

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201700401** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.02.28

(51) Int. Cl. *C12Q 1/68* (2018.01)
G01N 33/48 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.08.14

**(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ
СИНТРОПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

(96) 2017000068 (RU) 2017.08.14

(71) Заявитель:
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Ф.
ИЗМЕРОВА" (ФГБНУ "НИИ МТ")
(RU)**

(72) Изобретатель:
**Кузьмина Людмила Павловна,
Бухтияров Игорь Валентинович,
Хотулева Анастасия Григорьевна
(RU)**

(57) Изобретение относится к медицине и может быть использовано для прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома. Задачей настоящего изобретения является повышение достоверности прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibilизирующего и раздражающего действия на начальном этапе развития заболевания в процессе предварительных или периодических медицинских осмотров в условиях дефицита времени большого количества работающих или поступающих на работу на аллергоопасные производства. Указанная задача достигается тем, что в известном способе прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболическо-

го синдрома, включающем забор венозной крови, дополнительно осуществляют выделение ДНК, проведение полимеразной цепной реакции со специфическими праймерами и выявление полиморфизма Arg16Gly гена β 2-адренергического рецептора и полиморфизма C3872T гена С-реактивного белка, и при обнаружении одновременного наличия генотипа Arg/Arg гена β 2-адренергического рецептора и генотипа ТТ гена С-реактивного белка прогнозируют высокий риск развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibilизирующего и раздражающего действия. Техническим результатом изобретения является своевременное обеспечение возможности проведения патогенетически обоснованной профилактики и лечения работников аллергоопасных производств для предотвращения развития и/или прогрессирования патологического процесса при развитии синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома. Использование предлагаемого способа в клинических, биохимических и молекулярно-генетических лабораториях в процессе обследования большого количества работающих или поступающих на работу на аллергоопасные производства в условиях дефицита времени при проведении предварительных или периодических медицинских осмотров позволит разрабатывать профилактические мероприятия по предупреждению развития и/или прогрессирования синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома с учетом индивидуальных особенностей организма.

**201700401
A1**

201700401

A1

Способ прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома.

Известен способ прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома, включающий забор венозной крови, получение сыворотки и определение количественного содержания витамина D (см. Горемыкина М.С., Космынина М.А., Купаев В.И. Влияние витамина D на генез бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Том 16, №5 (2). – С. 776-778).

Однако данный способ осуществляет прогнозирование риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома только на основе способности витамина D воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, уменьшая процесс воспаления, не учитывая другие патогенетические механизмы, играющие важную роль в развитии синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома, например, роль нарушения функционирования β 2-адренергических рецепторов, и не учитывая воздействие на организм человека факторов производственной среды, которые осуществляют запуск патофизиологических механизмов воспаления дыхательных путей и неспецифической гиперреактивности бронхов, что имеет место при прогнозировании риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при работе человека на аллергоопасных производствах, что важно учитывать на начальном этапе развития заболевания в процессе предварительных или периодических медицинских осмотров в условиях дефицита времени большого количества работающих или поступающих на работу на аллергоопасные производства.

Задачей настоящего изобретения является повышение достоверности прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibiliзирующего и раздражающего действия на начальном этапе развития

заболевания в процессе предварительных или периодических медицинских осмотров в условиях дефицита времени большого количества работающих или поступающих на работу на аллергоопасные производства.

Техническим результатом изобретения является своевременное обеспечение возможности проведения патогенетически обоснованной профилактики и лечения работников аллергоопасных производств для предотвращения развития и/или прогрессирования патологического процесса при развитии синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома.

Указанная задача достигается тем, что в известном способе прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома, включающем забор венозной крови, дополнительно осуществляют выделение ДНК, проведение полимеразной цепной реакции со специфическими праймерами и выявление полиморфизма Arg16Gly гена β 2-адренергического рецептора и полиморфизма С3872Т гена С-реактивного белка, и при обнаружении одновременного наличия генотипа Arg/Arg гена β 2-адренергического рецептора и генотипа ТТ гена С-реактивного белка прогнозируют высокий риск развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibiliзирующего и раздражающего действия.

Полиморфизм гена β 2-адренергического рецептора, приводящий к изменению аминокислотной последовательности белка, может вызывать значительные конформационные и структурные изменения, нарушающие нормальную работу рецептора, что является важным механизмом бронхообструкции – главного патофизиологического феномена бронхиальной астмы. Также β 2-адренергические рецепторы являются частью симпатической нервной системы, которая принимает участие в метаболизме липидов через действие катехоламинов, что играет роль в развитии ожирения. В нарушении функции β 2-адренергических рецепторов играют роль и некоторые производственные факторы сенсibiliзирующего и раздражающего действия (например, изоцианаты, применяемые при изготовлении клея, красок, искусственных волокон, полимерных материалов, пликатиновая кислота, содержащаяся в пыли красного кедра и др.), которые блокируют β 2-адренергические рецепторы бронхов. Наличие генотипа Arg/Arg гена β 2-адренергического рецептора является фактором риска развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы

и метаболического синдрома в связи с нарушением функционирования $\beta 2$ -адренергических рецепторов.

Полиморфизм гена С-реактивного белка ассоциирован с более высоким уровнем данного маркера воспаления, обладающего провоспалительным эффектом, что способствует активации воспалительного процесса в ответ на воздействие производственных факторов, обладающих сенсibiliзирующим и раздражающим действием. Повышенные уровни СРБ приводят к инсулинорезистентности и лептинорезистентности, которая является одним из главных патогенетических механизмов развития всех компонентов метаболического синдрома (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия). Также повышенные уровни лептина при лептинорезистентности способны активировать и поддерживать воспаление в бронхах путем повышения продукции провоспалительных цитокинов, повышения синтеза мощных бронхоконстрикторов – лейкотриенов и простагландинов макрофагами, стимуляции миграции эозинофилов, хемотаксиса нейтрофилов, освобождение которыми кислородных радикалов повышают выраженность воспалительного процесса, и снижения активности и пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов. Наличие генотипа ТТ гена С-реактивного белка является фактором риска развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома в связи с повышением активности воспалительного процесса, лежащего в основе развития синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома.

Таким образом, одновременное наличие генотипа Arg/Arg гена $\beta 2$ -адренергического рецептора и генотипа ТТ гена С-реактивного белка позволяет прогнозировать высокий риск развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibiliзирующего и раздражающего действия в связи с одновременным нарушением функционирования $\beta 2$ -адренергических рецепторов и регуляции воспалительного ответа.

Анализ патентных и научно-технических информационных источников показал, что предлагаемый способ неизвестен и не следует явным образом из изученного уровня техники, т.е. соответствует критериям “новизна” и “изобретательский уровень”.

Предлагаемый способ может быть применен в клинических, биохимических и молекулярно-генетических лабораториях, укомплектованных общедоступным оборудованием, выпускаемым отечественной или зарубежной промышленностью.

Следовательно, заявленный способ является доступным и практически применимым.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом.

У пациентов осуществляют забор венозной крови. Из цельной крови выделяют ДНК с использованием, например, комплекта реагентов для экстракции ДНК из клинического материала "Ампли Прайм ДНК-сорб-В" в соответствии с инструкцией к используемому комплекту.

Из полученного препарата ДНК (объемом 50 мкл) готовят серии разведений в ТЕ-буфере до конечной концентрации (1÷3) нг/мкл. Данный раствор ДНК используют для постановки полимеразной цепной реакции со специфическими праймерами.

Выявление полиморфизма Arg16Gly гена β 2-адренергического рецептора проводят с помощью наборов, например, НПФ «Литех», Россия. При этом используют набор реагентов "SNP-экспресс-shot"-PB: разбавитель, реакционная смесь, Taq-полимераза. Объем амплификационной смеси – 25 мкл.

Полимеразную цепную реакцию проводят по следующей программе.

При использовании амплификатора «CFX 96» (BioRad, США) выдерживают пробирки при +94⁰С – 3 мин, затем 40 циклов: при 94⁰С – 15 с, при 64⁰С – 40 с. При этом используют каналы FAM и HEX. Детекция продуктов амплификации осуществляют на каждом цикле амплификации. На основании этих данных управляющая программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала: по каналу FAM – для аллели Gly, по каналу HEX – для аллели Arg.

Выявление полиморфизма C3872T гена С-реактивного белка проводят с помощью наборов, например, НПФ «Литех», Россия. При этом используют набор реагентов "SNP-экспресс": разбавитель, реакционная смесь, Taq-полимераза. Объем амплификационной смеси – 25 мкл.

Реакцию амплификации проводят по следующей программе.

При использовании термоциклера T 100 Thermal Cycler (BioRad, США) выдерживают пробирки при +93⁰С – 1 мин, затем 35 циклов: при 93⁰С – 10 с, при 64⁰С – 10 с, при 72⁰С – 20 с, а в конце при 72⁰С - 1 мин. После проведения амплификации

осуществляют анализ продуктов реакции в 3% агарозном геле с окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем УФ-свете.

При обнаружении одновременного наличия генотипа Arg/Arg гена $\beta 2$ -адренергического рецептора и генотипа TT гена С-реактивного белка прогнозируют высокий риск развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibiliзирующего и раздражающего действия.

Пример 1.

Больная Г., 64 года.

После 15 лет работы маляром в контакте с комплексом веществ, обладающих сенсibiliзирующим и раздражающим действием на основании профмаршрута, данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, наличия положительного симптома элиминации по отношению к производственному фактору, результатов иммунологического обследования и специфического аллергологического тестирования у данной пациентки была диагностирована профессиональная бронхиальная астма. У больной отмечено прогрессирование астмы с учащением обострений, утяжелением приступов удушья и нарастанием дыхательной недостаточности. Состояние пациентки в значительной мере отяготилось за счет синтропии профессиональной астмы с метаболическим синдромом.

Клинический диагноз. Основной: Профессиональная бронхиальная астма аллергическая и неаллергическая, тяжелого течения, гормонозависимая, частично контролируемая. Эмфизема легких. Дыхательная недостаточность 2-3 степени. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4. Метаболический синдром: ожирение, абдоминально-висцеральный тип, дислипидемия, жировая инфильтрация печени 2 ст. и поджелудочной железы, гипергликемия натощак.

ИМТ 34,3 кг/м² (ожирение 1 степени). Показатели ФВД, % от должн.: ФЖЕЛ – 77%, ОФВ1 – 55%, Индекс Тиффно – 63%, МОС75% - 32%, МОС50% - 27%, МОС25% - 34%. Лабораторные показатели в сыворотке крови: глюкоза – 8,7 ммоль/л (референтные пределы 3,9-6,1 ммоль/л), холестерин – 8,0 ммоль/л (рекомендуемые значения менее 5 ммоль/л), триглицериды – 0,79 ммоль/л (референтные значения менее 1,7 ммоль/л), ЛПВП – 1,6 ммоль/л (референтные значения для женщин более 1,29 ммоль/л), ЛПНП – 5,26 ммоль/л (референтные значения до 3 ммоль/л), индекс

атерогенности – 4 (референтные значения менее 3), С-реактивный белок – 5,9 мг/л (референтные пределы 0,5 – 5 мг/л), лептин – 115,6 нг/мл (референтные пределы для женщин 1,1-27,6 нг/мл), инсулин – 8,5 мкЕД/мл (референтные пределы 0,7-9 мкЕД/мл), индекс инсулинорезистентности НОМА – 3,29 (референтные значения менее 2,77), IgE – 665 МЕ/мл (референтные значения менее 120 МЕ/мл).

Кровь больной Г. исследовали в соответствии с предлагаемым способом.

Из цельной крови выделили ДНК с использованием комплекта реагентов для экстракции ДНК из клинического материала "Ампли Прайм ДНК-сорб-В" в соответствии с инструкцией к используемому комплекту.

Из полученного препарата ДНК (объемом 50 мкл) приготовили серию разведений в ТЕ-буфере до конечной концентрации (1÷3) нг/мкл. Данный раствор ДНК использовали для постановки реакции амплификации со специфическими праймерами.

Выявление полиморфизма Arg16Gly гена β 2-адренергического рецептора проводили с помощью набора реагентов "SNP-экспресс-shot"-РВ НПФ «Литех», Россия: разбавитель, реакционная смесь, Taq-полимераза. Объем амплификационной смеси – 25 мкл.

Полимеразную цепную реакцию проводили по следующей программе.

При использовании амплификатора «CFX 96» (BioRad, США) выдерживали пробирки при +94⁰С – 3 мин, затем 40 циклов: при 94⁰С – 15 с, при 64⁰С – 40 с. При этом использовались каналы FAM и HEX. Детекция продуктов амплификации осуществлялась на каждом цикле амплификации. На основании этих данных управляющая программа построила кривые накопления флуоресцентного сигнала: по каналу FAM – для аллели Gly, по каналу HEX – для аллели Arg.

Генотипирование полиморфизма С3872Т гена С-реактивного белка проводили с помощью набора реагентов "SNP-экспресс" НПФ «Литех», Россия: разбавитель, реакционная смесь, Taq-полимераза. Объем амплификационной смеси – 25 мкл.

Реакцию амплификации проводили по следующей программе.

При использовании термоциклера Т 100 Thermal Cycler (BioRad, США) выдерживали пробирки при +93⁰С – 1 мин, затем 35 циклов: при 93⁰С – 10 с, при 64⁰С – 10 с, при 72⁰С - 20с, а в конце при 72⁰С - 1 мин. После проведения амплификации осуществляли анализ продуктов реакции в 3% агарозном геле с окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем УФ-свете.

При анализе результатов проведенного исследования были выявлены генотип Arg/Arg гена $\beta 2$ -адренергического рецептора и генотип TT гена С-реактивного белка.

Вывод: Генотип Arg/Arg гена $\beta 2$ -адренергического рецептора свидетельствует о генетически обусловленном нарушении функции $\beta 2$ -адренорецепторов, генотип TT гена С-реактивного белка свидетельствует о генетически детерминированной повышенной активности воспалительных процессов. Таким образом, у данной пациентки выявлен высокий риск развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibilизирующего и раздражающего действия. У данной пациентки это подтвердило в дальнейшем развитие синтропии профессиональной бронхиальной и метаболического синдрома, включающего абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность и дислипидемию, и тяжелое течение профессиональной бронхиальной астмы, дыхательная недостаточность 2-3 степени. Из лабораторных исследований также обращают на себя внимание гиперлептинемия и значительное повышение иммуноглобулина Е, что также свидетельствует о тяжести состояния пациентки.

Пример 2.

Больная X., 65 лет.

После 20 лет работы мастером цеха по обработке меха в контакте с комплексом веществ сенсibilизирующего и раздражающего действия (пыль меха, урсол, антисептики, нафталин, др. фумигаторы и пр.) на основании профмаршрута, данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, наличия положительного симптома элиминации по отношению к производственному фактору, результатов иммунологического обследования и специфического аллергологического тестирования с урсолом, антигенами шерсти животных у данной пациентки была диагностирована профессиональная бронхиальная астма. Состояние пациентки не отягощено наличием метаболического синдрома.

Клинический диагноз. Основной: Профессиональная бронхиальная астма аллергическая и неаллергическая, средней степени тяжести, частично контролируемая. Эмфизема легких. Дыхательная недостаточность 1-2 степени. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 2.

ИМТ 23,8 кг/м² (нормальная масса тела). Показатели ФВД, % от должн.: ФЖЕЛ – 71%, ОФВ1 – 73%, Индекс Тиффно – 86%, МОС75% - 53%, МОС50% - 46%, МОС25% - 64%. Лабораторные показатели в сыворотке крови: глюкоза – 5,8 ммоль/л (референтные пределы 3,9-6,1 ммоль/л), холестерин – 5,4 ммоль/л (рекомендуемые значения менее 5 ммоль/л), триглицериды – 0,79 ммоль/л (референтные значения менее 1,7 ммоль/л), ЛПВП – 2,24 ммоль/л (референтные значения для женщин более 1,29 ммоль/л), ЛПНП – 2,7 ммоль/л (референтные значения до 3 ммоль/л), индекс атерогенности – 1,4 (референтные значения менее 3), С-реактивный белок – 11,6 мг/л (референтные пределы 0,5–5 мг/л), лептин – 26,5 нг/мл (референтные пределы для женщин 1,1-27,6 нг/мл), инсулин – 3,2 мкЕД/мл (референтные пределы 0,7-9 мкЕД/мл), индекс инсулинорезистентности НОМА – 0,82 (референтные значения менее 2,77), IgE – 160 МЕ/мл (референтные значения менее 120 МЕ/мл).

Кровь больной Х. исследовали в соответствии с предлагаемым способом.

Из цельной крови выделили ДНК с использованием комплекта реагентов для экстракции ДНК из клинического материала "Ампли Прайм ДНК-сорб-В" в соответствии с инструкцией к используемому комплекту.

Из полученного препарата ДНК (объемом 50 мкл) приготовили серию разведений в ТЕ-буфере до конечной концентрации (1÷3) нг/мкл. Данный раствор ДНК использовали для постановки реакции амплификации со специфическими праймерами.

Выявление полиморфизма Arg16Gly гена β 2-адренергического рецептора проводили с помощью набора реагентов "SNP-экспресс-shot"-РВ НПФ «Литех», Россия: разбавитель, реакционная смесь, Taq-полимераза. Объем амплификационной смеси – 25 мкл.

Полимеразную цепную реакцию проводили по следующей программе.

При использовании амплификатора «CFX 96» (BioRad, США) выдерживали пробирки при +94⁰С – 3 мин, затем 40 циклов: при 94⁰С – 15 с, при 64⁰С – 40 с. При этом использовались каналы FAM и HEX. Детекция продуктов амплификации осуществлялась на каждом цикле амплификации. На основании этих данных управляющая программа построила кривые накопления флуоресцентного сигнала: по каналу FAM – для аллели Gly, по каналу HEX – для аллели Arg.

Генотипирование полиморфизма С3872Т гена С-реактивного белка проводили с помощью набора реагентов “SNP-экспресс” НПФ «Литех», Россия: разбавитель, реакционная смесь, Taq-полимераза. Объем амплификационной смеси – 25 мкл.

Реакцию амплификации проводили по следующей программе.

При использовании термоциклера Т 100 Thermal Cycler (BioRad, США) выдерживали пробирки при +93⁰С – 1 мин, затем 35 циклов: при 93⁰С – 10 с, при 64⁰С – 10 с, при 72⁰С - 20с, а в конце при 72⁰С - 1 мин. После проведения амплификации осуществляли анализ продуктов реакции в 3% агарозном геле с окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем УФ-свете.

При анализе результатов проведенного исследования были выявлены генотип Gly/Gly гена β2-адренергического рецептора и генотип СС гена С-реактивного белка.

Вывод: Генотип Gly/Gly гена β2-адренергического рецептора свидетельствует об отсутствии генетически обусловленных нарушений функции β2-адренорецепторов, генотип СС гена С-реактивного белка свидетельствует об отсутствии генетически детерминированной повышенной активности воспалительных процессов. Таким образом, у этой больной нет одновременного наличия генотипа Arg/Arg гена β2-адренергического рецептора и генотипа ТТ гена С-реактивного белка, т.е. у больной Х. не выявляется генетическая предрасположенность к развитию и тяжелому течению синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibiliзирующего и раздражающего действия, что позволяет прогнозировать у больной Х. отсутствие высокого риска развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibiliзирующего и раздражающего действия. В дальнейшем это подтверждено отсутствием у больной Х. синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома, а развитием профессиональной бронхиальной астмы без развития метаболического синдрома, при этом выявлена профессиональная бронхиальная астма средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1-2 степени, что подтверждает отсутствие тяжелого течения астмы. Отсутствие метаболического синдрома у больной Х. подтверждают нормальная масса тела и отсутствие нарушений углеводного и липидного обменов.

Таким образом, предложенный способ позволяет повысить достоверность прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов

сенсibilизирующего и раздражающего действия на начальном этапе развития заболевания в процессе предварительных или периодических медицинских осмотров в условиях дефицита времени большого количества работающих или поступающих на работу на аллергоопасные производства. Это позволит осуществить своевременное проведение профилактики и лечения работников аллергоопасных производств для предотвращения развития и/или прогрессирования патологического процесса при развитии синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома.

Использование предлагаемого способа в клинических, биохимических и молекулярно-генетических лабораториях в процессе обследования большого количества работающих или поступающих на работу на аллергоопасные производства в условиях дефицита времени при проведении предварительных или периодических медицинских осмотров позволит разрабатывать профилактические мероприятия по предупреждению развития и/или прогрессирования синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома с учетом индивидуальных особенностей организма.

Формула

Способ прогнозирования риска развития и тяжести течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома, включающий забор венозной крови, отличающемся тем, что дополнительно осуществляют выделение ДНК, проведение полимеразной цепной реакции со специфическими праймерами и выявление полиморфизма Arg16Gly гена β 2-адренергического рецептора и полиморфизма C3872T гена С-реактивного белка, и при обнаружении одновременного наличия генотипа Arg/Arg гена β 2-адренергического рецептора и генотипа ТТ гена С-реактивного белка прогнозируют высокий риск развития и тяжелого течения синтропии бронхиальной астмы и метаболического синдрома при воздействии производственных факторов сенсibiliзирующего и раздражающего действия.

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ**
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
201700401

Дата подачи: 14 августа 2017 (14.08.2017)		Дата испрашиваемого приоритета:	
Название изобретения: Способ прогнозирования риска развития и тяжести течения синдрома бронхиальной астмы и метаболического синдрома			
Заявитель: ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧНО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н. Ф. ИЗМЕРОВА" (ФГБНУ "НИИ МТ")			
☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) ☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)			
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		C12Q 1/68 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01)	
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК			
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:			
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) C12Q 1/68, G01N 33/48			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:			
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ			
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей		Относится к пункту №
A	AYNACIOGLU A. S. et al. Population frequency, mutation linkage and analytical methodology for the Arg16Gly, Gln27Glu and Thr164Ile polymorphisms in the β_2 -adrenergic receptor among Turks. J Clin Pharmacol, 1999, 48, pp. 761-764		1
A	TURNER S. W. et al. β_2 adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. Clinical and Experimental Allergy 2004; 34:1043-1048		1
A	BRUMPTON Ben Michael et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. Eur Respir J 2013; 42: 1495-1502		1
A	МИНУШКИНА Л. О. и др. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией. Артериальная Гипертензия, 2017:23(2):103-111		1
A	EP 1210426 A2 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD) 05.06.2002		1
☐ последующие документы указаны в продолжении графы В * Особые категории ссылок документов: "А" документ, определяющий общий уровень техники "Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее "О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. "Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета "D" документ, приведенный в евразийской заявке		☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении "Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности "У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории "&" документ, являющийся патентом-аналогом "L" документ, приведенный в других целях	
Дата действительного завершения патентного поиска:		13 декабря 2017 (13.12.2017)	
Наименование и адрес Международного поискового органа: Федеральный институт промышленной собственности РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо:  Е.И.Евграфова Телефон № (495) 531-6481	