

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.248: 616.12-008.331.1: 575.22
DOI:10.23888/PAVLOVJ20173378-390

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА
(NOS1 84G/A И NOS3 786C/T) У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

А.В. Шаханов, А.А. Никифоров, О.М. Урясьев

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, ул. Высоковольтная, 9,
390026, г. Рязань, Российская Федерация

Представляет интерес изучение полиморфизма генов синтаз оксида азота у больных с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Цель: изучить клиничко-патогенетическое значение полиморфизма генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A и NOS3 786C/T) в формировании коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Материалы и методы: в исследование включён 71 пациент, проходивший лечение по поводу бронхиальной астмы или гипертонической болезни. В основную группу вошли 24 пациента с коморбидной патологией бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Группа больных с изолированной бронхиальной астмой включала 23 пациента. Группа больных с изолированной гипертонической болезнью включала 24 пациента. Всем пациентам было выполнено определение полиморфизма генов синтаз оксида азота NOS1 84G/A и NOS3 786C/T.

Результаты: исследуемые группы не отличаются друг от друга по распределению генотипов ($\chi^2 = 2,13$, $p = 0,712$) полиморфизма NOS1 84G/A. Исследуемые группы достоверно отличаются друг от друга по распределению аллелей ($\chi^2 = 10,55$, $p = 0,005$) и отдельных генотипов ($\chi^2 = 10,49$, $p = 0,03$) полиморфизма NOS3 786C/T, что говорит о связи данного полиморфизма с развитием бронхиальной астмы и гипертонической болезни. У больных с коморбидной патологией бронхиальной астмы и гипертонической болезнью по сравнению с изолированной бронхиальной астмой выше частота встречаемости Т-аллели и ниже частота встречаемости С-аллели ($\chi^2 = 4,24$, $p = 0,04$). Т-аллель полиморфизма NOS3 786C/T в 2,4 раза увеличивает шанс развития коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни по сравнению с изолированной бронхиальной астмой (OR = 2,40, 95% CI: 1,04 – 5,56).

Заключение: для выявления больных бронхиальной астмой, у которых имеется повышенный риск развития гипертонической болезни, может быть использована оценка полиморфизма NOS3 786C/T.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетический полиморфизм, синтаза оксида азота, гипертоническая болезнь.

Последние годы всё большее внимание исследователей привлекает проблема коморбидности. Изучение коморбидной

патологии способствует более ясному пониманию механизма развития болезней и разработке патогенетически обоснованной

терапии. Представляет интерес изучение коморбидности таких важных, социально-значимых заболеваний, как бронхиальная астма (БА) и гипертоническая болезнь (ГБ). Доля пациентов с БА, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, достигает 50%. При этом основное место среди них занимают больные гипертонической болезнью, распространённость которой среди больных БА оценивается от 12,9% до 37,6% и увеличивается с возрастом [1]. На сегодняшний день многие вопросы, касающиеся клинического течения и патогенеза коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни, остаются открытыми. Однако не вызывает сомнений существование патогенетических механизмов взаимного влияния этих двух заболеваний. Один из возможных механизмов – изменение физиологического синтеза оксида азота (NO), который регулирует тонус сосудов и артериальное давление; адгезию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток; ионный транспорт и барьерную функцию эпителия, секрецию слизи и мукоцилиарный клиренс [2, 3]. Уменьшение эндотелиальной продукции оксида азота ведёт к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции и росту артериального давления [4, 5]. Кроме того, NO участвует в формировании воспаления при бронхиальной астме, тормозя продукцию провоспалительных медиаторов в эпителии и ингибируя функциональную активность Т-лимфоцитов [6].

В организме оксид азота синтезируется из L-аргинина группой цитохром P-450-подобных гемопротеинов – NO-синтаз, включающих три изоформы: нейрональную (nNOS), макрофагальную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS) [7]. Эти изоформы соответственно являются продуктами экспрессии генов 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 ней-

ротрансмисмиттер 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 вазодилататоров, и его связь с сердечно-сосудистой патологией не вызывает сомнений. Активность экспрессии NOS напрямую зависит от нуклеотидного состава, кодирующих генов. Большое количество исследований посвящены изучению различных вариантов полиморфизма генов NOS и их связи с развитием заболеваний.

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 однонуклеотидный полиморфизм гена NOS1-84G/A и гена NOS3-786C/T. Изучение их клинико-патогенетического значения в формировании коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни стало целью настоящего исследования. Для этого нами были поставлены задачи изучить распространённость полиморфизмов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T у больных с сочетанным течением бронхиальной астмой и гипертонической болезнью и оценить их связь с развитием и течением коморбидной патологии.

Материалы и методы

Исследование выполнено с 2014 по 2016 год на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Проведённое исследование одобрено ЛЭК РязГМУ и соответствует требованиям Надлежащей Клинической Практики (GCP) и Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования».

В исследование был включён 71 пациент, проходивший стационарное лечение в ГБУ РО «Областная клиническая больница» (г. Рязань) по поводу бронхиальной астмы или гипертонической болезни. Все пациенты были представителями европеоидной расы, постоянно проживали на территории Рязанской области и не состояли в родстве.

В исследования были включены пациенты, отвечающие критериям включения: подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; способность понимать процедуры исследования, а также адекватно сотрудничать с исследователем; возраст пациента в диапазоне от 45 до 69 лет; диагноз «Бронхиальная астма, смешанная форма» и/или «Гипертоническая болезнь», установленный согласно требованиям глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы и рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов / Российского кардиологического общества соответственно.

В исследование не включались пациенты, имеющие декомпенсированную сердечно-сосудистую патологию, тяжёлые нарушения функции печени и почек в анамнезе и иные состояния, способные оказывать значимое влияние на функцию дыхательной и сердечно-сосудистой систем и исследуемые показатели.

Пациенты, включённые в исследование, среди которых мужчин – 33 (46%) и женщин – 38 (54%), были разделены на 3 группы в зависимости от заболевания. В основную группу были включены 24 пациента с коморбидной патологией бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Группы сравнения – группа больных с изолированной бронхиальной астмой и группа больных с изолированной гипертонической болезнью включали 23 и 24 пациента соответственно. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Определение генетического полиморфизма генов синтаз оксида азота NOS1 84G/A и NOS3 786C/T проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ. Материалом для молекулярно-генетического анализа слу-

жили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» фирмы ООО НПФ «Литех» (г. Москва). Анализ генетического полиморфизма осуществляли методом аллель специфичной ПЦР с последующим электрофоретическим разделением продуктов амплификации. Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, проходящем в ультрафиолетовом свете. Результаты анализа флуоресцентного сигнала для каждого из образцов позволяют дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля в гетеро- или гомозиготной форме.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием ПО Microsoft Excel 2016, StatSoft Statistica 10 и DoctorStat 1.9. Оценка распределения признаков производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Учитывая отличное от нормального распределение исследуемых признаков, данные представлены в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, а $Q25$ и $Q75$ – нижний и верхний квартили. Для сравнения групп по количественному признаку использованы критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Сравнение относительных показателей качественных признаков (частот и долей) выполнено по критерию χ^2 Пирсона. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора применён показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Оценка взаимосвязи количественных признаков между собой приведена с использованием коэффициента корреляции r Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Определение сопоставимости распределения аллелей изучаемых полиморфизмов в исследуемой выборке по отношению к популяции проводилось путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга. Для оценки связи полиморфизма с развитием заболевания использовалась общая и мультипликативная модель наследования в зависимости от соответствия равновесию Харди-Вайнберга.

Результаты и их обсуждение

Среди пациентов генетическая информация полиморфизма NOS1 84G/A распределилась следующим образом: GG-генотип – 18 человек (25%), GA-генотип – 24 человека (34%), AA-генотип – 29 человек (41%), аллель G – 42% (n=60), аллель A – 58% (n=82). Распределение не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 6,71$, $p = 0,01$). Генетическая инфор-

мация полиморфизма NOS3 786C/T у исследуемых распределилась следующим образом: CC-генотип – 9 человек (12%), CT-генотип – 31 человек (44%), TT-генотип – 31 человек (44%), аллель C – 35% (n=49), аллель T – 65% (n=93), что соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,77$). Распределение генетической информации по исследуемым группам представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение генетической информации полиморфизмов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T в исследуемых группах

Генотип / Аллель	БА и ГБ	БА	ГБ	p
NOS1 84G/A				
GG	0,250	0,174	0,330	$\chi^2 = 2,13$, $p = 0,712$
GA	0,375	0,391	0,250	
AA	0,375	0,435	0,417	
G	0,437	0,370	0,458	$\chi^2 = 4,19$, $p = 0,123$
A	0,563	0,630	0,542	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2 = 1,36$, $p = 0,24$	$\chi^2 = 0,59$, $p = 0,44$	$\chi^2 = 5,92$, $p = 0,02$	
NOS3 786C/T				
CC	0,083	0,261	0,042	$\chi^2 = 10,49$, $p = 0,03$
CT	0,458	0,522	0,333	
TT	0,458	0,217	0,625	
C	0,313	0,522	0,208	$\chi^2 = 10,55$, $p = 0,005$
T	0,688	0,478	0,792	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2 = 0,11$, $p = 0,74$	$\chi^2 = 0,05$, $p = 0,83$	$\chi^2 = 0,00$, $p = 0,96$	

При анализе распределения генетической информации полиморфизма NOS1 84G/A в исследуемых группах не определяется достоверного отличия частот генотипов в зависимости от группы пациентов ($\chi^2 = 2,13$, $p = 0,712$), однако обращает на себя внимание тенденция к увеличению доли генотипа GG полиморфизма NOS1 84G/A в ряду БА<БА и ГБ<ГБ (0,174 – 0,250 – 0,330), что может указывать на его связь с исследуемой патологией.

Оценивая распределение генетической информации полиморфизма NOS3 786C/T в исследуемых группах установлено, что исследуемые группы достоверно отличаются друг от друга как по распределению аллелей ($\chi^2 = 10,55$, $p = 0,005$), так и по распределению отдельных генотипов ($\chi^2 = 10,49$, $p = 0,03$), что позволяет гово-

рить о связи данного полиморфизма с развитием бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Интересно, что распределение генетической информации в основной группе находится в промежуточном состоянии между больными с изолированной бронхиальной астмой и изолированной гипертонической болезнью, что позволяет предположить о том, что данный полиморфизм по-разному изменяет активность синтазы оксида азота при бронхиальной астме и гипертонической болезни. Сравнивая группу больных с коморбидной патологией БА и ГБ и группу больных с изолированной БА установлено достоверное увеличение частоты встречаемости T-аллели и снижение встречаемости C-аллели ($\chi^2 = 4,24$, $p = 0,04$). Рассчитывая относительный риск, установлено, что T-

аллель полиморфизма NOS3 786C/T в 2,4 раза увеличивает шанс развития коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни по сравнению с изолированной бронхиальной астмой (OR = 2,40, 95% CI: 1,04-5,56). Полученные результаты в целом соотносятся с описанными ранее. Так в исследовании Калинина Р.Е. показано, что генотип ТТ чаще встречается у пациентов с трофическими язвами и тяжёлыми трофическими нарушениями у пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, что так же, как и развитие артериальной гипертензии связано с уменьшением продукции оксида азота в эндоте-

лии у пациентов с данным полиморфизмом [8]. А исследование, проведённое в Чехии, показывает, что Т-аллель полиморфизма NOS3 786C/T может быть связана с развитием артериальной гипертензии [9]. Это позволяет рекомендовать оценку полиморфизма для оценки риска развития гипертонической болезни у больных бронхиальной астмой.

Для оценки клинического значения полиморфизмов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T больные были распределены на группы по степеням тяжести и ступеням базисной терапии бронхиальной астмы, а также по стадиям и степеням гипертонической болезни. Результаты представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Распределение генетической информации полиморфизма NOS1 84G/A в зависимости от течения БА и ГБ

	Генотип			Аллель		Соответствие равновесию Харди-Вайнберга
	GG	GA	AA	G	A	
Степень тяжести БА						
Среднетяжёлая БА	0,154	0,538	0,308	0,423	0,577	$\chi^2 = 0,14, p = 0,71$
Тяжёлая БА	0,235	0,324	0,441	0,397	0,603	$\chi^2 = 3,58, p = 0,06$
p	$\chi^2 = 1,84, p = 0,40$			$\chi^2 = 0,05, p = 0,82$		
Степень терапии БА						
3	0,154	0,538	0,308	0,423	0,577	$\chi^2 = 0,14, p = 0,71$
4	0,190	0,330	0,476	0,357	0,643	$\chi^2 = 1,58, p = 0,21$
5	0,308	0,308	0,385	0,462	0,538	$\chi^2 = 1,89, p = 0,17$
p	$\chi^2 = 2,54, p = 0,64$			$\chi^2 = 0,78, p = 0,68$		
Стадия ГБ						
I	0,100	0,500	0,400	0,350	0,650	$\chi^2 = 0,10, p = 0,75$
II	0,300	0,400	0,300	0,500	0,500	$\chi^2 = 0,40, p = 0,53$
III	0,357	0,214	0,429	0,464	0,536	$\chi^2 = 9,07, p < 0,01$
p	$\chi^2 = 4,21, p = 0,38$			$\chi^2 = 0,76, p = 0,69$		
Степень ГБ						
I	0,333	0,500	0,167	0,583	0,417	$\chi^2 = 0,00, p = 0,94$
II	0,211	0,316	0,474	0,368	0,632	$\chi^2 = 1,96, p = 0,16$
III	0,348	0,261	0,391	0,478	0,522	$\chi^2 = 5,24, p = 0,02$
p	$\chi^2 = 2,67, p = 0,61$			$\chi^2 = 2,00, p = 0,36$		

Установлено, что исследуемые полиморфизмы не оказывают влияния на течение гипертонической болезни. Кроме этого не установлено влияния полиморфизма NOS3 786C/T на тяжесть бронхиальной астмы и объём базисной терапии требуемой для поддержания контроля БА. Также определено, что полиморфизм гена

NOS1 84G/A не оказывает статистически значимого влияния на течение БА, однако выявлена тенденция к увеличению частоты выявления генотипа GG как с увеличением тяжести бронхиальной астмы, так и с увеличением объёма базисной терапии, что может указывать на определённую роль этого полиморфизма в патогенезе БА.

Таблица 3

Распределение генетической информации полиморфизма NOS3 786C/T в зависимости от течения БА и ГБ

	Генотип			Аллель		Соответствие равновесию Харди-Вайнберга
	СС	СТ	ТТ	С	Т	
Степень тяжести БА						
Среднетяжёлая БА	0,154	0,385	0,462	0,346	0,441	$\chi^2 = 0,29, p = 0,59$
Тяжёлая БА	0,174	0,529	0,294	0,654	0,559	$\chi^2 = 0,18, p = 0,67$
р	$\chi^2 = 1,21, p = 0,55$			$\chi^2 = 0,70, p = 0,40$		
Степень терапии БА						
3	0,154	0,385	0,462	0,346	0,441	$\chi^2 = 0,29, p = 0,59$
4	0,143	0,476	0,381	0,381	0,538	$\chi^2 = 0,00, p = 0,96$
5	0,231	0,615	0,154	0,619	0,462	$\chi^2 = 0,74, p = 0,39$
р	$\chi^2 = 3,10, p = 0,54$			$\chi^2 = 2,34, p = 0,31$		
Стадия ГБ						
I	0,000	0,500	0,500	0,250	0,750	$\chi^2 = 1,11, p = 0,29$
II	0,100	0,400	0,500	0,300	0,700	$\chi^2 = 0,02, p = 0,88$
III	0,071	0,357	0,571	0,250	0,750	$\chi^2 = 0,06, p = 0,80$
р	$\chi^2 = 1,38, p = 0,85$			$\chi^2 = 0,21, p = 0,90$		
Степень ГБ						
I	0,000	0,667	0,333	0,333	0,667	$\chi^2 = 1,50, p = 0,22$
II	0,000	0,421	0,579	0,211	0,789	$\chi^2 = 1,35, p = 0,25$
III	0,130	0,304	0,565	0,283	0,717	$\chi^2 = 1,43, p = 0,23$
р	$\chi^2 = 5,44, p = 0,24$			$\chi^2 = 0,94, p = 0,63$		

Выводы

1. У больных с коморбидной патологией бронхиальной астмы и гипертонической болезни выше частота встречаемости Т-аллели полиморфизма NOS3 786C/T и ниже частота встречаемости С-аллели по сравнению с больными с изолированной бронхиальной астмой.

2. Риск развития коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни по сравнению с изолирован-

ной бронхиальной астмой в 2,4 раза выше у носителей Т-аллели полиморфизма NOS3 786C/T (OR = 2,40, 95% CI: 1,04 – 5,56).

3. Для выявления больных бронхиальной астмой, у которых имеется повышенный риск развития гипертонической болезни, может быть использована оценка полиморфизма NOS3 786C/T.

4. Исследуемые полиморфизмы не оказывают влияния на течение гипертонической болезни и бронхиальной астмы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Белова И.В., Кулагин О.Л., Жестков А.В. Эпидемиология сочетания сердечно-сосудистых заболеваний и бронхиальной астмы у взрослых пациентов (на примере города Новокуйбышевска) // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15, №3-6. С. 1728-1730.

2. Ghosh S., Erzurum S.C. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities // Drug

discovery today. Disease mechanisms. 2012. Vol. 9, №3-4. P. e89-e94.

3. Aytakin M., Aulak K.S., Haserodt S., Chakravarti R., Cody J., Minai O.A. et al. Abnormal platelet aggregation in idiopathic pulmonary arterial hypertension: role of nitric oxide // AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology. 2012. Vol. 302, №6. P. L512-L520.

4. Белозеров В.К., Рубанова М.П., Вебер В.Р., Губская П.М., Жмайлова С.В., Кулик Н.А. Эндотелийзависимая вазодилатация и состояние стенки сонной арте-

рии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, №S2. С. 16.

5. Kumar R., Kohli S., Mishra A., Garg R., Alam P., Stobdan T. et al. Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension // *American journal of hypertension*. 2015. Vol. 28, №2. P. 239-247.

6. Hernansanz-Agustín P., Izquierdo-Álvarez A., García-Ortiz A., Ibiza S., Serrador J.M., Martínez-Ruiz A. Nitrosothiols in the immune system: signaling and protection // *Antioxidants & redox signaling*. 2013. Vol. 18, №3. P. 288-308.

7. Урясьев О.М., Рочагиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы // *Наука молодых (Eruditio juvenium)*. 2014. №2. С. 133-140.

8. Калинин Р.Е., Грязнов С.В., Никифоров А.А., Камаев А.А., Швальб А.П., Слепнев А.А. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. №4. С. 97-102.

9. Seidlerová J., Filipovský J., Mayer O. Jr, Kučerová A., Pešta M., Seidlerová J. et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population // *Nitric Oxide*. 2015. Vol. 44. P. 47-51.

References

1. Belova IV, Kulagin OL, Zhestkov AV. Jepidemiologija sochetanija serdechnosudistyh zabolevanij i bronhial'noj astmy u vzroslyh pacientov (na primere goroda Novokujbyshevskaja) [Epidemiology of combination the cardiovascular diseases and bronchial asthma at adult patients (on the example of Novokuybyshevsk city)]. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*. 2013; 15 (3-6): 1728-30. (in Russian)

2. Ghosh S, Erzurum SC. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities. *Drug dis-*

covery today. Disease mechanisms. 2012; 9 (3-4): e89-94.

3. Aytekin M, Aulak KS, Haserodt S, Chakravarti R, Cody J, Minai OA et al. Abnormal platelet aggregation in idiopathic pulmonary arterial hypertension: role of nitric oxide. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012; 302 (6): L512-20.

4. Belozerov VK, Rubanova MP, Veber VR, Gubskaja PM, Zhmajlova SV, Kulik NA. Jendotelijzavisimaja vazodilatacija i sostojanie stenki sonnoj arterii [Endothelium-dependent vasodilation and the condition of the carotid artery wall]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2014; 13 (S2): 16. (in Russian)

5. Kumar R, Kohli S, Mishra A, Garg R, Alam P, Stobdan T et al. Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension. *American journal of hypertension*. 2015; 28 (2): 239-47.

6. Hernansanz-Agustín P, Izquierdo-Álvarez A, García-Ortiz A, Ibiza S, Serrador JM, Martínez-Ruiz A. Nitrosothiols in the immune system: signaling and protection. *Antioxidants & redox signaling*. 2013; 18 (3): 288-308.

7. Uryasev OM, Rochagikov AI. Rol' oksida azota v reguljácii dyhatel'noj sistemy. [Role of nitric oxide in regulation of respiratory system] *Nauka molodykh (Eruditio juvenium) [Science of young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; (2): 133-40. (in Russian)

8. Kalinin RE, Gryaznov SV, Nikiforov AA, Kamaev AA, Shvalb AP, Slepnev AA. Polimorfizm gena sintazy azota i jendotelina-1 pri hronicheskoj venoznoj nedostatochnosti nizhnih konechnostej [Nitric oxide synthase and endothelin-1 gene polymorphism in lower limb chronic venous insufficiency]. *Rossijskij mediko-biologičeskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; (4): 97-102. (in Russian)

9. Seidlerová J, Filipovský J, Mayer O Jr, Kučerová A, Pešta M, Seidlerová J et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide*. 2015; 44: 47-51.

Шаханов А.В. – очный аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: shakhanovav@gmail.com

Никифоров А.А. – к.м.н., доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Урясьев О.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

POLYMORPHISM OF NITRIC OXIDE SYNTHASE GENES (NOS1 84G/A AND NOS3 786C/T) IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ESSENTIAL HYPERTENSION

A.V. Shakhanov, A.A. Nikiforov, O.M. Uryasyev

Ryazan State Medical University,
Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

There exists an interest in studying polymorphism of nitric oxide synthase genes in patients with bronchial asthma and essential hypertension.

Aim: to study clinical and pathogenetic significance of polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A and NOS3 786C/T) in formation of comorbid pathology of bronchial asthma and essential hypertension.

Materials and methods: in the study 71 patients participated who were treated for bronchial asthma or essential hypertension. The main group consisted of 24 patients with comorbid pathology of bronchial asthma and essential hypertension. The group of patients with isolated bronchial asthma included 23 individuals. The group of patients with isolated essential hypertension included 24 individuals. In all patients polymorphism of nitric oxide synthase genes NOS1 84G/A and NOS3 786C/T was determined.

Results: the studied groups did not differ in distribution of the genotypes ($\chi^2=2.13$, $p=0.712$) of NOS1 84G/A polymorphism. The studied groups reliably differed in distribution of alleles ($\chi^2=10.55$, $p=0.005$) and of separate genotypes ($\chi^2=10.49$, $p=0.03$) of NOS3 786C/T polymorphism which evidences the relationship between the given polymorphism and development of bronchial asthma and essential hypertension. In patients with comorbid pathology of bronchial asthma and essential hypertension the frequency of occurrence of T-allele is higher and that of C-allele is lower ($\chi^2=4.24$, $p=0.04$) than in patients with isolated bronchial asthma. T-allele of NOS3 786C/T polymorphism 2.4 times increases the probability for comorbid pathology of bronchial asthma and essential hypertension in comparison with isolated bronchial asthma (OR=2.40, 95% CI: 1.04-5.56).

Conclusion: evaluation of NOS3 786C/T polymorphism can be used for identification of patients with bronchial asthma with a high risk for development of essential hypertension.

Keywords: asthma, genetic polymorphism, nitric oxide synthase, hypertension.
