obstructive pulmonary disease

**Цель** — изучить цитологические показатели бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для оценки локального воспаления при профессиональных бронхообструктивных болезнях. В основе патогенеза бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит персистирующее воспаление дыхательных путей и/или легочной паренхимы, вызывающее ограничение воздушного потока. Рутинные методы оценки системного воспаления при данной патологии недостаточно специфичны (НИСКА США 2014, Крыжановский В.А. 2014). Анализ БАЛ (функция реснитчатого аппарата мерцательного эпителия, состав бронхиального секрета и др.) может быть высокоинформативен для диагностики локального воспаления (Черняк Б.А. 2014; Визель А.А. 2015; Wedzicha J.A., Brill S.E. 2013). **Материалы и методики.** Проведено клиническое обследование 70 пациентов, включающее фибробронхоскопию, цитологическое исследование БАЛ: 40 больных с ХОБЛ, 18 — с БА, 12 — с АСОС синдромом. Перечень вредных факторов производств в соответствии с Приложением 1 Приказа МЗ РФ № 302н от 12.04.2011 г. включал для ХОБЛ: п. 1.1.4.3.2, 1.1.4.5, 1.2.5.4.3, 1.3.5, 1.2.4, 1.2.3, 1.3.4.14, 1.2.38, 1.2.14.2, 1.1.4.2, 1.2.26, 1.1.4.3.2, 1.2.37, 1.2.30.1, 1.2.32.1,

1.2.52.1, 1.1.4.3.1; для БА — п. 1.1.1. **Результаты и их обсуждение.** У 59% лиц с ХОБЛ GOLDI, II и 23% с АСОС выявлен диффузный двусторонний катаральный бронхит ( $\chi^2=10,32$ ,  $p<0,01$ ). Частично диффузный эндобронхит чаще верифицирован в группе БА интермиттирующего и легкого течения (у 24% лиц), чем ХОБЛ ( $p=0,356$ ). Атрофический бронхит верифицирован у 29% лиц ХОБЛ GOLDII, III и у 12% АСОС. Сопутствующая дистония трахеи и бронхов выявлена у 23% лиц с ХОБЛ среднетяжелого течения и 10% лиц с АСОС-синдромом, коррелирующая с большим снижением ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ ( $r=+0,39$ ;  $r=+0,37$ ). У 31% больных выявлены начальные морфологические признаки воспаления: гиперплазия бокаловидных клеток респираторного эпителия, метаплазия эпителия желез бронхов, повышенное слизеобразование. Нейтрофильное воспаление I степени наблюдалось у 45% лиц с ХОБЛ GOLDI, II и только у 8% лиц с ХОБЛ III стадии ( $p<0,001$ ). Воспаление 2 степени в виде повышения нейтрофилов до 30%, увеличения цитоза и кривоза ядер чаще отмечены при тяжелом и крайне тяжелом течении болезни. Содержание эозинофилов в БАЛ более 3% верифицировано в 12% БА средней тяжести и в 9% АСОС. Признаки клеточной дистрофии (вакуолизация кардиоцитоплазмы, пролиферация цилиндрического эпителия), слабо коррелирующие с эндоскопической картиной атрофического бронхита, выявлены у 26% лиц ХОБЛ 2–4 стадии, у 13% лиц с синдромом перекреста ( $p<0,05$ ,  $r=+0,36$ ). **Заключение.** Проведенный анализ позволил выявить позитивную взаимосвязь клинических данных и морфологической картины местного воспаления дыхательных путей для обоснования более раннего назначения базисной противовоспалительной терапии.

УДК 613.62–616.24

### МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Артемова Л.В., Румянцева О.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», пр-т Буденного, 31, Москва, Россия, 105275

FORMATION MECHANISMS OF PULMONARY HYPERTENSION IN OCCUPATIONAL PULMONARY DISEASE. Artemova L.V., Rummyanceva O.I. Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budennogo Ave., Moscow, Russia, 105275

**Ключевые слова:** ЭХОКГ; легочная гипертензия; профессиональная обструктивная болезнь легких  
**Key words:** echocardiography; pulmonary hypertension; occupational obstructive pulmonary disease

**Цель** — изучить функциональные показатели легочной гипертензии (ЛГ), биомаркеры фиброгенеза ФНО  $\alpha$ , ИЛ–17 для прогнозирования тяжести течения профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Формирование ЛГ тесно связано с ремоделированием легочных артерий, сокращением площади капиллярного русла, особенно при деструкции паренхимы легких, что сопровождается стимуляцией продукции экстрацеллюлярного матрикса, клеточных компонентов с выработкой медиаторов воспаления ФНО  $\alpha$ , ИЛ–17 и др., ответственных за процессы фиброгенеза у пациентов с ХОБЛ (Wilson M.S. et al. 2014, Рябова А.Ю. 2010, Кубышева Н.И. 2011). **Материалы и методики.** Проведено клиническое обследование 50 больных, включающее ЭКГ, ДЭХОКГ, содержание ФНО  $\alpha$ , ИЛ–17 сыворотки: 25 больных с ХОБЛ, 10-сБА, 15-сБА+ХОБЛ. Экспозиция промышленных веществ соответствовала п. 1.1.4.3.2, 1.1.4.5, 1.2.54.3, 1.3.5, 1.2.4, 1.2.3, 1.3.4.14, 1.2.38, 1.2.14.2, 1.1.4.2, 1.2.26, 1.1.4.3.2, 1.2.37, 1.2.30.1, 1.2.32.1, 1.2.52.1, 1.1.4.3.1 при ХОБЛ; п. 1.1.1 при бронхиальной астме (БА) Приложения 1 Приказа МЗ РФ № 302н от 12.04.2011 г. **Результаты и обсуждение.** По результатам ЭКГ отклонение электрической оси сердца вправо чаще выявлено при ХОБЛ и БА+ХОБЛ (42% и 37%). Гипертрофия правого желудочка (ПЖ) выявлена у 27% лиц ХОБЛ. В 39% случаев ХОБЛ+БА выявлена дилатация и гипертрофия правого предсердия (ПП) (P-pulmonale в III, II, aVF). Признаки блокады правой ножки пучка Гиса, наличие SI-SIII выявлены в 48% и 24% случаев ХОБЛ и ХОБЛ+БА ( $p<0,05$ ). По данным доплер-эхокардиография, ЛГ и хроническое легочное сердце выявлены у 57,5% лиц с ХОБЛ и перекрестным синдромом, в отличие от изолированной БА (в 10,6%). Среднее давление в легочной артерии (СДЛА) у лиц с ХОБЛ ( $27,89\pm 9,01$  мм рт. ст.) в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами БА ( $p=0,01$ ). Те же тенденции отмечены при оверлап-синдроме. Распространенность умеренной ЛГ у пациентов с ХОБЛ составила 42,6% (СДЛА  $25,7\pm 4,8$  мм рт. ст.). Тяжелая ЛГ выявлена у 12% больных ХОБЛ (СДЛА — 40–50 мм рт. ст.). У пациентов с ХОБЛ и перекрестным синдромом отмечено увеличение размеров ПП и толщины стенки ПЖ относительно группы БА (апикальный и парастернальный размер ПЖ  $37,61\pm 5,03$  мм и  $30,47\pm 3,77$  мм соответственно). Трикуспидальная регургитация у 51% больных с ЛГ в 32% коррелировала с гипоксемией, гиперкапнией и диффузионными нарушениями. Выявлено достоверное повышение содержания ФНО  $\alpha$ , ИЛ–17 в сыворотке крови больных ХОБЛ, а уровень цитокинов негативно коррелировал с ОФВ1 ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ;  $r=-0,716$ ,  $p<0,01$ ), и позитивно с СДЛА ( $r=0,41$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,43$ ,  $p=0,02$ ). **Заключение.** Полученные данные показали актуальность совместного изучения функциональных и биохимических показателей для оценки риска формирования ХЛС у больных профессиональной ХОБЛ.

УДК 76.33.37

### ОЦЕНКА РИСКА НАЛИЧИЯ СИНДРОМА СОННОГО АПНОЭ СРЕДИ ВОДИТЕЛЕЙ ПАССАЖИРСКОГО АВТОТРАНСПОРТА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Атаманчук А.А., Дмитрук Л.И.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110