

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Светлана Александровна Недомолкина*, Ольга Викторовна Великая,
Владимир Иванович Золоедов

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

Поступила 15.11.2016; принята в печать 29.11.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-222

Обзорная статья посвящена актуальной проблеме современной медицины — сочетанной патологии хронической обструктивной болезни лёгких и сахарному диабету 2-го типа. Именно эти заболевания выходят на первый план в структуре смертности населения. Частота хронической обструктивной болезни лёгких и сахарного диабета 2-го типа с каждым годом увеличивается наряду с ростом продолжительности жизни населения и, по разным данным, доходит до 35,8%. В статье отражены современные представления учёных, известные факты научной литературы. Особое внимание уделено цитокиновому статусу при хронической обструктивной болезни лёгких и сахарном диабете 2-го типа. Представлена классификация цитокинов по механизму действия, а также их роль в патогенезе. Системное воспаление, свойственное обоим заболеваниям, проявляется увеличением в крови содержания провоспалительных цитокинов и снижением количества противовоспалительных цитокинов. Определение цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и сахарным диабетом 2-го типа носит прогностический характер. Взаимное неблагоприятное влияние этих двух заболеваний напрямую связано с повышением содержания воспалительных цитокинов, которые считаются причиной инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Несмотря на попытки изучения цитокинового статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и сахарным диабетом 2-го типа, остаются открытыми вопросы лечения сочетанной патологии, диагностической концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, их роли в патогенезе и клинической картине. Безусловно, необходимо продолжить изучение цитокинового статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и сахарным диабетом 2-го типа, чтобы ответить на эти вопросы.

Ключевые слова: цитокины, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет 2-го типа, патогенез.

CYTOKINE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

S.A. Nedomolkina, O.V. Velikaya, V.I. Zolodov

Voronezh state medical university named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

The review article is devoted to an actual problem of modern medicine — combined pathology of chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus. These 2 diseases take the first place in the structure of people's mortality. The rate of chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus increases annually along with life length and according to different data reaches 35.8%. In the article scientists' modern perception and known facts from scientific literature are presented. Special attention is given to cytokine status in chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus. Cytokines classification based on mechanism of action and their role in pathogenesis is presented. Systemic inflammation characteristic for both diseases presents as the increase of pro-inflammatory cytokines level in the blood and decrease of anti-inflammatory cytokines. Determining cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus has prognostic value. Mutual negative influence of these two diseases is directly associated with the increase of pro-inflammatory cytokines which are considered the reason for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Despite the attempts to study cytokine status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus the issues of treatment of combined pathology, diagnostic concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, their role in pathogenesis and clinical presentation are still an open question. Certainly it is necessary to continue studying the cytokine status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus to answer those questions.

Keywords: cytokines, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, pathogenesis.

В конце XX века на первый план в структуре смертности вышли неинфекционные заболевания, к которым относятся болезни бронхолёгочной системы и сахарный диабет (СД). По данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения в Российской Федерации, заболеваемость хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) с 2005 до 2012 гг. возросла с 525,6 до 668,4 на 100 тыс. населения [1]. За последние 35 лет чис-

ленность больных СД увеличилась в 2,7 раза и к 2015 г. составила 415 млн человек [2]. На развитие неинфекционных заболеваний оказывает влияние множество факторов, но на сегодняшний день всё большую роль отводят нарушению цитокинового статуса.

Цитокины — гормоноподобные белки, синтезируемые клетками-медиаторами (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, эндотелиоцитами и др.), имеющие широкий спектр биологической активности и способствующие межклеточным взаимодействиям при иммунном и воспалительном ответе [3].

Существует множество классификаций цитокинов. Наибольший интерес представляет классификация по механизму биологического действия [4]:

- цитокины, регулирующие воспалительные реакции;

- цитокины, регулирующие клеточный иммунитет, — интерлейкины (ИЛ), такие как ИЛ-1, ИЛ-12 и др.;

- цитокины, регулирующие гуморальный иммунитет, — ИЛ-4, ИЛ-5 и др.;

- провоспалительные цитокины — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон и др.;

- противовоспалительные цитокины — ИЛ-4, ИЛ-10 и др.

У здорового человека провоспалительные цитокины не циркулируют в кровотоке, могут лишь появляться в результате вялотекущих воспалительных процессов и иммунопатологических состояний. Доказана связь системы цитокинов, главным образом фактора некроза опухоли α (ФНО α), с высокой активностью симпатоадреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и состоянием хронической гипоксии [5–8].

Цитокиновый статус у больных ХОБЛ. В настоящее время цитокиновый статус больных ХОБЛ активно изучают, накоплен определённый научный материал по вопросам системного воспаления. Известно, что повышение содержания маркёров его активности, а именно провоспалительных цитокинов, определяется не только в период обострения, но и в ремиссию ХОБЛ [9, 10].

Ряд авторов выделяют ранние маркёры системного воспалительного ответа у курящих без нарушений функции внешнего дыхания: избыточное образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО α) в крови и слюне, что характеризует гиперергический иммунный ответ [11–14].

По данным исследования О. Malo, J.B. Sauleda и других авторов, уровень ИЛ-6 значительно выше у больных ХОБЛ во время обострения, чем у здоровых людей. Уровни ИЛ-8 в сыворотке крови были похожими в обеих группах.

У больных хроническим бронхитом и ХОБЛ развивается дисбаланс в цитокиновом статусе, который проявляется увеличением концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) при одновременном снижении Т-хелпер-1-зависимых цитокинов (ИЛ-2), что ведёт к индукции активационного апоптоза. Установлена тесная связь между тяжестью клинических проявлений, степенью вентиляционных нарушений, с одной стороны, и дисбалансом цитокинов — с другой [12, 15, 16].

ХОБЛ сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α) и снижением количества противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-4). Такое состояние цитокинового статуса способствует формированию хронического воспалительного процесса и ассоциировано с неблагоприятным

прогнозом заболевания [17–20]. Прогрессирование ХОБЛ необходимо оценивать, исходя из клинического состояния пациента, показателей функции внешнего дыхания и цитокинового статуса, так как прогрессирование заболевания обусловлено процессом ремоделирования стенок бронхов [21–23].

Цитокины обладают полифункциональным действием, формируя регуляторную сеть. Образуясь в процессе естественного иммунитета, они обеспечивают согласованность действия иммунной и эндокринной систем.

Цитокиновый статус у больных СД 2-го типа. В настоящее время обсуждают полифункциональное действие цитокинов в развитии СД 2-го типа и его осложнений (ретинопатии и нефропатии) [24, 25]. Именно эти соединения непосредственно участвуют в процессе фиброгенеза, определяя степень выраженности склероза [4]. Цитокины непосредственно могут повреждать структуру базальной и клеточной мембран, а их регенерация при СД 2-го типа резко снижена из-за нарушений мембранно-межклеточных взаимодействий в микрососудах [5, 26]. Дисбаланс воспалительных и противовоспалительных цитокинов может стимулировать воспалительные и аутоиммунные процессы в поджелудочной железе, в частности в её островках Лангерганса, и приводить к развитию СД 2-го типа.

Существуют данные о том, что ФНО α может способствовать инсулинорезистентности у больных СД, которая в дальнейшем обуславливает развитие сосудистых осложнений и ухудшение качества жизни таких больных [27]. Некоторые исследователи выявили повышенные значения концентрации ФНО α только у мужчин, страдающих СД 2-го типа [28].

Установлено, что макрофаги при СД начинают синтезировать ФНО α , ИЛ-1 β , повреждая эндотелий сосудов [5]. ИЛ-1 β участвует в патогенезе развития диабетической нефропатии [29].

Выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-6 в плазме крови больных СД 2-го типа по сравнению с таковым у пациентов без СД [24]. По мнению ряда авторов, существует зависимость повышения концентрации ИЛ-6 от длительности течения СД 2-го типа [28, 30]. Есть данные, согласно которым уровень ИЛ-6 у пациентов с СД не отличался от такового у здоровых людей [31].

Концентрация провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, объективно отражает сосудистые поражения при СД 2-го типа и зависит от длительности заболевания, качества гликемического контроля, а также от характера хронических сосудистых осложнений [32].

Цитокиновый статус у больных СД 2-го типа имеет большое прогностическое значение. Изменение цитокинового баланса ведёт к прогрессированию инсулинорезистентности, раннему появлению таких осложнений, как нефропатия и ретинопатия. Необходимо учитывать цитокиновый статус больных СД 2-го типа для преду-

Таблица 1

Участие цитокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни (ХОБЛ) и сахарного диабета (СД)

Название	Основное происхождение	Физиологическая функция	Роль при ХОБЛ	Роль при СД
СРБ	Печень/гепатоциты	Провоспалительный	ХОБЛ непосредственно связана с повышением содержания СРБ. Кроме того, повышение концентрации СРБ может указывать на будущее обострение ХОБЛ	Повышение концентрации СРБ может свидетельствовать о развитии СД 2-го типа
ФНОα	Макрофаги, другие лейкоциты и адипоциты	Провоспалительный и проапоптотический. Возможный антагонист инсулина	ХОБЛ связана с повышением уровня ФНОα	Может быть фактором риска развития новых случаев СД 2-го типа
ИЛ-1	Макрофаги, другие лейкоциты, дендритные клетки и т.д.	Провоспалительный. Активатор лимфоцитов	ИЛ-1 участвует в патогенезе ХОБЛ, связанном с воспалением	Повышение содержания ИЛ-1β может прогнозировать развитие новых случаев СД 2-го типа
ИЛ-6	Печень/гепатоциты, макрофаги, другие лейкоциты, адипоциты и т.д.	Провоспалительный. Способствует синтезу СРБ и других провоспалительных цитокинов в печени	ХОБЛ связана с повышенным уровнем ИЛ-6	Было доказано повышение риска СД 2-го типа при повышенной концентрации ИЛ-6

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ФНОα — фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин.

преждения «сосудистых катастроф».

Цитокиновый статус у больных ХОБЛ и СД 2-го типа. Актуальное направление современной медицины — изучение коморбидной патологии СД и ХОБЛ. Известно, что у 53,8% больных ХОБЛ в сочетании с СД обострения ХОБЛ возникают более 3 раз в год в сравнении с группой больных, не имеющих СД (13,3%). Значительно выше смертность больных ХОБЛ при плохом гликемическом контроле [33]. Всё это инициирует исследования патогенеза сочетания ХОБЛ и СД 2-го типа. Одно из ведущих направлений в патогенезе — нарушение иммунного статуса, а именно цитокинового статуса таких больных.

Aibek E. Mirrakhimov систематизировал данные о цитокинах при ХОБЛ и СД 2-го типа (табл. 1) [34].

К настоящему моменту известно, что при сочетании ХОБЛ и СД 2-го типа определяется более выраженная лёгочная гипертензия со структурно-функциональными изменениями правых и левых отделов сердца. Сдвиги в цитокиновом статусе характеризуются преимущественной активацией провоспалительных цитокинов, более высокими значениями отношений провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-1) к противовоспалительным (ИЛ-4) [35].

По данным других авторов, взаимное неблагоприятное влияние ХОБЛ и СД может быть

связано с повышением содержания воспалительных медиаторов (ФНОα, ИЛ-6, С-реактивного белка) при ХОБЛ, которые считаются причиной инсулинорезистентности и СД 2-го типа [36].

Заключение. Несмотря на попытки изучения цитокинового статуса у больных ХОБЛ и СД 2-го типа, остаются открытыми вопросы лечения сочетанной патологии (глюкокортикоиды повышают концентрацию глюкозы в крови). Недостаточно информации о диагностических концентрациях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, их роли в патогенезе и клинической картине. Для получения ответов на эти вопросы необходимо продолжение исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: состояние проблемы 2016. *Леч. врач.* 2016; (4): 78–85. [Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease: the state of the problem in 2016. *Lechashchiy vrach.* 2016; (4): 78–85. (In Russ.)]

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование Nation). *Сахарный диабет.* 2016; (2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet.* 2016; (2): 104–112. (In Russ.)]

3. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3 (2): 16–22. [Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3 (2): 16–22. (In Russ.)]
4. Borish L.C., Steinke J.W. Cytokines and chemokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: S460–S475. DOI: 10.1067/mai.2003.108.
5. Абдурахманова И.С., Никуличева В.И., Варапова Д.Р., Еникеев О.А. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Саратовский науч.-мед. ж.* 2010; (2): 314–317. [Abdurakhmanova I.S., Nikulicheva V.I., Vagapova D.R., Enikeev O.A. The character of expression of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; (2): 314–317. (In Russ.)]
6. Борисова А.М. Иммунодиагностика и иммунотерапия хронических неспецифических заболеваний лёгких. *Терап. арх.* 2005; (3): 62–66. [Borisova A.M. Immunodiagnosis and immunotherapy of chronic nonspecific pulmonary diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; (3): 62–66. (In Russ.)]
7. Вавилова О.В., Великая О.В. ХОБЛ и моторные нарушения желудочно-кишечного тракта. *Систем. анализ и управление в биометрич. системах*. 2012; (1): 175–182. [Vavilova O.V., Velikaya O.V. COPD and movement disorders of gastrointestinal tract. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biometricheskikh sistemakh*. 2012; (1): 175–182. (In Russ.)]
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. et al. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.
9. Великая О.В., Провоторов В.М. Острые и хронические бронхолегочные заболевания у больных с хронической HBV-инфекцией. *Клин. мед.* 2005; (7): 11–15. [Velikaya O.V., Provotorov V.M. Acute and chronic bronchopulmonary diseases in patients with chronic HBV-infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; (7): 11–15. (In Russ.)]
10. Agusti A., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; (21): 347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
11. Громова Е.Г. Динамика содержания TNF- α , IL- β , IL-6, IL-4 и IL-2 у больных с хроническими заболеваниями лёгких. *Иммунология*. 2002; (1): 61–62. [Gromova E.G. Dynamics of TNF- α , IL- β , IL-6, IL-4 and IL-2 level in patients with chronic pulmonary diseases. *Immunologiya*. 2002; (1): 61–62. (In Russ.)]
12. Кострова Т.О., Лисаченко Г.В., Коломендина Л.Ф. и др. Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких. *СМЖ*. 2007; (4): 30–35. [Kostrova T.O., Lisachenko G.V., Kolomendina L.F. et al. Pathogenetic significance of cytokine balance disorders in patients with chronic nonspecific pulmonary diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; (4): 30–35. (In Russ.)]
13. Barczyk A., Pierzchała W., Kon O.M. et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1484–1492. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.013.
14. Vernooy J.H., Kucukaycan M., Jacobs J.A. et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1218–1224. DOI: 10.1164/rccm.2202023.
15. Калинина Е.П., Исаченко Е.В., Цывкина Т.И. Цитокиновый дисбаланс у больных хроническим обструктивным бронхитом. *Клин. мед.* 2003; (7): 25–27. [Kalinina E.P., Isachenko E.V., Tsyvkina T.I. Cytokine disbalance in patients with chronic obstructive bronchitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2003; (7): 25–27. (In Russ.)]
16. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ и возможности фармакотерапевтического контроля. *Пульмонолог. и аллергол.* 2008; (1): 23–24. [Chernyak B.A., Petrovskiy F.I. Inflammation in COPD and possibilities of pharmacotherapeutic control. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; (1): 23–24. (In Russ.)]
17. Цветкова О.А., Абидов А.М. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни лёгких. *Рос. мед. вестн.* 2010; (3): 21–25. [Tsvetkova O.A., Abidov A.M. Role of macrophages and cytokines in forming inflammation and progressing of chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2010; (3): 21–25. (In Russ.)]
18. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 549–555. DOI: 10.1513/pats.200709-148ET.
19. Mio T. Cigarette smoke induced interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1770–1776. DOI: 10.1164/ajrcm.155.5.9154890.
20. Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни лёгких. *Бюлл. сибир. мед.* 2010; (3): 91–97. [Seitova G.N., Bukreeva E.B., Kremis I.S., Puzyrev V.P. Association of polymorphic variants of cytokines (TNF and IL8) with development of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2010; (3): 91–97. (In Russ.)]
21. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–54. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Russian respiratory society. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. (In Russ.)]
22. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated. 2016; 80 p.
23. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M.A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; (163): 1256–1276. DOI: 10.1164/ajrcm.163.5.2101039.
24. Hartge M.M., Unger T., Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007; 4 (2): 84–88. DOI: 10.3132/dvdr.2007.025.
25. Rabe K.F., Wedzicha J.A., Wouters E.F.M. *COPD and comorbidity*. Lausanne: European Respiratory Society. 2013; 243 p. DOI: 10.1183/1025448x.erm5913.
26. Витковский Ю.А. Влияние интерлейкинов-4 и -10 на систему гемостаза *in vitro*. *Иммунология*. 2004; (1): 43–46. [Vitkovskiy Yu.A. Influence of interleukins-4 and -10 on hemostasis *in vitro*. *Immunologiya*. 2004; (1): 43–46. (In Russ.)]

27. Zinman B., Hanley A.J., Harris S.B. et al. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 272–278. DOI: 10.1210/jcem.84.1.5405.
28. Goldberg R. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (9): 3171–3182. DOI: 10.1210/jc.2008-2534.
29. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J. Periodontol.* 2008; 79 (8): 1527–1534. DOI: 10.1902/jop.2008.080246.
30. Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А., Захарьина О.А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии. *Вестн. ВолГМУ.* 2010; 1 (33): 3–8. [Babaeva A.R., Tarasov A.A., Bezborodova T.A., Zakhar'ina O.A. Conception of systemic inflammation in pathogenesis of diabetic angiopathy. *Vestnik VolGМУ.* 2010; 1 (33): 3–8. (In Russ.)]
31. Семенченко И.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Особенности цитокинового и гормонального статуса больных сахарным диабетом типа 2 при алиментарном воздействии. *Вопр. питания.* 2012; (3): 58–65. [Semenchenko I.Yu., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A. Characteristics of cytokine and hormone status in patients with diabetes mellitus type 2 during alimentary exposure. *Voprosy pitaniya.* 2012; (3): 58–65. (In Russ.)]
32. Безбородова Т.А., Тарасов А.А., Резникова Е.А. и др. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом. *Цитокины и воспаление.* 2014; 13 (1): 28–32. [Bezborodova T.A., Tarasov A.A., Reznikova E.A. et al. Diagnostic use of novel pathogenetic markers of vascular wall damage in patients with diabetes mellitus. *Tsitokiny i vospalenie.* 2014; 13 (1): 28–32. (In Russ.)]
33. Недомолкина С.А., Великая О.В., Золоедов В.И., Черных Т.М. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2-го типа: факторы риска и механизмы развития. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2016; (2): 14. [Nedomolkina S.A., Velikaya O.V., Zolodov V.I., Chernykh T.M. Mutual influence of COPD and type 2 diabetes mellitus: risk factors and mechanisms of development. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; (2): 14. (In Russ.)]
34. Mirrakhimov A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bittersweet symphony. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 132–158
35. Костюк И.Ф., Полищук В.Т., Бязрова В.В., Стеблина Н.П. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни лёгких профессионального генеза у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Вісник проблем біології і медицини.* 2013; (4): 153–156. [Kostyuk I.F., Polishchuk V.T., Byazrova V.V., Steblina N.P. Clinical and immunologic features of chronic obstructive pulmonary disease of professional genesis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Visnik problem biologii i meditsini.* 2013; (4): 153–156. (In Russ.)]
36. Ромашов Б.Б., Полякова Н.В. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни лёгких и сахарного диабета. Молодой учёный. 2015; (13): 310–314. [Romashov B.B., Polyakova N.V. Features of pathogenesis, clinic and treatment of combined chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. *Molodoy uchenyy.* 2015; (13): 310–314. (In Russ.)]

УДК 616.248: 616.12-008.331.1: 546.17-124: 575.22: 616-092

© 2017 Урясьев О.М. и соавторы

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ — БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Олег Михайлович Урясьев, Антон Валерьевич Шаханов*

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Поступила 10.10.2016; принята в печать 21.11.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-226

В представленном литературном обзоре освещены современные взгляды на роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы и гипертонической болезни, указана их роль в формировании коморбидной патологии, уделено внимание роли оксида азота и генов синтаз оксида азота в патогенезе. В последние годы отмечают повышение интереса исследователей к проблеме коморбидности, в частности к сочетанию бронхиальной астмы и гипертонической болезни. В патогенезе этих заболеваний большую роль играют генетические факторы. Так, в развитии бронхиальной астмы участвуют гены, кодирующие факторы антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа, гены медиаторов воспаления, хемокинов и молекул межклеточной адгезии, гены рецепторов, осуществляющих фиксацию внешних молекул-лигандов на клетках-мишенях, гены внутриклеточных сигнальных молекул и факторов транскрипции и ряд других генов. Патогенез гипертонической болезни связывают с генами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и генами, регулирующими состояние эндотелия. Связующим звеном между бронхиальной астмой и гипертонической болезнью является оксид азота, который участвует во многих физиологических процессах, в частности регулирует тонус сосудов и дыхательных путей. Полиморфизм генов синтаз оксида азота способен нарушать его синтез в организме и тем самым приводить к развитию бронхиальной астмы и гипертонической болезни. С развитием гипертонической болезни связывают полиморфизмы Glu298Asp, eNOS4a/b и 786C/T гена NOS3. Полиморфизмы этого гена изучали и у больных бронхиальной астмой, они показали своё влияние на уровень оксида азота у пациентов. Таким образом, возможно участие полиморфизма генов NOS в формировании коморбидной патологии — бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, оксид азота, синтаза оксида азота, полиморфизм генов, патогенез.