

Тема: Клинико-патогенетическое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Научный коллектив:

Панфилов Юрий Андреевич – доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и фармакотерапии ФДПО, кандидат медицинских наук;

Шаханов Антон Валерьевич – очный аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и фармакотерапии ФДПО.

Актуальность исследования.

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем в настоящее время занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Среди заболеваний этих групп одно из главных мест занимают бронхиальная астма (БА) и гипертоническая болезнь (ГБ). Гипертоническая болезнь одно из самых распространенных заболеваний на земле, в общей популяции распространенность гипертонии составляет 30-45%, согласно европейским рекомендациям. Это обуславливает её важную социальную значимость. В то же время бронхиальная астма также является глобальной медико-социальной проблемой. Сегодня в мире насчитывается около 300 миллионов больных БА. Согласно прогнозам к 2025 году этот показатель может составить 400 миллионов.

В патогенезе и бронхиальной астмы, и гипертонической болезни большую роль играет оксид азота (NO). Он и его метаболиты принимают участие в механизмах формирования окислительного стресса, атопии и гиперреактивности бронхов, что отражается в изменении их концентрации в сыворотке больных БА и выдыхаемом воздухе. В ряде исследований показано, что повышение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе связано с выраженностью клинических симптомов БА. Помимо этого оксид азота является мощным

вазодилатором, что обуславливает его непосредственное влияние на артериальное давление.

В организме оксид азота синтезируется из L-аргинина группой цитохром Р-450-подобных гемопротеинов – NO-синтаз, включающих три изоформы: нейрональную (nNOS), макрофагальную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS). Эти изоформы соответственно являются продуктами экспрессии генами NOS1, NOS2 и NOS3. В физиологических условиях нейрональная и эндотелиальная синтазы оксида азота конститутивны, но при различных патологических состояниях их экспрессия индуцируется, что сопровождается повышенным образованием NO. Продуцируемый геном NOS1 оксид азота известен как нейротрансмиттер нервных синапсов, а также как регулятор физиологических процессов дыхания. Генетические данные показывают значимость гена NOS1 в патогенезе бронхиальной гиперчувствительности при астме. Оксид азота, вырабатываемый eNOS, кодируемой геном NOS3, является самым мощным из известных эндогенных вазодилаторов, и его связь с сердечно-сосудистой патологией не вызывает сомнений. Активность экспрессии NOS напрямую зависит нуклеотидного состава, кодирующих генов. Большое количество исследований посвящены изучению различных вариантов полиморфизма генов NOS и их связи с теми или иными заболеваниями и показателями оксида азота.

Таким образом, способность NO выступать в качестве физиологического регулятора или же возможного токсического агента может быть обусловлена активностью изоформ синтазы оксида азота, которая различается при наличии тех или иных мутаций генов NOS. Среди таких мутаций интересны моонуклеотидный полиморфизм гена NOS1 – 84G/A и гена NOS3 – 786C/T. В литературе имеются данные о связи их полиморфизма с повышением артериального давления и развитием бронхиальной астмы.

Представляется весьма актуальным изучение связи полиморфизма генов NOS1 (84G/A, rs41279104) и NOS3 (786C/T, rs2070744) с уровнями оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью и их клинического значения.

Цель исследования: Оценка клинико-патогенетического значения полиморфизма некоторых генов кандидатов и оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Задачи исследования:

- 1) изучить распространённость полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;
- 2) оценить влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в крови у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;
- 3) оценить влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;
- 4) оценить влияние уровней оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе на течение бронхиальной астмы и гипертонической болезни;
- 5) проанализировать связь полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью и оценить возможное влияние данного полиморфизма на течение заболевания.

Изучаемые явления:

- 1) распространённость полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;
- 2) влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в крови у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;
- 3) влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;
- 4) влияние уровней оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе на клиническую картину бронхиальной астмы и гипертонической болезни;
- 5) влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на

клиническую картину бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Используемые средства: истории болезни, результаты общего анализа крови, результаты анализа крови на метаболиты оксида азота, результаты генетического исследования, результаты измерения FE_{NO} , протоколы спирометрии, протоколы суточного мониторирования АД, программные средства, персональный компьютер.

Научная новизна заключается в том, что впервые будет:

1) изучена распространённость полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической;

2) оценено влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в крови у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;

3) оценено влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;

4) оценено влияние уровней оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе на клиническую картину бронхиальной астмы и гипертонической болезни;

5) оценено влияние полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на клиническую картину бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

6) Разработан алгоритм персонифицированной терапии бронхиальной астмы, гипертонической болезни и их сочетания.

Ожидаемые результаты:

1) выявление распространённость полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;

2) оценка влияния полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в крови у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;

3) оценка влияния полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) на уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью;

4) оценка влияния уровней оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе на клиническую картину бронхиальной астмы и гипертонической болезни;

5) выявление связи полиморфизма генов NOS1 (84G/A) и NOS3 (786C/T) с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью и оценка влияния данного полиморфизма на клиническую картину заболевания.

6) Качественное улучшение эффективности терапии бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Возможная область применения: терапия, пульмонология, кардиология, персонифицированная медицина.

Ожидаемая медико-социальная эффективность: оптимизация персонализированного подхода к ведению пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью, улучшение диагностики коморбидной патологии: бронхиальной астмы и гипертонической болезни.