

являть токсичность различной степени. Поэтому для обеспечения безопасности необходимо использовать стандартизированные по физико-химическим параметрам наноматериалы и проводить токсикологические исследования каждой новой партии.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Фомина В.С., Кузьмина Л.П., Миронов К.О., Дедков В.Г., Дунаева Е.А., Шипулин Г.А.

НИИ медицины труда РАМН, Москва; ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

В ответных реакциях организма на воздействие факторов производственной среды и трудового процесса и при выявлении биомаркеров индивидуальной восприимчивости представляется важным изучение так называемых генов-чувствительности или генов-предрасположенности, к которым относят патологические или нейтральные гены, которые при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания.

Из генов-триггеров наибольший интерес при изучении механизмов развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний представляют гены, приводящие к нарушениям равновесия в системе «протеолиз-антипротеолиз». Сочетание неблагоприятных генетических полиморфизмов усиливает процессы протеолиза, усугубляет состояние пациента, вызывая раннее развитие и более тяжелое протекание патологических изменений бронхолегочной системы. Как примеры таких неблагоприятных гипо- и гиперсекреторных аллелей можно рассматривать генетический полиморфизм $\alpha 1$ -ингибитора протеиназ и матриксной металлопротеиназы-1.

Для определения генетического полиморфизма гена ММП-1 совместно с лабораторией лабораторией постгеномных технологий НИИ МТ РАМН (зав. лабораторией постгеномных технологий, академик РАМН В.В. Покровский) был разработан новый метод определения инсерций/делеций гуанина в положении -1607 гена ММП-1. Ген ММП-1 расположен в 11-й паре хромосом. Был определен характер полиморфизма инсерций/делеций гуанина (1607delG) в промоторном участке гена ММП-1 (с использованием базы данных NCBI). Наличие

инсерции/делеции влияет на уровень транскрипции гена, обуславливая повышенный синтез профермента и как следствие – повышение активности матриксной металлопротеиназы-1, избыток которой способствует деструкции компонентов соединительной ткани. При этом гомозиготный вариант с делецией гуанина 2G имеет более высокую транскрипционную активность, чем промотор с гетерозиготным аллельным вариантом гена, имеющий инсерцию гуанина 1G в промоторной области. При этом отсутствие инсерций/делеций гуанина определяет нормальный уровень синтеза и активности фермента.

Было проведено определение генетического полиморфизма гена ММП-1 у 130 человек. У 100 человек была установлена профессиональная патология бронхолегочной системы от воздействия промышленного аэрозоля сложного состава. Среди них были лица с установленными диагнозами – профессиональный хронический бронхит, профессиональная бронхиальная астма, пневмокониозы (силикоз и гиперчувствительный пневмонит). 30 человек работали на асбестоцементном комбинате, подвергаясь воздействию вредных факторов производственной среды, однако, установленной профессиональной патологии не имели.

У больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологии установлено наличие гиперсекреторных мутаций гена ММП-1 что свидетельствует об участии генетически детерминированной системы «протеолиз-антипротеолиз» в патогенезе указанной бронхолегочной патологии от воздействия промышленных аэрозолей сложного состава. Наибольшее количество гиперсекреторных мутаций G1 и G2 гена матриксной металлопротеиназы-1 – 20% и 18% обнаружено у больных профессиональным хроническим бронхитом и профессиональной бронхиальной астмой соответственно, в группе больных силикозом – 9%. У работников асбестоцементного комбината обнаружено наличие гиперсекреторных мутаций G1 и G2 гена матриксной металлопротеиназы-1 у 9% лиц.

Изучена зависимость особенностей клинического течения профессиональных заболеваний органов дыхания (выраженность дыхательной недостаточности, наличие пневмосклероза и эмфиземы легких, наличие сочетанной патологии) от наличия полиморфных вариантов генов металлопротеиназы-1. При наличии G1 и G2 вариантов частота развития эмфиземы легких и пневмосклероза существенно превышает наличие этих клинических признаков у лиц при отсутствии мутаций. Так, эмфизема у носителей гетерозиготного генотипа гена матриксной металлопротеиназы-1 G1 встречалась у 71% лиц ($\chi^2 - 17,23$ при $p < 0,0001$), у носителей гомозиготного генотипа гена матриксной металлопротеиназы-1 G2 – у 84% лиц ($\chi^2 - 14,77$ при $p < 0,0001$), при

отсутствии инсерций/делеций эмфизема встречалась в 28% случаев. Признаки пневмосклероза у носителей гетерозиготного генотипа гена матриксной металлопротеиназы-1 G1 встречались у 58% лиц ($\chi^2 - 12,8$ при $p < 0,0001$), у лиц имеющих гомозиготный вариант генотипа гена матриксной металлопротеиназы-1 G2 частота встречаемости составила 42% ($\chi^2 - 4,6$ при $p < 0,032$), тогда как при отсутствии инсерций/делеций признаки пневмосклероза наблюдались у 16% лиц.

Учитывая данные изменения, можно предположить, что повышенная экспрессия гена MMP1, обусловленная генетическим полиморфизмом в промоторе данного гена, играет важную роль в раннем развитии тяжелых осложнений заболевания определяя неблагоприятный прогноз течения и может служить показателем, определяющим индивидуальный риск развития бронхолегочной патологии при воздействии вредных производственных факторов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА

Чикова Е.Д., Цветовская Г.А., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., Кох Н.В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск, Россия*

Современная медицинская наука довольно полно исследовала систему гемостаза, однако общие скрининговые тесты, используемые для выявления маркеров тромбинемии не позволяют идентифицировать ту или иную причину склонности к внутрисосудистому свертыванию и, следовательно, этот прием недостаточен для выбора патогенетической терапии. Особого внимания ученых заслуживают наследственные формы недостаточности ингибиторов свертывания или аномалии коагуляционных протеинов, обуславливающих состояние предтромбоза и предрасположенности к тромбозу, поскольку встречаются у лиц молодого возраста и зачастую протекают без клинических проявлений.

Цели и задачи. С целью выявления пациенток с наследственной тромбофилией изучалась частота встречаемости полиморфных вариантов ряда генов, кодирующих протеины системы гемостаза и фолатного цикла у женщин Западно-Сибирского региона – практически здоровых и с верифицированным диагнозом тромбозов различной локализации.

Материал и методы. Проанализированы две группы пациенток – 265 женщин без клинических проявлений тромбофилии вошли в 1-ю