

27. Zinman B., Hanley A.J., Harris S.B. et al. Circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  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/jor.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 VolGMU.* 2010; 1 (33): 3–8. (In Russ.)]
31. Семенченко И.Ю., Шарифетдинов 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.

Адрес для переписки: shakhanovav@gmail.com

## ROLE OF NITRIC OXIDE SYNTHASES POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF COMORBIDITY OF BRONCHIAL ASTHMA AND HYPERTENSION

*O.M. Uryas'ev, A.V. Shakhanov*

*Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov, Ryazan, Russia*

Present literature review highlights the current views on the role of genetic factors in the development of bronchial asthma and hypertension, indicates their role in the formation of comorbid pathology, draws attention to the role of nitric oxide and nitric oxide synthase genes in the pathogenesis. In recent years there has been increasing interest of researchers to the problem of comorbidity, in particular to a combination of asthma and hypertension. Genetic factors play a great role in pathogenesis of these diseases. Among genes that play role in development of asthma there are genes encoding antigen recognition factors and humoral immune response factors, genes encoding mediators of inflammation, chemokines and intercellular adhesion molecules, genes of receptors performing fixation of external ligand molecules on the target cell, genes of intracellular signaling molecules and transcription factors and a number of other genes. The pathogenesis of essential hypertension is associated with the genes of renin-angiotensin-aldosterone system and genes regulating endothelial status. The link between asthma and hypertension is nitric oxide, which is involved in many physiological processes, in particular, regulates vascular and respiratory tone. Polymorphism of nitric oxide synthases genes is able to violate its production in the organism and thus lead to the development of bronchial asthma and hypertension. Polymorphisms Glu298Asp, eNOS4a/b, and 786C/T of NOS3 gene are associated with development of hypertension. Polymorphisms of this gene had been studied in patients with bronchial asthma, and they have demonstrated their influence on the level of nitric oxide in patients. Thus, the NOS gene polymorphisms may participate in the formation of comorbidity of bronchial asthma and hypertension.

**Keywords:** bronchial asthma, hypertension, nitric oxide, nitric oxide synthase, genes polymorphism, pathogenesis.

В последние годы отмечают повышение интереса исследователей к проблеме коморбидности, под которой понимают сочетание нескольких хронических заболеваний у одного пациента [1]. Особенно ярко данная проблема представлена у больных терапевтического профиля: среди пациентов средней и старшей возрастных групп (старше 45 лет) распространённость коморбидности составляет 93–98% [2]. Коморбидность негативно влияет на прогноз заболевания, существенно увеличивая вероятность летального исхода, способствует инвалидизации и ведёт к увеличению сроков госпитализации, повышая экономические затраты на лечение больных [3, 4].

Среди значимых проблем мирового здравоохранения заслуженное место занимает бронхиальная астма (БА). Этим тяжёлым инвалидизирующим заболеванием дыхательных путей страдают люди всех этнических групп и возрастов, их общее количество достигает 300 млн по всему миру. В разных странах распространённость БА находится в диапазоне от 1 до 18% [5, 6].

Согласно современному определению Глобальной инициативы по БА (GINA — от англ. Global Initiative for Asthma), «БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, приводящей к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространённой, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в лёгких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения» [6]. Такое сложное определение обусловлено сложностями в понимании механизмов развития БА и её течения.

Не меньший вес в общей массе проблем терапии имеет и артериальная гипертензия (АГ), а в особенности гипертоническая болезнь (ГБ).

Как этиологический фактор коронарных, цереброваскулярных и реноваскулярных заболеваний ГБ представляет собой одну из основных причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. ГБ признана пандемией в большинстве стран мира, в том числе и в России, где, согласно результатам скрининговых исследований, распространённость АГ составляет 39–40% [7].

На возможность сочетания БА и АГ впервые в отечественной литературе указали Б.Г. Кушелевский и Т.Г. Ренева в 1961 г. [8]. Они рассматривали такое сочетание как пример «конкурирующих заболеваний». Дальнейшие исследования показали, что распространённость АГ у пациентов с бронхообструкцией в среднем составляет 34,3% [9, 10]. В настоящее время большинство исследователей склонны рассматривать повышение артериального давления у больных БА как проявление ГБ [11, 12]. Такая тесная связь ГБ и БА указывает на существование единых патогенетических механизмов в их развитии и возможное существование общих генетических детерминант.

**Роль генетических детерминант в развитии БА и ГБ.** Общепринятым считают тот факт, что в этиологии БА большую роль играет взаимодействие наследственности и факторов окружающей среды, однако на данный момент не установлены механизмы этого взаимодействия.

Среди факторов, влияющих на риск развития БА, выделяют две больших группы: факторы, обуславливающие развитие заболевания, и факторы, провоцирующие появление симптомов [6]. Часть из них может быть включена в обе группы. К первой группе традиционно относят так называемые внутренние факторы — наследственность, пол и ожирение, ко второй группе — внешние факторы, такие как аллергены, инфекции и курение.

Ведущую роль среди факторов, увеличивающих риск развития БА, играют генетические. Для поиска этих генетических детерминант БА

применяют два основных метода: кандидатное и позиционное картирование. При кандидатном картировании проводят анализ связи заболевания с полиморфизмом генов, функция которых тесно связана с развитием данного заболевания, а при позиционном картировании — анализ сцепления заболевания с хромосомным положением [13]. С помощью последнего показана связь БА с локусами 5q31.1–33, 6p12–21.2, 11q12–13, 12q14–24.1, 13q12–22, 14q11–12, 16p12.1–11.2 и Xq28/Yq12 [14, 15].

В целом установлено, что в патогенезе БА участвует множество генов, среди которых выделяют несколько следующих крупных групп [16, 17].

1. Гены, кодирующие факторы антигенно-го распознавания и гуморального иммунного ответа. Среди них связь с БА показана для генов интерлейкинов (ИЛ — IL4, IL5, IL9, IL13), генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-B, HLA-DR), фактора роста тучных клеток (MGF),  $\alpha$ -субъединицы антигенного рецептора Т-клеток (TCRA).

2. Гены медиаторов воспаления, хемокинов и молекул межклеточной адгезии. К данной группе относятся гены лейкотриен-С4-синтазы (LTC4S), ацетилгидролазы фактора активации тромбоцитов (PAFAN), синтазы оксида азота (NOS1, NOS2, NOS3), арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5), фактора высвобождения гистамина (HRF) и др.

3. Гены рецепторов, осуществляющих фиксацию внешних молекул-лигандов на клетках-мишенях, такие как гены  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-4 (IL4RA),  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-5 (IL5RA), рецептора глюкокортикоидов (GRL),  $\beta_2$ -адренергического рецептора (ADRB2),  $\beta$ -цепи высокоаффинного рецептора иммуноглобулина Е (FCER1B), рецептора серотонина (HTR2A).

4. Гены внутриклеточных сигнальных молекул и факторов транскрипции: гены тирозинкиназы 1 семейства Jak (JAK1), тирозинкиназы 3 семейства Jak (JAK3), трансмиттера сигнала и активатора транскрипции 6 (STAT6),  $\beta$ -субъединицы ядерного фактора транскрипции Y (NFYB), субъединицы 1 ядерного фактора транскрипции kB (NFKB1).

5. Прочие гены, например гены биотрансформации ксенобиотиков (NAT2, CYP1A, GSTT1, GSTM1).

Одни из этих генов связаны с предрасположенностью к развитию БА, а другие характеризует ответ на лечение противоастматическими препаратами. К примеру, показана разная чувствительность пациентов к лечению  $\beta_2$ -агонистами в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 и лечению глюкокортикоидами в зависимости от полиморфизма гена GRL [16, 18].

Не менее важную роль генетические факторы играют и в патогенезе ГБ. Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, нарушения которых вовлечены в патогенез

сердечно-сосудистых заболеваний. Среди этих генов выделяют гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ряд исследований подтверждает связь полиморфных маркеров генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1), ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) и альдостеронсинтазы (CYP11B2) с наследственной отягощённостью по ГБ.

Кроме генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в патогенезе АГ обсуждают участие генов, связанных с синтезом метаболитов, регулирующих состояние эндотелия. Описана связь развития ГБ с полиморфизмом гена EDN1, кодирующего эндотелин-1, и генами синтазы оксида азота (NOS) [19]. Неудачные попытки целого ряда исследователей связать развитие АГ с полиморфизмом какого-либо одного гена привели к пониманию важной роли различных ген-генных ассоциаций в формировании наследственной предрасположенности к этому заболеванию.

**Патогенетическая роль оксида азота в норме и при патологии.** Обращает на себя внимание участие генов синтазы оксида азота и в патогенезе ГБ, и в патогенезе БА. Для понимания механизма этого участия следует остановиться на физиологической роли оксида азота (NO), который считают сигнальной молекулой межклеточного взаимодействия.

Молекула NO — простой радикал, легко образующий ковалентные связи, так как содержит неспаренный электрон [20]. В естественных условиях NO «живёт» всего несколько секунд, после чего превращается в нитриты. Оксид азота способен без труда проникать сквозь клеточные мембраны благодаря отсутствию заряда и крайне малой величине молекулы.

NO участвует во многих физиологических процессах. Так, его синтез в клетках эндотелия регулирует тонус сосудов, кровотока и артериальное давление, а также контролирует адгезию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток [21]. Снижение синтеза оксида азота эндотелием приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и повышению артериального давления [22].

Недостаточному образованию NO придают определённое значение в патогенезе атеросклероза, сахарного диабета, инфаркта миокарда, АГ и других заболеваний, сопровождающихся дисфункцией эндотелия. Показано, что введение предшественника NO-аргинина приводит к нормализации артериального давления у пациентов с эссенциальной АГ. С другой стороны, введение ингибиторов синтеза NO здоровым добровольцам сопровождается значительным увеличением периферического сосудистого сопротивления. В качестве нейромедиатора оксид азота имеет значение в формировании памяти, болевого чувства, координации между нейрональной активностью и кровотоком [21].

В отношении БА NO рассматривают как регулятор тонуса и просвета дыхательных путей, а в малых концентрациях он препятствует бронхоспазму [20]. Расслабляющее действие оксида азота на гладкую мускулатуру реализуется через активацию растворимой гуанилатциклазы и синтеза вторичного посредника — циклического гуанозинмонофосфата. Также NO участвует в обеспечении синхронного движения ресничек в верхних дыхательных путях.

Когда стало известно, что при ряде заболеваний бронхолегочной системы, особенно при БА, в выдыхаемом воздухе повышен уровень оксида азота, его определение стали применять для оценки активности аллергического воспаления при БА.

Рост уровня NO в выдыхаемом воздухе связан с воспалительными изменениями в бронхах, которые влияют на активность синтаз оксида азота. Это подтверждается тем, что при других воспалительных заболеваниях, таких как бронхоэктатическая болезнь и острые инфекции дыхательных путей, также отмечают повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Воспаление сопровождается чрезмерным накоплением NO, что приводит к росту продуктов его метаболизма — пероксинитритного аниона (ONOO<sup>-</sup>) и пероксинитритной кислоты (ONOOH), являющихся сильнейшими оксидантами [20]. Это ведёт к окислению липидов клеточных мембран, способствующему расширению и углублению имеющегося воспаления дыхательных путей из-за увеличения сосудистой проницаемости и появления воспалительного отёка.

Помимо этого, высокие концентрации NO способны подавлять активность конститутивной синтазы оксида азота и растворимой гуанилатциклазы, что ведёт к снижению синтеза циклического гуанозинмонофосфата, росту содержания внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и спазму дыхательных путей.

Также со временем появляется всё больше данных о способности NO оказывать влияние на иммунную систему и воспалительный ответ. Оксид азота снижает активность Th1-клеток и таким образом способствует развитию Th2-ответа, служит мощным активатором хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов и угнетает апоптоз этих важнейших эффекторов атопического воспаления [21]. Было показано, что NO ингибирует продукцию ИЛ-2 и интерферона γ Th1-клетками [21].

Оксид азота способен влиять на синтез провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами в зависимости от степени активации этих клеток, не оказывая влияния на базальный синтез фактора некроза опухоли α покоящихся моноцитов периферической крови, но ингибируя синтез фактора некроза опухоли α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и ИЛ-1β активированными моноцитами и альвеолярными макрофагами у больных БА и здоровых доноров.

Концентрация NO в выдыхаемом воздухе во многом зависит от получаемого лечения. Достоверно известно, что более низкий уровень NO в выдыхаемом воздухе имели больные, получавшие глюкокортикоиды [14]. Однако необходимо учитывать, что на уровень NO влияют и внелёгочные причины — сепсис, цирроз печени, диета и др. [20].

В настоящее время оксид азота признан достоверным маркёром воспаления при БА и основным маркёром эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Место полиморфизма оксида азота в патогенезе БА и ГБ.** В организме оксид азота синтезируется из L-аргинина группой цитохром P450-подобных гемопротеинов — синтазами оксида азота. Данные ферменты выполняют свою функцию без участия аденозинтрифосфата и поэтому называются синтазами, а не синтетазами. Группа NO-синтаз состоит из трёх известных изоформ: нейрональной (nNOS), макрофагальной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). Эти изоформы соответственно являются продуктами экспрессии генов NOS1, NOS2 и NOS3.

Нейрональная и эндотелиальная синтазы оксида азота — Ca<sup>2+</sup>-зависимые ферменты [21]. Первая преимущественно экспрессируется в центральной и периферической нервной системе, но также её обнаруживают и в других тканях, например поперечнополосатой мускулатуре и плаценте [21]. Эндотелиальная NO-синтаза, как видно из названия, присутствует в основном в клетках эндотелия сосудов. В физиологических условиях эти две изоформы конститутивны, но при различных патологических состояниях их экспрессия индуцируется, что сопровождается повышенным образованием NO. Физиологическая продукция оксида азота под действием конститутивной NO-синтазы направлена на поддержание определённого тканевого равновесия в метаболизме NO [23].

Макрофагальная синтаза оксида азота не экспрессируется непрерывно в тканях, а синтезируется *de novo* под воздействием воспалительных стимулов, то есть является индуцибельной. Она по своей активации Ca<sup>2+</sup>-независима и служит источником большого количества NO, который оказывает губительное действие на бактерии и вирусы. NO, являющийся продуктом индуцибельной NO-синтазы, усиливает воспалительные изменения в дыхательных путях при БА [23].

В лёгких, по данным иммуногистохимических исследований, присутствуют все три изоформы синтазы оксида азота [21]. Эндотелиальная NO-синтаза находится в эндотелии сосудов бронхов и эпителиальных клетках, нейрональная NO-синтаза — в холинергических и нехолинергических/неадренергических нервах бронхов и также в эпителиальных клетках. Макрофагальная NO-синтаза определяется во многих типах клеток в ответ на цитокины, эндотоксин и оксиданты. При БА она локализова-

на преимущественно в эпителиальных клетках, макрофагах и эозинофилах.

И конститутивная, и индуцибельная NO-синтазы играют роль в продукции NO в ранней фазе воспаления, тем самым проявляя свой провоспалительный эффект [24]. В то же время NO-синтазы контролируют биосинтез ИЛ-4, ИЛ-11 и ИЛ-13, относящихся к ингибиторам воспалительной реакции [24]. Таким образом, NO-синтазы и продуцируемый ими оксид азота оказываются «подлинными» регулятором воспаления.

Наибольший интерес с точки зрения predisположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям представляет ген, кодирующий эндотелиальную NOS (NOS3). К. Miyahara и соавт. описали 26 экзонов NOS3. Описан и изучается ряд полиморфных маркёров гена NOS3: интрон 18 локус A27C, интрон 23 локус G10T, интрон 4 NOS34a/b полиморфизм, экзон 7 Glu298Asp полиморфизм (структурный), мутация 786C/T в 5'-конце гена NOS-3.

Один из полиморфизмов — полиморфизм экзона 7 (Glu298Asp), характеризуется заменой гуанина тимидином в 894-й позиции гена NOS3, что приводит к замене глутамина аспарагином в 298-й позиции самого фермента. Таким образом, полиморфизм, по данным литературы, описывается как G894T (варианты GG, GT и TT) или вариант Glu298Asp. Статистически значимое увеличение распространённости аллеля 298Asp у больных АГ по сравнению с таковой у здоровых людей было обнаружено в японской популяции [25].

Полиморфизм в интроне 4 представлен двумя аллелями, состоящими из четырёх (аллель 4a) или пяти (аллель 4b) тандемных повторов. Полиморфизм не является структурным. Обнаружена достоверно бóльшая частота аллеля 4a у пациентов с эссенциальной АГ в японской популяции, в группе больных с АГ и гипертрофией левого желудочка по сравнению со здоровыми японцами.

Наиболее крупным является исследование Н. Zhu (2005) [26], проведённое в США. У 579 подростков — представителей негроидной и европеоидной расы (период наблюдения составлял 15 лет) — была выявлена взаимосвязь полиморфизма гена NOS (интрон 4 eNOS4a/b, Glu298Asp) и развития АГ, причём эта взаимосвязь различалась в зависимости от пола и возраста. Так, генотип aa полиморфизма eNOS4a/b коррелировал с более низким диастолическим артериальным давлением у мужчин, но более высоким — у женщин. У гомозигот по гаплотипу non4a-Glu по сравнению с носителями других гаплотипов диастолическое артериальное давление увеличивалось на 0,51 мм рт.ст. в год. У людей с генотипом bb уровень базального NO в 2 раза ниже, чем у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявлена ассоциация этого аллеля с гипертрофией левого желудочка у пациентов с эссенциальной АГ [27].

Другой полиморфизм — мутация 786C/T в 5-конце гена NOS-3, приводит к снижению про-

моторной активности гена и, соответственно, к снижению синтеза NO в эндотелии. В Иране у пациентов с ишемической болезнью сердца установлено снижение эндотелиального синтеза оксида азота при наличии мутантного С-аллеля полиморфизма 786C/T гена NOS3 [28].

В метаанализе Wenquan Niu показана ассоциация этого же мутантного аллеля, особенно генотипа CC, с развитием АГ у пациентов европеоидной расы, что предположительно также связано со снижением выработки NO в эндотелии [29]. Данный полиморфизм также исследовали в Киеве у пациентов с острым коронарным синдромом, где были подтверждены данные о связи наличия С-аллеля с сердечно-сосудистыми заболеваниями [30]. Однако есть работы, в которых данную связь опровергают [15].

Полиморфизмы генов NOS1, NOS2, NOS3 исследовали и у больных с бронхообструктивными заболеваниями. Так, во Франции показана зависимость уровня оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе у пациентов с БА и без неё в зависимости от генетического варианта NOS2 и NOS3 [31]. У не страдающих БА пациентов с повышенным уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе были ассоциированы CC-генотип NOS2 rs6505510, С- и Т-аллели rs1549758 и rs2853796, а хотя бы одна копия G-аллеля NOS2 rs4795067 была связана с повышенным уровнем NO в крови. У астматиков С-аллель NOS3 rs743507 ассоциировался с более высоким уровнем выдыхаемого NO. Также показана связь полиморфизмов 954G/C, (CCTT)<sub>n</sub> гена NOS2 с развитием БА в сибирской популяции [32].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких исследовали три полиморфизма генов NO-синтаз (NOS1 rs41279104, NOS2 rs8078340, NOS3 rs18679) — ни один из них не оказался связан с развитием заболевания, но присутствие G-аллеля полиморфизма NOS3 rs18679 было ассоциировано со снижением экспрессии гена NOS3 [33].

В настоящее время стали появляться первые работы, пытающиеся оценить вклад полиморфизмов синтазы оксида азота в формирование коморбидности БА и ГБ, основанные на сведениях о вовлечённости данных полиморфизмов в патогенез обоих заболеваний. Так, в исследовании Ахминевой и соавт. оценивали частоту полиморфизмов eNOS4a/b и eNOS4b/b гена NOS3 у больных с сочетаниями бронхообструктивных заболеваний с АГ и ишемической болезнью сердца в сравнении с каждой патологией в отдельности [34]. Показана более высокая частота полиморфизма 4a/4b как у пациентов с ишемической болезнью сердца, так и в группах с коморбидными сочетаниями хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца, БА и ишемической болезни сердца. Однако в этой работе не выявлено связи данного полиморфизма с АГ — в отличие от других исследований [27, 26].

В работе Ворониной и соавт. показана роль

полиморфизма 4a/4b в формировании лёгочной гипертензии у больных БА, кроме того указано на участие данного полиморфизма в формировании гипертрофии и дилатации левого желудочка без указания на связь с уровнем артериального давления у больных [35]. Проведено исследование полиморфизма C786/T гена NOS3 у больных коморбидной патологией (БА и ГБ) в г. Рязани, в котором показано, что носительство мутантного С-аллеля связано с большей частотой неконтролируемой БА [36]. В других исследованиях было показано, что носительство данного аллеля сопровождается развитием АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [29, 30].

**Заключение.** Таким образом, в развитии БА и ГБ, а также их сочетания, большое значение имеют генетические факторы, отдельное место среди которых занимают полиморфные варианты генов синтаз оксида азота. Однако существующие результаты оценки вовлечённости отдельных полиморфизмов генов NOS в патогенез БА и ГБ зачастую противоречивы, что требует продолжения исследований в данной области с целью лучшего понимания механизмов формирования коморбидности. Продолжение исследования генома позволит выявить новые гены-кандидаты, расширить знания о геноме, создать новые технологии, опираясь на знания молекулярной биологии и генетики, пролить свет на взаимодействие генотипа и факторов внешней среды, что позволит шире развивать персонализированную предиктивную медицину.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Леч. врач.* 2013; (8): 78. [Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Lechashhij vrach.* 2013; (8): 78. (In Russ.)]
2. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann. Family Med.* 2005; 3 (3): 223–228. DOI: 10.1370/afm.272.
3. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Земский врач.* 2015; (4): 5–13. [Uryas'ev O.M. Bronchial asthma and cardiovascular diseases. *Zemskij vrach.* 2015; (4): 5–13. (In Russ.)]
4. Muñoz E., Rosner F., Friedman R. et al. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups. *Am. J. Med.* 1988; 84 (5): 933–939. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90074-5.
5. Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Василенко Л.В. и др. Эпидемиология бронхиальной астмы в Свердловской области на рубеже веков. *Доктор.Ру.* 2009; 2 (45): 13–29. [Bel'tyukov E.K., Naumova V.V., Vasilenko L.V. et al. Epidemiology of bronchial asthma in Sverdlovsk region at the turn of the century. *Doktor.Ru.* 2009; 2 (45): 13–29. (In Russ.)]
6. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.)*. Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество. 2012; 108 с. [*Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2011 g.)*. (The global strategy of treatment and prevention of asthma (revision 2011).) Ed. by A.S. Belevsky. Moscow: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. 2012; 108 p. (In

Russ.)]

7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. ж.* 2006; (4): 45–50. [Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive medications and treatment efficacy in the population of the Russian Federation. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2006; (4): 45–50. (In Russ.)]

8. Кушелевский Б.Г., Ренева Т.Г. Сочетание бронхиальной астмы и гипертонической болезни как пример конкурирующих заболеваний. *Терап. арх.* 1961; 36 (6): 62–67. [Kushelevskiy B.G., Reneva T.G. The combination of asthma and hypertension as an example of competing diseases. *Terapevticheskij arhiv.* 1961; 36 (6): 62–67. (In Russ.)]

9. Бобров В.А., Поливида С.Н. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. *Терап. арх.* 1982; (5): 73–76. [Bobrov V.A., Polivida S.N. Systemic arterial hypertension in patients with bronchial asthma. *Terapevticheskij arhiv.* 1982; (5): 73–76. (In Russ.)]

10. Мухарьямов Н.М., Сатбеков К.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. *Кардиология.* 1974; 14 (12): 55–61. [Mukharlyamov N.M., Satbekov K.S., Suchkov V.V. Systemic arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologija.* 1974; 14 (12): 55–61. (In Russ.)]

11. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях лёгких и при сочетании с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. ж.* 2000; (2): 20–25. [Ol'binskaya L.I., Belov A.A., Opalenkov F.V. Circadian blood pressure profile in chronic obstructive lung disease, and in combination with hypertension. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2000; (2): 20–25. (In Russ.)]

12. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? *Кардиология.* 2002; (9): 78–81. [Paleev N.R., Raspopina N.A., Shuganov E.G. Does pulmogenic hypertension exist? *Kardiologija.* 2002; (9): 78–81. (In Russ.)]

13. Фрейдин М.Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме. *Молекулярно-биол. технол. в мед. практике.* 2001; (4): 130–141. [Freydin M.B. Genetic basis of susceptibility to asthma. *Molekuljarno-biologicheskie tehnologii v medicinskoj praktike.* 2001; (4): 130–141. (In Russ.)]

14. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Ляпунов А.А. и др. Клиническое значение мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с бронхиальной астмой. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2006; (2): 56–61. [Balabolkin I.I., Smirnov I.E., Lyapunov A.A. et al. Clinical significance of monitoring of nitric oxide in exhaled air in asthmatic children. *Immunopatologija, allergologija, infektologija.* 2006; (2): 56–61. (In Russ.)]

15. Hasanzad M., Imeni M., Mohammadhasani M.R. et al. Genetic polymorphism of endothelial nitric oxide synthase in coronary artery disease. *Intern. Heart Vasc. Dis. J.* 2014; 2 (2): 32–36.

16. Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Портнова Ю.А. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний. *Ульяновский мед.-биол. ж.* 2014; (1): 8–18. [Smirnova A.Yu., Gnoevykh V.V., Portnova Yu.A. Genetic aspects of multifactorial chronic bronchial obstructive diseases. *Ul'janovskij mediko-*

*biologicheskij zhurnal*. 2014; (1): 8–18. (In Russ.)]

17. Meyers D., Wiesch D., Bleecker E. Genetic of asthma and bronchial hyperresponsiveness. In: *The genetic basis of common diseases*. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2002; 198–209.

18. Liang S.Q., Chen X.L., Deng J.M. et al. Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. *PLoS ONE*. 2014; 9 (8): e104488. DOI: 10.1371/journal.pone.0104488.

19. Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. *Земский врач*. 2014; 3–4 (24): 21–24. [Pakhomya N.S., Uryas'ev O.M., Shakhonov A.V. The role of some gene polymorphisms in arterial hypertension realization. *Zemskij vrach*. 2014; 3–4 (24): 21–24. (In Russ.)]

20. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2000; (4): 48–51. [Lev N.S. The pathogenetic role of nitric oxide in asthma. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2000; (4): 48–51.]

21. Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Серебров В.Ю. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме. *Бюлл. сибир. мед.* 2002; (1): 70–74. [Petrovskiy F.I., Petrovskaya Yu.A., Ogorodova L.M., Serebrov V.Yu. Cytokines and nitric oxide in bronchial asthma. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. 2002; (1): 70–74. (In Russ.)]

22. Лямина С.В., Ребров А.П., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертензией. *Регионарн. кровообращение и микроциркуляция*. 2007; 6 (3): 59–65. [Lyamina S.V., Rebrov A.P., Lyamina N.P., Senchikhin V.N. Diagnostically significant markers of endothelial dysfunction in young patients with arterial hypertension. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2007; 6 (3): 59–65. (In Russ.)]

23. Barnes P.J. NO or no NO in asthma? *Thorax*. 1996; 51: 218–220. DOI: 10.1136/thx.51.2.218.

24. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления. *Вестн. ДВО РАМН*. 2006; (2): 77–80. [Somova L.M., Plekhova N.G. Nitric oxide as a mediator of inflammation. *Vestnik DVO RAMN*. 2006; (2): 77–80. (In Russ.)]

25. Misono M., Maeda S., Iemitsu M. Combination of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor and nitric oxide synthase 3 genes increases the risk for hypertension. *J. Hypertens*. 2009; 27 (7): 1377–1383. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832b7ead.

26. Zhu H., Wang X., Dong Y. et al. Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005; 15 (9): 669–675. DOI: 10.1097/01.fpc.0000172244.65417.7a.

27. Терещенко С.Н., Затеищиков Д.А., Жиров И.В. и др. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина-II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии. *Кардиология*. 2009; (4): 58–62. [Tereshchenko S.N., Zateyshchikov D.A., Zhironov I.V. et al. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II, NO-synthase, estrogen receptors and gender differences

in their impact on the development of cardiovascular pathology. *Kardiologija*. 2009; (4): 58–62. (In Russ.)]

28. Khaki-Khatibi F., Yaghoubi A., Ghojzadeh M., Nobar M. Association between T-786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene and level of the vessel dilation factor in patients with coronary artery disease. *Mol. Biol. Res. Commun*. 2012; 1: 1–7.

29. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: Three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS ONE*. 2011; 6 (9): e24266. DOI: 10.1371/journal.pone.0024266.

30. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Украинский мед. ж.* 2008; 4 (66): 20–23. [Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Lutay Ya.M. et al. T-786C polymorphism of the gene promoter of endothelial NO-synthase: the relationship with the effectiveness of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Ukrainskij medicinskij zhurnal*. 2008; 4 (66): 20–23. (In Russ.)]

31. Bouzigon E., Monier F., Boussaha M. et al. Associations between Nitric Oxide Synthase Genes and Exhaled NO-Related Phenotypes according to Asthma Status. *PLoS ONE*. 2012; 7 (5): e36672. DOI: 10.1371/journal.pone.0036672.

32. Огородова Л.М., Петрова И.В., Рукин К.Ю. Роль полиморфизма гена индуцибельной NO-синтазы в формировании бронхиальной астмы. *Бюлл. СО РАМН*. 2011; 31 (4): 60–63. [Ogorodova L.M., Petrova I.V., Rukin K.Yu. Role of gene polymorphism of inducible NO-synthase in bronchial asthma forming. *Bulleten' SO RAMN*. 2011; 31 (4): 60–63. (In Russ.)]

33. Aminuddin F., Hackett T.L., Stefanowicz D. et al. Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med*. 2013; 13: 64. DOI: 10.1186/1471-2466-13-64.

34. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Роль VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиальной коморбидности. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2014; (3): 10–14. [Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Sevost'yanova I.V., Voronina L.P. Role of VNTR-polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in the development of respiratory-cardiac comorbidity. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2014; (3): 10–14 (In Russ.)]

35. Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Заклякова Л.В. и др. Прогнозирование ремоделирования миокарда при бронхиальной астме. *Астраханский мед. ж.* 2014; 9 (4): 12–20. [Voronina L.P., Sevost'yanova I.V., Zaklyakova L.V. The prognosis of myocardial remodeling in bronchial asthma. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2014; 9 (4): 12–20. (In Russ.)]

36. Пахомя Н.С., Урясьев О.М. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью. *Земский врач*. 2015; (4): 24–29. [Pakhomya N.S., Uryas'ev O.M. Polymorphism of some candidate genes of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma and comorbid hypertension. *Zemskij vrach*. 2015; (4): 24–29. (In Russ.)]