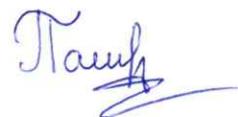


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Пашкевич Александр Владимирович

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА,
РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНА, ЛЕПТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРА
У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Серебрякова Ольга Владимировна

Чита-2024

Оглавление

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1.1 Бронхиальная астма как медико-социальная проблема | 12 |
| 1.2 Сахарный диабет 2 типа как медико-социальная проблема..... | 17 |
| 1.3 Коморбидность сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы | 20 |
| 1.4 Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа..... | 24 |
| 1.5 Оксид азота и его роль при бронхиальной астме и сахарном диабете 2 типа.. | 30 |
| 1.6 Лептин и его роль при бронхиальной астме и сахарном диабете 2 типа | 37 |
| 1.7 Глюкагон и его роль при бронхиальной астме и сахарном диабете 2 типа... | 44 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 49 |
| 2.1 Общая характеристика исследования..... | 49 |
| 2.2 Исследование функции внешнего дыхания | 53 |
| 2.3 Исследование полиморфизмов генов | 54 |
| 2.4 Статистическая обработка полученных результатов..... | 56 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 58 |
| 3.1 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика исследуемых групп | 58 |
| 3.2 Ассоциация полиморфизма G894T гена синтазы оксида азота NOS3 с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. | 66 |
| 3.3 Ассоциация полиморфизма Asn363Ser гена рецептора глюкагона GCGR с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. | 73 |
| 3.4 Ассоциация полиморфизма G2548A гена лептина с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. | 79 |
| 3.5 Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. | 85 |

3.6 Прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров. 92

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... 98

ВЫВОДЫ.....111

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 113

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....114

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 115

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет 2 типа (СД2) на текущий момент занимают лидирующее место среди важнейших проблем всемирного здравоохранения [11, 111, 197]. Рост заболеваемости БА и СД2 продолжается как в России, так и во всем мире, с увеличением их распространенности [7, 25]. Высокий уровень инвалидизации населения и смертности от этих заболеваний остается весьма актуальной проблемой [82]. Определённо увеличивается и число больных с сочетанием данных заболеваний. Комбинация у пациентов сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы варьируется до 8,5% в популяции [164]. За период 2023 года в ГУЗ «Краевая клиническая больница» города Чита в отделение пульмонологии было госпитализировано 286 пациентов с бронхиальной астмой, из них 79 пациентов (27%) сопутствующим диагнозом имели сахарный диабет 2 типа, что безусловно отражалось на тактике ведения данных пациентов.

В современной медицине актуальным направлением для исследования является коморбидность [2,16, 42]. Клиническое видение этой проблемы указывает на взаимное воздействие всех коморбидных заболеваний друг на друга, но степень этого воздействия требует всеобъемлющего исследования и может быть разнообразной. У пациентов с бронхиальной астмой коморбидность изменяет ее течение, усиливает тяжесть состояния пациентов и ухудшает прогноз. Адекватная терапия и выявление сопутствующих заболеваний улучшают исходы бронхиальной астмы и корректируют фармакотерапию, предотвращая избыточное лечение коморбидной патологии. Представляет интерес патофизиологический механизм взаимосвязи бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Оба этих заболевания взаимодействуют через общие патогенетические механизмы, что может привести к усугублению и развитию

сочетанного утяжеления данных патологии. Множество вопросов остается без ответа в отношении клинического течения и патогенеза коморбидности между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа. Лептин, оксид азота и глюкагон могут быть общими звеньями патогенеза этих двух заболеваний, играющие патофизиологическую роль в их совместном развитии и течении.

Понимание генетического вклада оксида азота, глюкагона, лептина в сопутствующее течение БА и СД2 представляет научный интерес в аспекте изучения мультиморбидности и может иметь клиническое значение для персонализированной фармакотерапии. Исследование генетических предикторов, связанных с увеличенной вероятностью возникновения заболевания, может позволить предложить меры профилактического воздействия по предотвращению определенных тяжелых последствий заболеваний, что в значительной степени может улучшить качество жизни пациентов. Таким образом, изучение ассоциации генетических полиморфизмов в аспекте сочетания сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы на сегодняшний день является одним из самых важных и актуальных направлений исследований.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в изучение коморбидности сахарного диабета и бронхиальной астмы внесли ряд отечественных и зарубежных ученых. В работах В.А. Иванова (2014) описаны аспекты нарушения функционирования системы интерлейкинов при сочетании сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы. Сахарный диабет 2 типа может оказывать влияние на клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы, как было выявлено В.А. Ивановым вместе с соавторами [4]. А.Н. Стафеев и соавторы (2020) изучали варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз у пациентов с бронхиальной астмой и другими коморбидными состояниями в том числе и при сахарном диабете [5]. О.М. Урясьев и соавторы (2015) изучали генетические факторы в развитии бронхиальной астмы, а

именно значение синтаз оксида азота [36]. Ю.А. Сорокина (2014) изучала полиморфизмы гена эндотелиальной синтазы оксида азота и сахарный диабет 2 типа [31]. Л.М. Огородова (2011) исследовала роль полиморфизма генов NO-синтазы в формировании бронхиальной астмы [18]. Г.Н. Варварина и соавторы (2019) изучали обструктивные заболевания легких и нарушения углеводного обмена [17]. R.M. Torres (2021) описывает особенности взаимосвязей между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа и их влияние на контроль астмы [57]. N.T. Mueller (2013) исследовал риск возникновения сахарного диабета 2 типа при бронхиальной астме [67]. Работа T.D. Wu (2019) посвящена аспектам взаимосвязи обострения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа [58]. При этом крайне мало работ посвящены особенностям клинического течения в аспекте различных генетических факторов при коморбидности сахарного диабета и бронхиальной астмы, в виду чего это исследование представляется актуальным.

Цель исследования

Изучить клинические, лабораторно-инструментальные и генетические особенности у пациентов с коморбидным сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, а также разработать модель прогнозирования вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа.

Задачи исследования

1. Оценить клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.
2. Провести анализ полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G-

2548А в гене лептина у пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.

3. Изучить ассоциацию полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота, гена к рецептору глюкагона, гена лептина и рецептора к нему с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.
4. С учетом клинических, лабораторных, инструментальных и генетических параметров пациентов, разработать прогностическую модель риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа.

Научная новизна

Впервые установлена распространённость полиморфизма гена синтазы оксида азота NOS3 (G894T) и полиморфизмов Asn363Ser гена к рецептору глюкагона GCGR, G2548A в гене лептина LEP, Arg223Gln в гене рецептора к лептину LEPR, а также клинико-лабораторные и инструментальные особенности у пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Впервые установлена ассоциация полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G2548A в гене лептина с недостижением целевого уровня глюкозы в крови натощак, сниженными параметрами функции внешнего дыхания и плохим контролем бронхиальной астмы у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы.

Изучен вклад полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G-2548A в гене лептина в увеличении встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные результаты исследования позволяют расширить понимание о влиянии генетических факторов на сочетанное течение сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы, а также на их клинические проявления, ответственные за обострение бронхиальной астмы и декомпенсацию сахарного диабета.

Определение полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G2548A в гене лептина позволит выявить лиц из группы высокого риска развития данной мультиморбидности.

Разработана математическая модель, позволяющая на основании учета таких предикторов как возраст, индекс массы тела, показатель функции внешнего дыхания ОФВ1, уровень глюкозы крови натощак и генотипов полиморфизма G894T гена NOS3 прогнозировать вероятность неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа.

Методология и методы исследования

Дизайн работы представлен в виде продольного исследования пациентов с бронхиальной астмой с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, пациентов с изолированным сахарным диабетом 2 типа и пациентов с изолированной бронхиальной астмой. В исследовании применялись следующие методы: метод опроса, методы инструментального и лабораторного обследования и проведение молекулярно-генетического исследования. Исследование проведено с учетом международных этических норм, а также с обработкой полученных результатов в соответствии с принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Объект исследования – пациенты с бронхиальной астмой с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, пациенты с изолированным сахарным

диабетом 2 типа и пациенты с изолированной бронхиальной астмой. Предмет исследования – полиморфизмы G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G-2548A в гене лептина у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и их клинического значение.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Коморбидность бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа характеризуется тяжелым течением и плохим контролем бронхиальной астмы, пониженными параметрами при исследовании функции внешнего дыхания и недостижением целевого значения глюкозы крови натощак.
2. G-аллель полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser гена рецептора глюкагона, Arg223Gln гена рецептора лептина, G2548A гена лептина связан с увеличенной частотой встречаемости коморбидности сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы. G-аллель полиморфизмов гена NOS3 (G894T), гена лептина (G2548A), гена рецептора лептина (Arg223Gln) ассоциирован с недостижением целевого уровня глюкозы крови натощак, с пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 и плохим контролем бронхиальной астмы.
3. Комплексная оценка клинических, лабораторных, инструментальных показателей и генетических предикторов позволяет повысить точность прогнозирования вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Системная проработка методологии исследования, достаточный объем исследуемой выборки пациентов с применением тщательного анализа и современных методов статистической обработки данных обеспечивают достоверность результатов работы. Проведение детального анализа литературных источников является ключевым для обеспечения доказательности и точности выводов, полученных в ходе диссертационного исследования. Подтверждение достоверности проведенного исследования заключается в совпадении авторских результатов с выводами, полученными из независимых источников.

Основные результаты работы доложены на 9-ой Межрегиональной научно-практической конференции «Современные достижения эндокринологии врачу терапевту», посвященной 70-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2022), XXII научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2023), XII съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2024).

Личный вклад автора

Автор диссертации самостоятельно исследовал теоретические концепции и методологию, которые применялись при проведении данного исследования. Для достижения поставленных целей был использован системный подход к решению проблем, связанных с темой работы. В ходе работы были изучены различные источники как отечественные, так и зарубежные, а также проведен анализ информации, который послужил основой для определения объекта, целей, задач диссертационного исследования и методов их решения. В рамках исследования пациентов, автором была разработана первичная документация, проведено физикальное, лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое исследование, произведена статистическая обработка данных для анализа результатов.

В процессе работы также были подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационному исследованию автором в соавторстве.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита, Забайкальский край), в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 5 рисунками. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 240 источников, в том числе 42 отечественных и 198 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Бронхиальная астма как медико-социальная проблема

Бронхиальная астма является наиболее распространенным воспалительным бронхолегочным заболеванием и представляет собой значительное всеобщее бремя для мирового здравоохранения и экономики. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, определяет бронхиальную астму как гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и их переменчивым ремоделированием, которое приводит к целому ряду клинических проявлений [111]. БА включает в себя респираторные симптомы в анамнезе, такие как хрипы, одышку, стеснение в груди и кашель, а также персистирующее ограничение потока воздуха при выдохе и повышенную чувствительность дыхательных путей к целому ряду триггеров, таких как физическая нагрузка и вдыхаемые аллергены [10]. На популяционном уровне у людей с БА наблюдается форсированное снижение функции внешнего дыхания на протяжении всей их жизни, которое при тяжелом хроническом и не контролируемом течении заболевания проявляется в виде постоянной обструкции воздушного потока, что характерно при БА с поздним дебютом [43].

Происхождение и тяжесть БА определяются генетическими факторами и факторами внешней среды. Хотя большинство случаев БА начинаются в детском возрасте в связи с IgE-зависимой сенсibilизацией к распространенным аллергенам окружающей среды [89], БА также может развиваться и в более позднем возрасте. БА у взрослых часто возникает при отсутствии аллергии, но может сопровождаться непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, риносинуситом и носовыми полипами [205]. Бронхиальная астма часто сопровождается сопутствующими заболеваниями, включая аллергические

заболевания, такие как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит и пищевая аллергия, а также может сопровождаться с такими заболеваниями, как ожирение, желудочно-пищеводный рефлюкс и психические расстройства [139]. БА подвержена периодам обострений, которые провоцируются вирусной инфекцией и воздействием аллергенов, аэрополлютантами и некоторыми лекарственными препаратами, такими как аспирин и другие НПВП [94]. Кроме того, БА может вступать в спонтанную ремиссию, когда у пациентов полностью исчезают респираторные симптомы, например, в позднем детском и подростковом возрасте [172], а также БА может реагировать на аллерген-специфическую иммунотерапию путем приобретения иммунологической толерантности [202]. Как у взрослых, так и у детей БА традиционно классифицируется либо по тяжести симптомов, либо по степени контроля заболевания, достигаемого с помощью поэтапного процесса лечения, в ходе которого пациенты группируются в одну из пяти категорий, которые используются для определения требований к лечению базисными препаратами. Эти препараты включают ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов, длительно действующие антихолинергические препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и, при наиболее тяжелом течении заболевания генно-инженерные биологические препараты [34, 111]. Доказано, что ни один из существующих методов лечения не изменяет полностью естественное течение бронхиальной астмы несмотря на то, что такой поэтапный подход улучшил клиническое ведение пациентов с БА и уменьшил зависимость от ингаляционных бронходилататоров короткого действия для облегчения симптомов [170].

Более 300 миллионов людей в разных уголках планеты сталкиваются с проблемой бронхиальной астмы, что помещает её в ряд наиболее часто распространенных заболеваний [37, 232]. Несмотря на то, что бронхиальная астма чаще всего встречается в развитых странах с высоким уровнем экономического развития, она также диагностируется во всех регионах мира. В сельских районах и

странах с низким уровнем дохода распространенность бронхиальной астмы обычно не превышает 1%, что значительно меньше, чем обычно бывает в развитых западных странах [87]. Но несмотря на низкую распространенность БА в странах с низким и средним уровнем дохода, недооценка и ошибочная гиподиагностика бронхиальной астмы в сочетании с неадекватным лечением в этих регионах приводит к значительной заболеваемости и инвалидизации от БА, которую потенциально можно избежать.

За последние несколько десятилетий распространенность бронхиальной астмы возросла во многих странах мира, и до недавнего времени распространенность БА в развитых западных странах увеличивалась из года в год. Причина такого роста заболеваемости, начавшегося в конце 1970-х годов, точно неясна, но рост распространенности БА согласуется с ростом других иммуноопосредованных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, воспалительные заболевания кишечника и рассеянный склероз [72]. На развитие бронхиальной астмы влияют как иммунологические факторы, так и возраст и пол [3]. Это заболевание тесно связано с наличием гиперчувствительности немедленного типа, и у 50% детей, у которых диагностируется БА в возрасте 3 лет, и у 80% детей, у которых диагноз ставится к 6 годам, имеется атопический анамнез, то есть можно говорить о генетической предрасположенности к аллергической гиперчувствительности [44]. Распространенность свистящего дыхания превышает распространенность бронхиальной астмы у детей в возрасте до 6 лет. Появление и сохранение свистящего дыхания могут быть вызваны другими факторами, не связанными с бронхиальной астмой. Например, при наличии инфекции нижних дыхательных путей. У пациентов с астмой могут происходить как периоды ремиссии, так и внезапные обострения. Бронхиальная астма не всегда сопровождает пациента на протяжении всей его жизни [76]. В то время как БА чаще встречается у мальчиков, чем у девочек в раннем детстве, в период полового созревания и взрослой жизни у мальчиков ремиссия БА наступает чаще, чем у девочек [12]. Кроме того, девочки заболевают БА чаще, чем мальчики в этом возрастном периоде. Следовательно, соотношение мужчин и женщин,

страдающих астмой в детском возрасте, меняется на противоположное в подростковом возрасте и в молодом взрослом возрасте [212]. Причины такой вариабельности течения астмы на протяжении всей жизни пациента неясны, но появляется все больше данных в поддержку ключевой гормональной роли в этом патофизиологическом процессе. Кроме того, ремиссия БА в подростковом возрасте связана с более низкой начальной гиперреактивностью дыхательных путей и более лучшим функционированием мелких бронхов по сравнению с БА, которая начинается во взрослом периоде [182]. Такая сложная гетерогенность бронхиальной астмы может создавать проблемы для эпидемиологических исследований. Перекрестные исследования БА могут быть трудными для интерпретации, учитывая как сложность сбора данных, так и тот факт, что у большинства пациентов с БА течение заболевания будет различным. Таким образом, в любой момент эпидемиологических исследований могут быть вовлечены люди, находящиеся на разных стадиях своего заболевания и с различными патофизиологическими механизмами развития БА. Кроме того, БА, диагностируемая у пожилых людей, как правило, протекает более тяжело с самого начала, чем астма, развивающаяся в более молодых возрастных группах [230]. И ко всему БА может сочетаться с хронической обструктивной болезнью легких, вызывая взаимное отягощение данных нозологий.

Заболеваемость бронхиальной астмой, по оценкам, колеблется от 3 до 38% у детей и от 2 до 12% у взрослых [81]. Данное заболевание приводит к прогулу школьных уроков и потере рабочих дней, ограничениям в повседневной деятельности и нарушениям сна. Происходит нарушение функции легких, которое приводит к снижению качества жизни, если не будет достигнут контроль над заболеванием. Достижение и поддержание контроля путем оценки клинических проявлений и будущего риска обострений стало целью лечения на протяжении многих лет у пациентов с БА. Глобальное бремя заболеваний, вызванное бронхиальной астмой, составляет 1 процент, что приводит к утрате около 15 миллионов лет жизни с поправкой на инвалидность [219]. Ежегодный уровень смертности от БА оценивается

в 250 000 человек, и большинство смертей происходит в странах с низким и средним уровнем дохода [111]. Пациенты из стран с низким и средним уровнем дохода имеют более выраженные симптомы, чем в странах с высоким уровнем жизни, возможно, из-за низкого доступа к медицинской помощи, недоступности базисной ингаляционной терапии, воздействия триггеров окружающей среды и генетической предрасположенности [70]. Очевидные расовые и этнические различия в распространенности БА отражают подчеркнутые генетические различия со значительным наложением социально-экономических факторов и факторов внешней среды [70].

Социально-экономический статус является важным фактором, определяющим состояние здоровья человека, а также смертность и заболеваемость и влияет на доступность, приемлемость по цене и фактическое использование имеющейся медицинской помощи [49]. Проводится достаточное количество исследований, чтобы установить взаимосвязь между проблемами, связанными со здоровьем, и социально-экономическим статусом. Davoodi и соавторы исследовали связь между социально-экономическим статусом и семейным анамнезом БА в Индии. Авторы пришли к выводу, что высокий уровень социально-экономического статуса является фактором риска развития астмы [63]. Тем не менее в других исследованиях такой связи между СЭС и БА не выявлялось. Традиционно женский пол, пожилой возраст, проживание в городской среде, более низкий уровень СЭС, наличие отягощенного atopического анамнеза, отягощенного наследственного по БА анамнеза, курение табака связаны со значительно более высокими рисками заболеваемости бронхиальной астмой [191].

Также стоит отметить, что бронхиальная астма является дорогостоящим заболеванием для общества. Затраты на лечение сильно коррелируют с возрастом и тяжестью БА среди взрослых пациентов. Затраты для пациентов с персистирующей астмой более чем в десять раз выше по сравнению с затратами для пациентов с интермиттирующей астмой. У пациентов из старшей возрастной группы затраты на лечение БА более чем в десять раз выше по сравнению с пациентами из младших

возрастных групп [217]. Таким образом для того, чтобы решить такую значимую медико-социальную проблему как бронхиальная астма, требуется соединение усилий как научного и медицинского сообщества, а также управляющих органов здравоохранения по всему миру.

1.2 Сахарный диабет 2 типа как медико-социальная проблема

За последние десятилетия распространенность сахарного диабета значительно возросла, главным образом в результате постоянного роста заболеваемости сахарным диабетом 2 типа [8]. Как число случаев, так и распространенность диабета неуклонно растут в течение последних нескольких десятилетий. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, в 2014 году более 422 миллионов взрослых во всем мире страдали от СД2 [200], а к концу 2021 заболеваемость диабетом превысила 537 млн человек [1], и что более неблагоприятно ожидается непрерывный рост распространенности СД2 [30].

Сахарный диабет в настоящий момент является существенным медико-экономическим бременем на общество в виду более высоких медицинских расходов на лечение, снижения производительности труда из-за высокой инвалидизации населения, преждевременной смертности и снижения качества жизни пациентов [14]. Предполагаемое экономическое бремя, связанное с диагностированным сахарным диабетом только в США в 2012 году, составило 245 миллиардов долларов в виде прямых медицинских расходов (176 миллиардов долларов) и снижения производительности труда (69 миллиардов долларов) [54]. Очевидно, что со временем эта сумма остается также высокой как в мире, так и в Российской Федерации. Кроме того, продолжают происходить изменения в демографической структуре населения, страдающего сахарным диабетом, в схемах использования и оказания медицинской помощи, технологиях, медицинских расходах, страховом покрытии и экономических

условиях, которые влияют на экономическое бремя, связанное с сахарным диабетом. Усредненные ежегодные расходы в Российской Федерации на одного пациента с СД 1 типа составляют примерно 81 тыс. рублей, а на одного пациента с СД2 - 70,8 тыс. рублей. Стоит отметить, что 25% затрат являются немедицинскими и вызваны потерей производительности рабочей силы пациентов [29]. Это показывает, что финансовое бремя сахарного диабета огромно. В 2015 году, большинство стран выделяли на борьбу с диабетом 5-20% от общих расходов на здравоохранение. Глобальные расходы на лечение диабета и его осложнений оценивались в 673 миллиарда долларов в 2015 году и, по прогнозам, увеличатся до 802 миллиардов долларов к 2040 году [122]. Относительные выгоды и затраты на мероприятия по профилактике сахарного диабета 2 типа, лечению людей с сахарным диабетом и устранению долгосрочных осложнений и сопутствующих заболеваний должны оцениваться на международном, национальном и местном уровнях.

Неоспоримым фактом является то, что сахарный диабет 2 типа признан серьезной проблемой общественного здравоохранения, оказывающей значительное влияние на жизнь людей. Быстрое экономическое развитие и урбанизация привели к росту бремени диабета во многих частях мира [178]. СД2 влияет на функциональные возможности и качество жизни людей, приводя к значительной заболеваемости и преждевременной смертности. Недавно были опубликованы высказанные опасения по поводу того, что более трети смертей, связанных с сахарным диабетом, приходится на людей в возрасте до 60 лет [131]. В этих тенденциях возможно виноваты растущее потребление неправильного питания и малоподвижный образ жизни, приводящие к повышению индекса массы тела и уровня глюкозы в плазме крови натощак [192]. Старение населения является еще одной причиной тенденции роста СД2, поскольку диабет, как правило, поражает пожилых людей. Стоимость лечения диабета, по меньшей мере, в 3,2 раза превышает средние расходы на здравоохранение на душу населения, увеличиваясь в 9,4 раза при наличии осложнений [51]. Контроль уровня глюкозы в крови, артериального давления и других показателей остается

неоптимальным для многих пациентов [79]. Отчасти это объясняется недостаточной осведомленностью пациентов, необходимой для контроля сахарного диабета. К сожалению, глобальная эпидемиология сахарного диабета не подвергалась переоценке с тех пор, как появились последние данные по ее эпидемиологическим исследованиям [239]. Отсутствуют литературные данные, дающих глобальные прогнозы на промежуточное будущее, которые были бы важной информацией для лиц, определяющих государственную политику в области здравоохранения.

Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом 2 типа продолжает расти и является одной из основных причин смертности населения. Несмотря на значительные инвестиции в медицинскую помощь, научные исследования и мероприятия в области общественного здравоохранения, до сих отсутствуют признаки снижения темпов роста СД2. Некоторые регионы мира, такие как Западная Европа и островные государства в Тихом океане, испытывают непропорционально высокое бремя сахарного диабета. Также тяжелое бремя сахарного диабета свойственно и Российской Федерации [28]. Настоящая и действующая эпидемия сахарного диабета будет требовать решения на национальном уровне с помощью государственной политики, финансирования здравоохранения и экономических стимулов для медицинских сообществ для того, чтобы продолжать наращивать программы профилактики диабета и повышать непоколебимую приверженность пациентов к лечению во всем мире. Стоимость продуктов для здорового питания должны субсидироваться, а вредные продукты питания должны облагаться налогом или становятся менее доступными для населения. Организациям здравоохранения и медицинским работниками необходимо предоставить время и ресурсы для оптимизации процесса обучения отдельных пациентов и групп пациентов по образу жизни с сахарным диабетом. Вполне возможно если не будут приняты срочные меры по сокращению масштабов неправильного питания, малоподвижного образа жизни, быстрой урбанизации и других факторов, связанных с экономическим развитием, бремя сахарного диабета будет продолжать неуклонно расти.

1.3 Коморбидность сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы

Исследование коморбидности в современной медицине приобретает всё большее значение. Взаимное влияние различных заболеваний на их развитие и лечение представляет собой сложную и многогранную проблему, требующую глубокого анализа [24]. Общая картина воздействия коморбидных заболеваний на организм человека необходима для полного понимания их взаимодействия. Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой часто имеют легочные и внелегочные сопутствующие заболевания, которые чаще встречаются именно у них, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести или в общей популяции. Своевременная диагностика и правильное лечение сопутствующих заболеваний могут значительно улучшить результаты лечения также и самой бронхиальной астмы. Это позволит оптимизировать терапию, предотвращая излишнее расходование средств, связанных с медицинским обслуживанием. Важно понимать, что сопутствующие заболевания имеют влияние на тяжесть клинической картины астмы и могут увеличивать расходы на здравоохранение [23]. Сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, аллергический ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение и депрессия - все эти сопутствующие заболевания при бронхиальной астме широко известны [2, 6, 11, 13]. Однако, их распространенность может значительно варьироваться в зависимости от проводимого эпидемиологического исследования. Пока неизвестны патогенетические пути, связывающие бронхиальную астму с этими заболеваниями, поэтому они часто могут быть неправильно диагностированы как болезни, связанные с лечением бронхиальной астмы. Однако, есть некоторые общие факторы риска и данные, указывающие на то, что бронхиальная астма и эти сопутствующие заболевания могут иметь общие воспалительные пути, которые усугубляют течение бронхиальной астмы [39].

Ожирение, вносит важный вклад в ассоциацию БА и СД2, но механизм, связывающий эти три хронических заболевания, плохо изучен [184]. Бронхиальная

астма может синергически взаимодействовать с ожирением, повышая циркулирующие уровни воспалительных цитокинов, что приводит к повышенному риску инсулинорезистентности и СД2 [16, 67]. Однако БА была связана с повышенным риском развития СД2 у женщин, независимо от индекса массы тела, что указывает на то, что хроническое воспаление способствует патогенезу сахарного диабета [71]. Роль ожирения в патогенетических путях, связывающих астму и СД2, нуждается в дальнейшем изучении.

Исследования показывают, что наличие сопутствующих заболеваний, таких как СД2, чаще встречается у лиц с БА, чем у контрольной группы без БА [66] и может быть связано с худшим исходом при бронхиальной астме, способствуя более широкому использованию ресурсов здравоохранения и ухудшению качества жизни [125]. Возможные механизмы, участвующие в связи между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, еще недостаточно хорошо известны, но имеются некоторые гипотезы. Исследования показали, что эту ассоциацию могут объяснять несколько факторов, таких как системное воспаление [67], генетическая плейотропия [214], окислительный стресс [67] и применение кортикостероидов. Важно отметить, что различные вероятные механизмы повышенного риска СД2 у пациентов с БА могут быть изменены или усугублены фенотипом бронхиальной астмы [67].

Существует тесная связь между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, причем частота бронхиальной астмы у пациентов с СД2 за последнее время почти удвоилась [85]. Согласно исследованию HUNT, проспективному когортному исследованию, пациенты с гипергликемией или сахарным диабетом второго типа имеют более высокую частоту развития бронхиальной астмы (OR 1,43, 95% ДИ 1,01-2,04) в среднем за 11 лет наблюдения в данном исследовании [165]. Отмечается, что более высокий уровень гликированного гемоглобина связан с более высокой частотой обострений БА в сравнении с пациентами с нормальным уровнем гликированного гемоглобина. У пациентов с пред диабетом показатель гликированного гемоглобина на 27% выше, а у пациентов с сахарным диабетом на 33% [58]. Кроме того, уровень

гликированного гемоглобина в диапазоне преддиабета/сахарного диабета связан с более высокой частотой госпитализации по поводу бронхиальной астмы и обратно пропорционален параметрам функции внешнего дыхания, таким как ОФВ1 и ФЖЕЛ [117]. Резистентность к инсулину играет важнейшую роль как механизм, лежащий в основе связи между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, который приводит к нарушению функции дыхания [134]. Пролиферация гладкой мускулатуры дыхательных путей, влияющая на её сократительную способность, возникает в результате гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [236]. Эти данные объяснимы тем, что высокие концентрации глюкозы в крови вызывают гиперчувствительность изолированных бронхов человека и повышенное внутриклеточное высвобождение кальция в культивируемых клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей через Rho-ассоциированный белок киназа-зависимый путь, предполагая, что этот важнейший путь может способствовать снижению функции легких, которое наблюдается у пациентов с сахарным диабетом [123].

Молекулярную основу связи между сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой еще предстоит тщательно исследовать. Системный воспалительный механизм является общей связью между БА и СД2 [78]. Системные маркеры воспаления повышены при сахарном диабете 2 типа. Фактор некроза опухолей альфа и интерлейкин-6 способствуют активации Th2-клеток и выработке цитокинов, таких как интерлейкины 4 и 5, которые вовлечены в воспалительный механизм при эозинофильной астме [57]. Эти цитокины также могут индуцировать развитие T2-клеток в T17-клетки, а целевая популяция пациентов с ожирением, СД2 и тяжелой нейтрофильной астмой имеет повышенное содержание T17-клеток, и повышенный уровень интерлейкина-17 в крови. Кроме того, когда фактор некроза опухолей альфа синергически взаимодействует с интерлейкином-6, это вызывает повышение уровней циркуляции лептина и резистина, способствуя повышению периферической

резистентности к инсулину путем блокирования передачи сигналов через рецептор инсулина, тем самым увеличивая риск СД2 [57].

Взаимосвязь между СД2 и бронхиальной астмой также может быть объяснима резистентностью к инсулину, которая в большей степени связана с риском развития БА у взрослых, чем ожирение [134]. Однако не известно, является ли инсулинорезистентность причиной БА или просто результатом активности медиаторов воспаления, вовлеченных в патофизиологию заболевания. В любом случае, блокируя нейрональные мускариновые рецепторы и усиливая высвобождение ацетилхолина парасимпатическими нейронами дыхательных путей, гиперинсулинемия усиливает вагусно-опосредованную бронхоконстрикцию [173].

В настоящее время большинство фармацевтических подходов к терапии БА и СД2 являются симптоматическими и не направлены на устранение первопричин этих заболеваний. Однако разумно рассматривать лечение системного воспаления как оптимальный способ одновременного лечения БА и СД2, если они коморбидно существуют у пациента. Эксендин-4, агонист глюкагоноподобного пептида -1 (ГПП-1), стимулирует рецептор ГПП-1 в изолированных бронхах человека и вызывает бронхорелаксацию по пути цАМФ–протеинкиназы А [115]. Кроме того, было показано, что ГПП-1 улучшает как нарушенный метаболизм аргинина, так и воспаление, опосредованное конечным продуктом гликирования, которые являются частыми патофизиологическими процессами при ожирении и бронхиальной астме [116]. Лечение агонистами рецептора ГПП-1 приводит к улучшению функции дыхательных путей независимо от уровня глюкозы в крови у пациентов с СД2 без сопутствующих обструктивных заболеваний легких [157]. Интересно, что ретроспективный обзор электронных медицинских записей академического медицинского центра показал, что у участников с СД2 и бронхиальной астмой, принимавших агонисты рецептора ГПП-1, частота обострений бронхиальной астмы была значительно ниже, чем у тех, кто получал другие противодиабетические препараты [69].

Бронхиальная астма и сахарный диабет 2 типа коморбидно взаимосвязаны между собой. В частности, за этой ассоциацией может стоять системное воспаление. Эта связь, по-видимому, способствует отсутствию гликемического контроля и большему нарушению функции внешнего дыхания, также ухудшая контроль над бронхиальной астмой. Важным является расширение изучения сопутствующих заболеваний с бронхиальной астмой, учитывая растущее число исследований, которые предполагают наличие системного воспаления в качестве общей патофизиологической основы. Следует выявлять и другие пути, влияющие на прогноз бронхиальной астмы и участие в увеличении риска развития других хронических заболеваний, что может проложить путь к новым терапевтическим и профилактическим возможностям, оказывающим положительное влияние на качество жизни людей и на общественное здравоохранение.

1.4 Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа

Бронхиальная астма является сложным заболеванием, в этиологию которого вовлечено множество факторов риска. В исследовании на близнецах подтвердился факт, что БА имеет наследственный компонент. Другими словами, генетическая предрасположенность способствует развитию бронхиальной астмы, и уровень её наследуемости у взрослого населения достигает 60 процентов [168]. Исследования ассоциаций генов оказались мощными инструментами для определения того, увеличивает ли специфический однонуклеотидный полиморфизм в промоторной области гена, кодирующего специфический белок с известной функцией контроля его выработки с риском развития бронхиальной астмы, частичного фенотипа заболевания или ответа на терапию [40]. Некоторые из генов в развитии БА связаны с иммунологическими механизмами, например главный комплекс гистосовместимости,

T клеточный рецептор, цитотоксический антиген, ассоциированный с T-лимфоцитами и их рецепторы или потенциально защитные противоаллергические молекулы, например CD14, Toll-подобные рецепторы [126]. Есть и другие гены, которые не связаны с иммунологическими механизмами развития БА. Это такие гены-кандидаты, которые более тесно связаны с функцией дыхательных путей (например, бронхиальная гиперреактивность) и тяжестью заболевания (например, требования к лечению) и включают β 2-адренорецептор (Gly16Arg, Gln27Gly и Thr64Ile) [62], трансформирующий фактор роста бета (C509T, 72InsC, T869C и G915C) [215], лейкотриен C4-синтаза (A-444C) [98], глутатион-S-трансфераза (GST P1: Val 105 Leu) [188], фактор некроза опухоли альфа (G-308A), фактор некроза опухоли бета (LTA NcoI) [59] и нейрональная синтаза оксида азота (аллель CA18) [46]. В других случаях генетические вариации в специфических генах оказывают воздействие как на иммунологические воспалительные, так и на структурные клетки, в патогенезе БА такие как интерлейкины-4, -9, -13, и их соответствующие рецепторы и внутриклеточные сигнальные молекулы, такие как преобразователь сигнала и активатор транскрипции (STAT1), супрессор передачи сигналов цитокинов (SOCS1) [73,15].

Наличие таких генетических факторов, связанных с бронхиальной астмой, подразумевает, что понимание генетической основы этого заболевания может объяснить многие механизмы, влияющие на течение этого заболевания. В последние десятилетия возрос интерес к получению лучшего понимания генетических факторов риска, связанных с астмой. Большинство из этих факторов риска представляют собой единичные вариации, встречающиеся в ДНК, которые известны как однонуклеотидные полиморфизмы и частота аллелей этих генетических вариантов в популяции составляет более 1% [206]. С помощью технологии секвенирования следующего поколения в последние годы общегеномные ассоциативные исследования стали новым подходом к выявлению ассоциаций между генотипами и фенотипами [74]. Основные методы изучения сложных генов, предрасположенных к заболеваниям,

включают исследования ассоциаций генов-кандидатов и анализ связей в масштабах всего генома, которые могут дать представление о механизмах, вызывающих заболевание, и, в конечном счете, о новых мишенях для терапии бронхиальной астмы. Существует несколько генов, которые регулируют бронхиальную астму, и которые способствуют риску ее развития. Более того, клинические данные показали, что тяжесть астмы варьируется у разных людей и также может меняться со временем. Среди генов предрасположенности есть те, которые, как известно, значительно повышают риск развития бронхиальной астмы. Было показано, что генетические полиморфизмы в генах, включая цитокины (тимусный стромальный лимфопоэтин и интерлейкин-33), цитокины 2 типа (интерлейкин-4,13) и другие белки, связанные с воспалением - главный комплекс гистосовместимости (HLA), белок 33, содержащего домен дезинтегрина и металлопротеиназы (ADAM33), а также рецептор витамина D, повышают или снижают риск и тяжесть бронхиальной астмы у отдельных лиц [218]. Полиморфизмы отдельных нуклеотидов по всему геному оказывают различное влияние на восприимчивость и тяжесть бронхиальной астмы. В то время как большинство однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на БА, приводят к повышенному риску или восприимчивости у носителей к развитию бронхиальной астмы, существуют специфические варианты полиморфизмов, которые оказывают защитное действие и снижают риск, когда они присутствуют в геноме человека. Та же картина наблюдается и в ответ на медикаментозное лечение, когда пациенты с бронхиальной астмой со специфическими полиморфизмами в их геноме демонстрируют улучшенную реакцию на универсальные препараты от БА, что позволяет предположить, что при назначении различных методов лечения астмы следует учитывать генетическую предрасположенность [218].

Сахарный диабет и его осложнения являются сложными многофакторными состояниями, имеющими генетические компоненты. Когда ранние исследования выявили различия в восприимчивости к диабетическим осложнениям у пациентов, которые в остальном были равными в отношении контроля уровня глюкозы при

диабете и в клинических особенностях, были продемонстрированы четкие и заметные различия в частоте как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений среди лиц, члены семьи которых страдали как диабетом, так и осложнениями от диабета, по сравнению с теми, у кого был сахарный диабет, но не было осложнений [102]. Но в то время, как наследственные факторы явно играют определенную роль в развитии сахарного диабета, фактические генетические варианты, связанные с этим наследственным риском, были совершенно неизвестны до появления современных генетических технологий. Прогресс в генетических исследованиях человека в 1980-х годах, наконец, позволил попытаться идентифицировать генетические локусы, лежащие в основе этого наследственного компонента.

Наследуемость СД2 варьируются от 20% до 80%, и доказательства наследуемости получены из различных популяционных, семейных и близнецовых исследований [33, 161]. Риск развития СД2 составляет 40% для лиц, у которых один из родителей болен СД2, и 70%, если болеют оба родителя [224]. Вероятность развития заболевания у родственников первой степени у лиц с СД2 примерно в 3 раза выше, чем у лиц без положительного семейного анамнеза заболевания [105]. Наблюдаемый семейный риск выше, когда исследования ограничены родителями в возрасте 35-60 лет, что указывает на большую роль факторов окружающей среды у тех, у кого сахарный диабет развивается в позднем возрасте [121]. Следует отметить, что значительная доля этой наследуемости отражает наследуемость ожирения, а не диабета, поскольку ожирение является основной причиной СД2 в каждой популяции. Эта семейная кластеризация риска СД2, обнаруженная в различных семейных исследованиях, не полностью обусловлена генетическими факторами. Эпигенетические процессы могут вызывать наследственный риск в течение одного или нескольких поколений, внутриутробные факторы и факторы, связанные с беременностью, могут влиять на риск рождения братьев и сестер с сахарным диабетом.

Считается, что СД2 сам по себе является полигенным заболеванием, которое развивается из-за сложного взаимодействия между множеством генов и факторами окружающей среды. Как эти гены взаимодействуют друг с другом и с окружающей средой, вызывая СД2, до сих пор плохо изучено. В отличие от СД 1 типа, где генетический риск в основном связан с главным комплексом гистосовместимости, генетический компонент риска развития СД2 не сосредоточен в одной области и, является результатом взаимодействия множества генов, разбросанных по всему геному. Возможно, что генетический компонент СД2 обусловлен множеством распространенных генетических вариантов мутаций, но это ни в коем случае не является определенным, и может оказаться, что эффект обусловлен множеством редких вариантов или даже несколькими редкими вариантами мутаций [9, 110]. В исследованиях генов-кандидатов гены, которые, как уже выяснилось, играют роль в патогенезе СД2, были изучены с помощью целенаправленных исследований по секвенированию. В исследованиях важным было сосредоточить внимание на генах, которые, как известно, участвуют в метаболизме глюкозы, секреции инсулина, пострецепторной передаче сигналов и метаболизме липидов. Обнаружено, что большинство генов, которые, участвуют в секреции и действии инсулина, не связаны с СД2 в популяции. Относительно немногие гены, ассоциированы с СД2, такие как гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPARG), субстрат рецептора инсулина 1 и 2 (IRS1,2), АТФ-зависимый калиевый канал (KCNJ11), ген, контролирующей синтез белка вольфрамина (WFS1), ядерный фактор гепатоцитов 1A и 1B, 4A (HNF1A, HNF1B, HNF4A) [41, 50].

Тот факт, что многие из этих генов активны в бета-клетках или могут быть вовлечены в секрецию инсулина, подтверждает представление о том, что дисфункция бета-клеток является решающим заключительным шагом на пути к сахарному диабету [104]. Очень немногие из этих генов, играют роль в чувствительности к инсулину и гены, участвующие в сигнальном пути инсулина, редко обнаруживаются в генетических исследованиях [226]. Возможно, это связано с тем, что редкие

генетические варианты оказывают большее влияние на чувствительность к инсулину, или с тем, что факторы окружающей среды играют большую роль в изменении чувствительности к инсулину. Некоторые из генов, которые, как было обнаружено, связаны с СД2, также, по-видимому, связаны с дислипидемией, атеросклерозом и онкологическими заболеваниями, и возможно, что по мере того, как мы узнаем больше о роли этих генов, мы сможем больше понять о взаимосвязи между СД2 и другими компонентами метаболического синдрома [50].

Хотя нам известно, что риск развития СД2 у человека имеет значительный наследственный компонент, мы можем полагать, что большая часть этого наследственного риска связана с определенными генотипическими особенностями. Несколько исследований показали, что оценка риска возникновения заболевания, основанная на традиционных факторах риска (ИМТ, семейный анамнез, возраст, пол, уровень ЛПВП, триглицериды и т.д.), неизменно превосходит любой набор генетических компонентов возникновения, а добавление известных генетических маркеров существенно не улучшает прогноз возникновения заболевания, основанный на традиционных факторах риска [231]. Это указывает на то, что текущие сведения о специфических генетических маркерах развития СД2 все еще являются неполноценными и не могут объяснить большую часть наследственного риска. Но по мере того, как становятся доступны больше данных о генетике сахарного диабета и применяются более совершенные статистические методы для анализа этих данных, эта прогностическая способность, вероятно, улучшится. Но до того, как это произойдет, многие генетические открытия уже позволили по-новому взглянуть на патофизиологию СД2, и по мере того, как физиологическая роль генов кандидатов в регуляции уровня глюкозы становится более ясной, можно ожидать, что эти открытия приведут к созданию более совершенных диагностических и терапевтических инструментов в аспекте сахарного диабета 2 типа.

1.5 Оксид азота и его роль при бронхиальной астме и сахарном диабете 2 типа

Оксид азота (NO) — это нейтральная молекула, которая образуется путем соединения двух атомов кислорода и одного атома азота. Этот газ не имеет запаха и цвета, но обладает способностью проникать через мембраны клеток [127]. При объединении NO с супероксидом образуются другие радикалы- пероксинитрит (ONO_2^-), диоксид азота (NO_2) и гидроксилы, обладающие способностью повреждать клетки. NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина с помощью фермента синтазы оксида азота (NOS) [175]. Существует три разновидности NOS, которые изначально назывались конститутивными или индуцибельными [127]. Нейрональная синтаза оксида азота, также известная как NOS1 или nNOS, и эндотелиальная синтаза оксида азота, известная как NOS3 или eNOS, это конститутивные изоформы NOS, которые экспрессируются в огромном количестве клеток. Необходимо отметить, что индуцируемая форма синтазы оксида азота, также известная как NOS2 или iNOS, экспрессируется в некоторых иммунных клетках после стимуляции провоспалительными цитокинами. Однако в нормальных условиях iNOS экспрессируется на низких уровнях в эпителиальных клетках дыхательных путей человека. [135]. NOS существует в виде гомодимеров с концевым карбоксилредуктазным доменом и аминоконцевым оксигеназным доменом [180]. Когда мономеры NOS связываются с кальмодулином, происходит перенос электрона из редуктазного домена в оксигеназный. Для связывания кальмодулина, мономеры конститутивных NOS (nNOS и eNOS) требуют высокой концентрации кальция, в то время как iNOS связывается с кальмодулином с высоким сродством даже в отсутствие кальция [107]. Высокие уровни NO, производимые iNOS, приводят к взаимодействию с супероксидными анионами, что приводит к формированию пероксинитрита, вызывающего повреждение клеток. Это способствует гибели клеток и нарушениям в работе ДНК, белков и липидов клеточных мембран. Выработка NO на наномолярных уровнях длится несколько часов и влияет на патофизиологические эффекты NO,

включая его обнаружение в выдыхаемом воздухе. Уровень NO также воздействует на иммунный ответ и способствует развитию воспаления второго типа [238]. Активация STAT-1 и последующая индукция фактора ответа интерферона-1 (IRF-1) приводят к транскрипции iNOS и постоянному синтезу оксида азота (NO) в дыхательных путях. Этот процесс осуществляется при участии гомеостатического гамма-интерферона (INF γ), который активирует сигнальный путь янус-киназы (JAK) и фактора преобразователей сигнала и активатора транскрипции 1 (STAT-1). iNOS естественным образом экспрессируется в эпителиальных клетках, находящихся в жидкости слизистой оболочки легочного эпителия. Этот процесс не подвержен воздействию глюкокортикостероидов [227]. От 10 до 17 частей на миллиард (ppb) оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) обнаруживаются у здоровых взрослых, когда средний показатель составляет 13 ppb [130]. Пациенты, у которых обнаружены повышенные уровни FeNO, имеют острые или хронические воспалительные процессы в дыхательных путях, в том числе при разных фенотипах бронхиальной астмы [92]. В эпителиальных клетках и клетках воспаления дыхательных путей наблюдается увеличение индукции iNOS, интерлейкинов 4 и 13, что свидетельствует о изменении баланса цитокиновых сигналов. Увеличение FeNO также отмечается при респираторных инфекциях вирусной этиологии. Считается, что пути, активируемые интерфероном, способствуют активации экспрессии iNOS в эпителии дыхательных путей, хотя точный механизм этого процесса до сих пор остается неясным [53]. Пациенты с муковисцидозом, хронической обструктивной болезнью легких, нейтрофильной бронхиальной астмой, бронхолегочной дисплазией и респираторным дистрессом синдромом новорожденного характеризуются снижением уровня FeNO [196]. Повышенная активность iNOS способствует дифференцировке Th2-лимфоцитов и ингибирует Th1 и Th17 лимфоциты, при этом интерлейкины 4 и 13 усиливают выработку NO и воспаление 2-го типа [52]. NO ингибирует синтез интерлейкина 12 в активированных макрофагах, снижает экспрессию арилуглеводородных рецепторов (AhR) и является цитотоксичным для Th1-

лимфоцитов памяти [96]. NO также ингибирует лимфоциты Th17 путем нитрования остатков тирозина в факторе транскрипции и снижения экспрессии AhR [213]. Наоборот, небольшие уровни NO увеличивают активность рецептора интерлейкина 12, что способствует формированию Th1-лимфоцитов и стимулирует развитие Th17-клеток [176].

После открытия NO в выдыхаемом воздухе людей было доказано, что у пациентов с астмой уровень NO был выше, чем у пациентов без неё. Основным фактором, лежащим в основе такого увеличения содержания NO, является высокая экспрессия iNOS эпителиальными клетками дыхательных путей у пациентов с астмой [53]. NO способствует воспалительному процессу посредством изменений в апоптозе, фагоцитозе и адгезии лейкоцитов, а также повышает реактивность и привлечение тучных клеток, базофилов, лимфоцитов и эозинофилов, тем самым способствуя гиперреактивности бронхов и воспалению легких [238]. После применения глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой обнаруживают повышенные уровни интерферона гамма в клетках бронхиального эпителия и бронхоальвеолярном лаваже, а также снижение уровней FeNO [190]. Эпителиальные клетки дыхательных путей могут активировать iNOS в ответ на воздействие ИЛ-4 и INF γ . Высокие концентрации ИЛ-4 могут привести к сдвигу в передаче сигналов к пути JAK киназы, что влияет на производство NO [99]. Измененная экспрессия интерлейкина 13 (ИЛ-13), типичного признака воспаления 2 типа, также может индуцировать экспрессию iNOS в бронхиальном эпителии [211]. Modena и соавторы в своем исследовании обнаружили 549 генов, экспрессия которых в бронхиальных эпителиальных клетках коррелирует с уровнями FeNO. Пациенты с высоким уровнем FeNO имеют очень характерную картину со сверхэкспрессией нескольких генов, вовлеченных в пути воспаления 2-го типа [108]. Уровни FeNO сильно взаимосвязаны с экспрессией генов, таких как NOS2, периостин (POSTN), вспомогательный элемент хлорного канала 1 (CLCA1) и белок серпина 2 (SERPINB2), что свидетельствует о влиянии этих генов на клетки бронхиального эпителия и

выработку выдыхаемого NO. Интересно, что ген муцина (MUC5B), подавляемый ИЛ-13, имеет отрицательную корреляцию с уровнями FeNO [108]. В процессе многолетних исследований отслеживалось влияние участников пути выработки выдыхаемого NO на человека *in vitro*. Внедрение моноклональных антител против цитокинов или их рецепторов открыло новые горизонты изучения влияния этих элементов на процесс выработки FeNO у человека.

Снижение уровня FeNO наблюдается у пациентов с бронхиальной астмой, которым был применен ингибитор рецептора ИЛ-4 (дупилумаб) или ингибитор ИЛ-13 (лебрикизумаб). Это свидетельствует о значительном влиянии новых биологических методов лечения БА на механизмы, регулирующие выработку FeNO [93], в то время как у пациентов с бронхиальной астмой, получавших ингибиторы ИЛ-5 (меполизумаб), уровень FeNO не изменялся [163]. Эти данные подтвердили то, что ИЛ-4 и ИЛ-13 являются основными цитокинами, участвующими в активации iNOS и выработке выдыхаемого NO, а ИЛ-5 не связан с индукцией iNOS. И хотя ИЛ-4/ИЛ-13, и ИЛ-5 являются ключевыми цитокинами воспаления 2 типа, они индуцируют различные пути, где ИЛ-5 в первую очередь активирует сигнальный белок и активатор транскрипции-3 (STAT-3), в то время как ИЛ-4/ИЛ-13 активирует сигнальный белок и активатор транскрипции-6 (STAT-6). ИЛ-5 индуцирует эозинофилию, но не способствует повышению уровня NO в дыхательных путях [130]. Эти три цитокина экспрессируются вместе из общего локуса хромосомы 5q31 и, следовательно, увеличивают количество эозинофилов в мокроте, а высокие концентрации FeNO часто могут наблюдаться вместе с эозинофилией. Существуют другие клетки, такие как Th2-лимфоциты, тучные клетки, базофилы и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, которые продолжают производить ИЛ-4/ИЛ-13, несмотря на уменьшение количества эозинофилов с использованием антител, направленных к ИЛ-5 или его рецептору. Эти клетки способны поддерживать воспаление 2-го типа и синтезировать NO бронхиальным эпителием. Когда рецептор ИЛ-4 блокируется у пациентов с бронхиальной астмой моноклональным антителом, наблюдается заметное снижение

уровня FeNO у пациентов с БА с повышенным содержанием эозинофилов, а также у пациентов с низким или нормальным количеством эозинофилов до начала лечения [93]. Лечение анти-IgE антителом (омализумаб) также снижает уровни FeNO [64], что позволяет предположить, что активация ИЛ-4 и ИЛ-13-опосредованных путей имеет решающее значение для выработки FeNO.

Таким образом оксид азота, вырабатывается в больших количествах эпителиальными клетками бронхов дыхательных путей при повышении уровня iNOS. Повышенный уровень NO является провоспалительным и вызывает гиперреактивность бронхов и гиперсекрецию слизи, а также увеличивает проницаемость сосудов. Высокие уровни ИЛ-4 и ИЛ-13 активируют сигнальный путь, который изменяет внутриклеточные механизмы, регулирующие экспрессию iNOS, приводя к увеличению NO в выдыхаемом воздухе, в то время как интерферон гамма (IFN- γ) стимулирует физиологическую выработку NO в дыхательных путях. FeNO является достоверным биомаркером воспаления 2 типа дыхательных путей, который вместе с анамнезом и исследованием функции внешнего дыхания улучшает диагностику бронхиальной астмы, помогая идентифицировать её фенотипы, а также играет роль в выборе персонализированных методов терапии бронхиальной астмы.

Для сахарного диабета 2 типа, основным патофизиологическим звеном для роли оксида азота является эндотелиальная дисфункция [26]. Дисфункция эндотелия, является постоянной детерминантой у всех пациентов с сахарным диабетом. Хроническая гипергликемия приводят к нарушению выработки и активности оксида азота. NO — это короткоживущий газообразный свободный радикал, секретируемый эндотелием. Обнаружено, что изменения в его биодоступности вызывают дисфункцию эндотелия, повышая восприимчивость к артериальной гипертензии, прогрессированию атеросклероза, гиперхолестеринемии, тромбозу, инсульту, сахарному диабету и его хроническим осложнениям [177]. NO действует как плейотропный внутриклеточный мессенджер, оказывая различные биологические действия как при физиологических, так и при патологических состояниях [75]. В то

время как низкие уровни NO полезны для ряда физиологических и клеточных функций, поддерживая сосудистый тонус, свертываемость крови и воспаление, высокие уровни NO могут вызывать токсические последствия для организма [177]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа гипергликемия стимулирует выработку конечных продуктов гликирования (AGEs) и усиливает активность полиола, протеинкиназы C (PKC) и гексоаминовых путей, что может привести к окислительному стрессу [179]. Далее избыточные активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид анион (O_2^-), вступают в реакцию без радикалов, образуя пероксинитрит-анион, который является токсичным окислителем, способным повреждать биологические молекулы, приводя к повреждению тканей [106].

Исследования, проведенные в эксперименте, выявили, что повышенный уровень глюкозы в крови может влиять на производство оксида азота, увеличивая его или уменьшая биологическую активность и, следовательно, приводя к увеличению образования супероксида азота [77]. Yang и соавторы в своей работе продемонстрировали, что гипергликемия индуцирует экспрессию iNOS и нитрозативный стресс в эмбриональных тканях мышечной ткани, а фармакологическое ингибирование проапоптотического сигнального пути способно блокировать этот эффект [237]. Zhang и соавторы показали, что обработка высоким содержанием глюкозы увеличивала выработку NO и экспрессию iNOS в эндотелиальных клетках сосудов, совместно в культивируемых с клетками пигментного эпителия сетчатки. Интересно, что блокада пути iNOS обращали вспять NO-опосредованный апоптоз в эндотелиальных клетках [185].

Воздействие NO может быть как благоприятным, так и неблагоприятным, исходя из уровня его содержания [128]. С одной стороны, дилатация кровеносных сосудов вызывается NO, и это приводит к снижению кровяного давления, предотвращению агрегации и адгезии тромбоцитов, ограничению окисления холестерина ЛПНП, ингибированию пролиферации гладких мышечных клеток и снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, связанных с атерогенезом. С

другой стороны, NO взаимодействует с кислородом (O₂), что приводит к инактивации NO и образованию пероксинитрита, который изменяет посттранскрипционно протеины и негативно влияет на их функцию [106]. Стимуляция выработки медиаторов воспаления и перекисного окисления липидов способствует эндотелиальной дисфункции, что приводит к повышению проницаемости клеток [124]. Разобщение eNOS это процесс, в результате которого возникает больше пероксинитрита, обусловлено усилением выработки O₂ и снижением биологической активности NO. Такое усиление происходит при распаде димеров eNOS на мономеры, которые восстанавливают тиолы. В результате окисления тиолатного центра цинка в eNOS физиологически значимыми концентрациями пероксинитрита цинк высвобождается, а тиолы окисляются. Четыре тиола, по два от каждого мономера, удерживают ион цинка в активных димерах eNOS [240]. Повышенная концентрация NO или его сниженная биоактивность вследствие разобщения eNOS могут не только влиять на развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических осложнений при СД, но также могут влиять на опосредованную инсулином утилизацию глюкозы после приема пищи и, способствовать развитию инсулинорезистентности [174]. Доказано, что в бета-клетках поджелудочной железы NO оказывает положительное и отрицательное влияние на секрецию инсулина и анти- и проапоптотическую активность, которая, вероятно, зависит от его концентрации [174]. В низких концентрациях NO, полученный из L-аргинина, является важным медиатором для секреторного действия L-аргинина на инсулин [101]. Напротив, высокие концентрации NO могут быть цитотоксичными для бета-клеток из-за ингибирования секреции инсулина, нарушения транспорта электронов, индукции перекисного окисления липидов и апоптоза [221]. В бета-клетках, может быть, вырабатывается большое количество NO через активацию iNOS под воздействием различных стимулов, таких как провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО и ИФН-γ), окислительный стресс из-за гипергликемии и гипоксия. [235]. В последнее время появляется все больше свидетельств в поддержку физиологической роли eNOS и nNOS в бета-клетках, такой

как регуляция секреции инсулина и защита от апоптоза, который участвует в развитии как СД1, так и СД2 [136].

Таким образом оксид азота является ключевой регуляторной молекулой, обладающей обширными метаболическими, сосудистыми и клеточными эффектами. Регуляция метаболизма NO особенно важна при сахарном диабете 2 типа, поскольку активация NO-синтазы контролируется инсулином через внутриклеточный сигнальный путь [169]. Нарушения выработки NO могут быть следствием резистентности к инсулину, влияющей также на эндотелиальную дисфункцию. Гипергликемия также играет роль в снижении выработки NO при сахарном диабете 2 типа, поскольку высокий уровень глюкозы сам по себе подавляет активность эндотелиальной NOS в клубочках почек через механизм, связанный с протеинкиназой C [83]. Более того, высокий уровень глюкозы и связанные с ним конечные продукты повышенного гликозилирования снижают экспрессию NOS [118]. Нарушение выработки NO при сахарном диабете 2 типа может быть еще одним признаком инсулинорезистентности [169]. Исходя из этого оксид азота играет ключевую роль при сахарном диабете 2 типа.

1.6 Лептин и его роль при бронхиальной астме и сахарном диабете 2 типа

Легочная ткань, пневмоциты альвеол II типа и макрофаги синтезируют белок лептин, состоящий из 167 аминокислот. Адипоциты же являются основными источниками синтеза этого белка [142]. Лептин, играя роль как гормон, выполняет функцию регулирования потребления пищи и расхода энергии, а также продуцирования провоспалительных цитокинов. Он имеет схожую структурную гомологию с такими цитокинами, как интерлейкин-6 и интерлейкин-11, что предполагает его иммуномодулирующий эффект [171]. Имеются данные, что лептин может стимулировать секрецию адипоцитами провоспалительных цитокинов, таких

как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-12 [171]. Исследования показали, что воспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1 и гипоксия могут индуцировать выработку лептина адипоцитами и способствовать аллергическим реакциям дыхательных путей у мышей [195]. Лептин, высокий уровень которого присутствует у людей с ожирением, играет ключевую роль в регуляции энергетического баланса. У женщин особенно высок уровень этого гормона, который вызывает резистентность к нему. Научные исследования показали, что у людей с ожирением уровень сывороточного лептина значительно выше, чем у нормальных людей, и это может быть причиной развития лишнего веса [86]. Пациенты с ожирением характеризуются резистентностью к лептину, что приводит к недостаточному контролю уровня насыщения и возможной нечувствительности гипоталамуса к этому гормону. Таким образом, увеличенный уровень лептина не оказывает должного влияния на чувство сытости [88]. Исследования показали, что мыши с ожирением, имеющие бронхиальную астму, имели повышенные показатели лептина по сравнению с мышами, у которых БА не сопровождалась ожирением [225].

Лептин выполняет свою функцию путем связывания с рецептором лептина [80]. Связывание лептина с рецептором, принадлежащим к семейству цитокинов 1 класса, вызывает цепочку биохимических реакций и влияет на функционирование клеток организма [90]. Лептин и его рецептор экспрессируются в эпителиальных клетках, альвеолярных клетках II типа и макрофагах легких [129]. Лептин, связанный с рецептором лептина, может продуцировать цитокины и усиливать пролиферативные реакции [145]. Связь между высокими уровнями лептина при бронхиальной астме и полиморфизмом LEP 5'-UTR лептина (rs13228377) подтверждена в результате исследований. Полиморфизмы рецепторов лептина (K109R и Q223R) не имели значимой корреляции с уровнем сывороточных рецепторов лептина. Однако во время логистического регрессионного анализа, была обнаружена хорошая прогностическая точность связи полиморфизма rs13228377 лептина и уровней лептина, что свидетельствует о повышенном риске развития бронхиальной астмы [148]. Более того,

генотип Gln223Gln рецептора лептина вовлечен в более низкую способность связываться с лептином, что может быть механизмом резистентности к лептину [47].

Лептин участвует в активации, дифференцировке и пролиферации иммунных клеток [160]. Сообщается, что лептин может стимулировать Th1-ответы *in vivo*, но проявляет противоречивые эффекты на Th2-ответ [150]. Ряд исследований показали, что активация сигнального белка и активатора транскрипции β через передачу сигналов лептина/ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе бронхиальной астмы, вызывая воспалительные реакции [153]. Известно, что экзогенное введение лептина увеличивало гиперреактивность дыхательных путей на мышинной модели бронхиальной астмы, а также приводило к ремоделированию дыхательных путей [100].

Жировая ткань выполняет эндокринные функции и способствует выработке каскада провоспалительных цитокинов и адипокинов, включая лептин, который может быть ключевым фактором в патофизиологии бронхиальной астмы [203]. Изменения в механике и функции легких могут быть вызваны адипокином, который способен активировать воспалительные процессы в бронхах за счет накопления лептинопродуцирующих моноцитов в дыхательных путях. Это в конечном счете способствует увеличению числа клеток Th17 и уменьшению количества регуляторных Т-клеток [146]. Кроме того, лептин способствует воспалению дыхательных путей посредством усиления регуляции митохондриальных активных форм кислорода и содержащего пиринный домен белка β сигнального пути инфламмасом в нормальных эпителиальных клетках бронхов человека *in vitro* [193]. В систематическом обзоре и метаанализе оценки потенциальной взаимосвязи между уровнем циркулирующего лептина у пациентов с ожирением и тяжестью бронхиальной астмы выявлены более выраженные симптомы бронхиальной астмы и более частые обострения БА у пациентов с ожирением, характеризующихся повышенным уровнем лептина и низким уровнем адипонектина, по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением. [199] Во французском исследовании EGEA, было показано, что пациенты с тяжелой

формой бронхиальной астмы характеризовались высоким уровнем лептина, плохой функцией легких, хроническим кашлем, высоким ИМТ и высоким уровнем циркулирующих нейтрофилов [97]. Кроме того, снижение веса было связано со значительными изменениями в системном и легочном профилях воспаления у пациентов с астмой, что приводило к лучшему контролю за счет увеличения некоторых противовоспалительных медиаторов, например, адипонектина и снижения провоспалительных медиаторов, включая лептин [132].

Существуют исследования, которые, изучали параметры функции внешнего дыхания, такие как ОФВ1 и соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, и их корреляцию с уровнем лептина или тяжестью бронхиальной астмы. Доказано, что лептин обратно коррелирует как с ОФВ1, так и с отношением ОФВ1/ФЖЕЛ, что может свидетельствовать о том, что неатопическое воспаление увеличивает тяжесть бронхиальной астмы за счет зависимых от ожирения и независимых от него механизмов [204]. Кроме того, уровни сывороточного лептина были связаны с максимальным снижением ОФВ1 после физической нагрузки и увеличивали вероятность низкого значения ОФВ1 [166]. Однако в других исследованиях не сообщалось об отсутствии связи между пациентами с ожирением и без ожирения с БА, в зависимости от процентного снижения ОФВ1 [141]. Аналогичные результаты были получены как у детей, страдающих бронхиальной астмой, так и у подростков [48]. Интересным фактом является, что беременные женщины с ожирением и высоким содержанием лептина в пуповинной крови могут иметь повышенный риск развития бронхиальной астмы [149]. Однако Muc et al. сообщили об отсутствии различий в уровнях лептина между женщинами с ожирением с БА и женщинами, не страдающими бронхиальной астмой ($78,12 \pm 44,65$ против $78,06 \pm 54,65$ нг/мл соответственно), но обнаружили существенные различия по сравнению с женщинами, страдающими БА, с нормальным весом ($39,66 \pm 28,31$ нг/мл; $p = 0,006$), что позволяет предположить, что уровень лептина зависел только от ИМТ [143]. Более того, Sutherland et al. показали высокие уровни лептина у лиц с избыточной массой тела и

ожирением, но не выявили связи между уровнями лептина и диагнозом бронхиальной астмы или некоторыми маркерами, такими как положительная бронходилатационная проба [155]. У детей также была обнаружена взаимосвязь между ожирением и бронхиальной астмой через высокий уровень лептина и низкую концентрацию адипонектина в крови, что позволяет предположить, что эти адипокины вместе с ИМТ могут быть потенциальными прогностическими биомаркерами бронхиальной астмы [207]. В исследованиях на мышцах-астматиках с ожирением было выявлено, что повышенный уровень сывороточного лептина способствует развитию аллергического воспаления дыхательных путей в предклинических моделях. Оказалось, что ИЛ-33 требуется лептину для вызывания воспаления дыхательных путей и метаплазии бокаловидных клеток у мышей с ожирением, а сочетание введения лептина с аллергенами может увеличить уровень IgE в крови у мышей [152]. Более того, было продемонстрировано, что лептин улучшает выработку цитокинов фибробластами легких и продукцию ИЛ-13 эпителиальными клетками бронхов человека, способствуя ухудшению течения бронхиальной астмы у лиц с ожирением [151].

Резюмируя, развитие бронхиальной астмы поддерживается лептином, который активирует сигнальные пути, воздействуя на тонус бронхов и вызывает бронхоконстрикцию. Исследования на животных укрепили представление о роли лептина в патологических механизмах астмы, подчеркивая его провоспалительное действие. Понимание этого адипокина важно для понимания механизмов развития бронхиальной астмы и требует дальнейших исследований.

Если рассматривать роль лептина при сахарном диабете, то все больше данных свидетельствует о том, что, помимо регуляции энергетического гомеостаза, лептин также играет ключевую роль в метаболизме глюкозы [144]. В подтверждение этого модели дефицита лептина у грызунов характеризуются резистентностью к инсулину и сахарным диабетом, а лечение лептином снижает уровень глюкозы и инсулина в крови независимо от изменений в потреблении пищи и в массе тела [208]. Более того, введение лептина как грызунам, так и людям улучшает тяжелую

инсулинорезистентность [183]. Все эти данные свидетельствуют о том, что лептин регулирует гликемический контроль в дополнение к энергетическому балансу как на моделях грызунов, так и в клинических условиях у людей.

Научные данные показывают, что лептин играет определенную роль в метаболизме глюкозы и чувствительности к инсулину. Исследования выявили наличие рецепторов лептина в различных тканях, участвующих в регуляции уровня глюкозы, включая скелетные мышцы, печень и бета-клетки поджелудочной железы. Эти рецепторы опосредуют воздействие лептина на такие процессы, как поглощение глюкозы, секреция инсулина и сигнальные пути инсулина [154]. Лептин играет важную роль в долгосрочной регуляции массы тела. Он также может использоваться в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и как важное связующее звено между ожирением и высоким сердечно-сосудистым риском [187]. У лиц с ожирением были обнаружены заметно повышенные уровни лептина в плазме крови, что свидетельствует о резистентности к его воздействию на органы-мишени при избыточной его выработке [222]. Повышенные уровни лептина коррелировали как с ИМТ, так и с инсулинорезистентностью (ИР) у пациентов с СД2 [186]. Обнаружено, что ИР косвенно способствует гиперлептинемии, и есть данные, что гиперинсулинемия, которая часто сопровождает ожирение, вероятно, приводит к повышенной экспрессии генов, вызывающих ожирение, и повышению уровня лептина в плазме крови [65]. Следовательно, связь между лептином и инсулином может просто отражать размер запасов жировой ткани. Более высокие уровни лептина, обычно наблюдаемые у лиц с повышенным уровнем инсулина в плазме, могут быть частично объяснены резистентностью к лептину. Хронически повышенный уровень лептина при ожирении может привести к снижению чувствительности β -клеточных рецепторов поджелудочной железы, что приводит к повышенной секреции инсулина. В свою очередь, возникающая в результате гиперинсулинемия может усугубить ожирение и еще больше повысить уровень лептина, что приводит к диабетогенной петле положительной обратной связи [55]. В поддержку этого предложения Uslu и

соавт. обнаружили тесную взаимосвязь между уровнями инсулина и лептина у пациентов с СД2. Более того, эти ученые наблюдали, что уровни лептина положительно коррелировали с уровнем триглицеридов, липопротеина А, глюкозы, систолического и диастолического артериального давления и отрицательно с уровнем липопротеидов высокой плотности у пациентов с СД2. Кроме того, было высказано предположение, что повышенный уровень лептина, наблюдаемый при ожирении, нарушает контроль артериального давления и приводит к гипертонии, предполагая, что лептин также может быть потенциальным фактором развития гипертонии [194]. Лептин также может играть роль в иммунном ответе посредством стимуляции пролиферации Т-хелперных клеток и выработки провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, которые индуцируют синтез СРБ в печени. Кроме того, лептин, вырабатываемый в адипоцитах, может непосредственно индуцировать выработку ИЛ-6, что приводит к дальнейшему усилению выработки СРБ печенью [187]. Что подтверждает, что, уровни сывороточного лептина могут быть использованы в качестве комплексного маркера ожирения, ИР, СД2 и сосудистой дисфункции, полезного для стратификации сердечно-сосудистого риска в клинической практике.

Понимание сложного взаимодействия между лептином и патофизиологией СД2 имеет важное значение для разработки целенаправленных терапевтических вмешательств. В целом, гиперлептинемия связана с наличием инсулинорезистентности, СД2 и сосудистых осложнений сахарного диабета. Существуют противодиабетические препараты, которые могут снижать уровень лептина, такие как метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, лираглутид и эмпаглифлозин, хотя клинические последствия этого лекарственного эффекта, если таковые имеются, еще не выяснены [137]. Изучение регуляторных механизмов, паттернов секреции и сигнальных путей лептина может выявить новые биомаркеры или терапевтические мишени для лечения СД2. Более того, изучение связей между лептином и другими факторами, участвующими в регуляции обмена веществ, такими

как ожирение, воспаление и сигнальные пути инсулина, может обеспечить более полное понимание процесса метаболических взаимодействий в организме человека.

1.7 Глюкагон и его роль при бронхиальной астме и сахарном диабете 2 типа

Глюкагон — это гормон, секретируемый α -клетками поджелудочной железы в ответ на низкий уровень глюкозы или высокие концентрации аминокислот. Основная физиологическая функция глюкагона заключается в поддержании гомеостаза глюкозы в случаях гипогликемии [216]. Рецептор глюкагона (GCGR) — это рецептор, связанный с G-белком, который в основном обнаруживается в островковых β -клетках поджелудочной железы и клетках печени. После того, как глюкагон специфически связывается с GCGR, он способствует расщеплению гликогена в печени и повышает уровень глюкозы в крови, стимулируя высвобождение инсулина, играя ключевую роль в метаболизме глюкозы и патогенезе сахарного диабета [209]. Однако глюкагон обладает и альтернативными физиологическими свойствами, которые могут оказаться многообещающими для клинического применения, такими как его влияние на сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей и воспалительную реакцию в легких [133].

Исследования показывают, что глюкагон вызывает расслабление бронхов у пациентов с бронхиальной астмой, включая тех, кто страдает от тяжелого течения бронхиальной астмы [162]. Кроме того, глюкагон подавляет количество и активацию тучных клеток, а также гиперреактивность дыхательных путей и накопление нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости [112]. Известно, что глюкагон обладает бронходилатирующим действием как на животных моделях, так и у пациентов с БА, однако противовоспалительные эффекты этого гормона при бронхиальной астме еще изучаются. Daniella B. R. Insuela и соавторы проводят исследования эффективности интраназального введения глюкагона в отношении развития воспаления дыхательных путей и ремоделирования бронхов на мышинной модели бронхиальной астмы. Также

они изучали предполагаемое механистическое значение Т-клеток в этом эффекте. Их исследование демонстрирует, что глюкагон имеет противовоспалительные свойства в условиях воспаления легких, вызванного аллергеном при бронхиальной астме. Это достигается путем снижения гиперреактивности дыхательных путей, воспалительной реакции и ремоделирования. Также отмечено снижение накопления эозинофилов и Т-клеток в легочной ткани [113].

Также Daniella B. R. Insuela и соавторы обнаружили, что глюкагон предотвращал вызванную гиперреактивность дыхательных путей после воздействия метахолина в дозах 10 и 100 мкг/кг, что, подтверждает бронхорасширяющее действие глюкагона у пациентов с астмой БА. Более того, глюкагон ингибировал сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, вызванное холинергической стимуляцией *in vitro* и *in vivo*, с помощью механизма, включающего выработку оксида азота и простагландина E2. Также было показано, что глюкагон ингибирует накопление эозинофилов, в бронхоальвеолярной жидкости и в легких, не изменяя инфильтрацию мононуклеарных клеток. Глюкагон снижал уровень как ИЛ-13, так и ФНО- α в легких мышей, что также способствовало ингибирующему эффекту глюкагона на гиперреактивность дыхательных путей [113]. Параллельно с ингибированием инфильтрации эозинофилов глюкагон снижал уровни эотаксина-1, эотаксина-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 в легких мышей. Снижение уровней большинства из этих провоспалительных медиаторов может объяснить причину, по которой глюкагон ингибировал накопление эозинофилов, поскольку эотаксин-1 и эотаксин-2 являются хемоаттрактантами для эозинофилов [113]. Также показано, что глюкагон предотвращает субэпителиальный фиброз у мышей, поскольку установлено, что простагландин E2 снижает пролиферацию, выработку коллагена и дифференцировку легочных фибробластов [113].

Таким образом доказано, что глюкагон может быть полезен для лечения бронхоспазма при бронхиальной астме. Глюкагон может предотвращать гиперреактивность дыхательных путей, воспаление легких и ремоделирование

дыхательных путей на мышинной модели бронхиальной астмы, что свидетельствуют о том, что глюкагон корректирует важнейшие признаки бронхиальной астмы, по механизму, вероятно, связанному с ингибированием накопления эозинофилов и пролиферации и функционирования клеток CD4+. И безусловно требуется дальнейшее изучение глюкагона как дополнительного варианта терапии бронхиальной астмы.

Дебаты об относительной роли гормонов в регуляции метаболических нарушений, связанных с сахарным диабетом, длятся десятилетия. В 1921 году открытие инсулина считалось одним из величайших прорывов в истории медицины. Это привело к установлению инсулиноцентрической точки зрения, которая предполагает, что все метаболические нарушения, связанные с сахарным диабетом, непосредственно вызваны недостатком секреции инсулина [181]. Глюкагон еще не был хорошо исследован, и соответственно, не был связан с этими метаболическими нарушениями. Инсулиноцентрическая теория была принята более полувека назад, пока Unger и соавторы не предложил теорию бигормонов на конференции в 1975 году [229]. Согласно этой теории бигормональной регуляции, сахарный диабет возникает в результате аномальной секреции как инсулина, так и глюкагона. Некоторые метаболические нарушения, связанные с сахарным диабетом, непосредственно вызваны дефицитом инсулина, такие как повышенный липолиз, усиленный протеолиз и снижение утилизации глюкозы. Другие, такие как снижение синтеза гликогена, повышенный кетогенез, повышенный гликогенолиз в печени и глюконеогенез, являются прямыми эффектами избытка глюкагона [228]. Глюкагон обладает глюкогенной, кетогенной и глюконеогенной функциями и опосредует тяжелую эндогенную гипергликемию и гиперкетонемию при состоянии дефицита инсулина. Таким образом, он является прямой причиной существенного повышения уровней глюкозы и кетонов при тяжелых проявлениях сахарного диабета [167]. У пациентов с сахарным диабетом с относительно стабильным уровнем инсулина повышение уровня глюкагона вызывает гипергликемию и глюкозурию [114]. Подавление глюкагона

является эффективным дополнением к обычной антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом. У здоровых людей высокий уровень глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина β -клетками, а секреция глюкагона подавляется. Низкий уровень глюкозы в крови подавляет секрецию инсулина β -клетками, а секреция глюкагона стимулируется. Тем не менее, гиперглюкагонемия присутствует у пациентов с сахарным диабетом, включая как 1, так и 2 тип. Не обнаружено существенной разницы в уровне глюкагона в плазме крови между СД1 и СД2 [189].

Проводимое исследование генома выявило различные локусы, ассоциированные с СД2, включая локус на хромосоме 17q24-25 и локус GCGR на хромосоме 17q25 [119]. Рецептор глюкагона (GCGR) опосредует гомеостаз глюкозы путем связывания с глюкагоном и может способствовать патогенезу СД2 и развитию дисфункции β -клеток, что приводит к недостаточному инсулиновому ответу у некоторых пациентов с СД2. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние резистентности печени к глюкагону на метаболические нарушения и ее связь с возникновением сахарного диабета. Хроническая гипергликемия увеличивает экспрессию белка GCGR в печени и снижает последующую передачу сигналов глюкагона, что приводит к резистентности печени к глюкагону [119]. GCGR рассматривается как ген-кандидат для патогенеза СД2, и были обнаружены мутации GCGR с аналогичной частотой, связанные с СД2. Полиморфизмы в гене GCGR ассоциированы с СД2 у европеоидов. Вариант Gly40Ser GCGR вызывает переход от глицина к серину. Во французской и сардинской семейных группах исследования с СД2 у 5% и 8% случайно отобранных пациентов с сахарным диабетом, соответственно, были обнаружены мутации Gly40Ser. Эти проценты существенно выше, чем частоты любых других мутаций генов-кандидатов, о которых сообщалось ранее [45]. Существует предположение, что мутация Gly40Ser в GCGR может приводить к нарушению функционирования островковых β -клеток и может предрасполагать носителей к сахарному диабету, возможно, путем нарушения передачи сигналов, опосредованных глюкагоном, и снижения чувствительности

тканей-мишеней к глюкагону [220]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что вклад GCGR в развитие сахарного диабета может варьироваться, и мутации в этом гене играют лишь небольшую роль в определении восприимчивости индивидуума к сахарному диабету и наблюдаемой генетической гетерогенности сахарного диабета. Учитывая гетерогенность заболевания, важность GCGR для предрасположенности к сахарному диабету может варьироваться в зависимости от этнической принадлежности из-за различий в генетических факторах и факторах окружающей среды. GCGR является полиморфным геном. Отсутствие полиморфизма GCGR (Gly40Ser) в одном участке не исключает мутаций, связанных с восприимчивостью к сахарному диабету [198].

Исходя из вышеуказанного глюкагон и его специфический рецептор играют существенную роль в патогенезе сахарного диабета. Необходимы дальнейшие исследования для изучения взаимосвязи между вариантами GCGR и сахарным диабетом. Эта область исследований является весьма перспективной. Дальнейшие исследования глюкагона и сигнальных путей GCGR обеспечат основу для разработки новых стратегий профилактики и лечения сахарного диабета.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

В период с ноября 2021 по июнь 2024 года на кафедре госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России проводилось данное исследование, в ходе которого строго соблюдались международные этические нормы в области клинических исследований, включая Хельсинскую декларацию Всемирной Медицинской Ассоциации и Национальный стандарт Российской Федерации "Надлежащая клиническая практика – Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379-2005". Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол №117 от 10.11.21).

Для проведения сравнительного анализа в исследовании были задействованы 240 пациентов, которые находились на стационарном лечении в отделениях пульмонологии и эндокринологии ГУЗ "Краевая клиническая больница" г. Читы. Пациенты были разделены на три группы, по 80 человек в каждой. Все участники исследования представляли европеоидную расу и проживали постоянно в городе Чите и Забайкальском крае.

Критерии включения в исследование:

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании
- возраст пациентов в диапазоне от 40 до 60 лет, со стажем заболевания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа более 5 лет
- диагноз «Бронхиальная астма», установленный пульмонологом согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2021 год)
- диагноз «Сахарный диабет 2 типа», установленный эндокринологом в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2021 год)

- пациенты европеоидной расы, постоянно проживающие на территории Забайкальского края.

Критерии исключения из исследования:

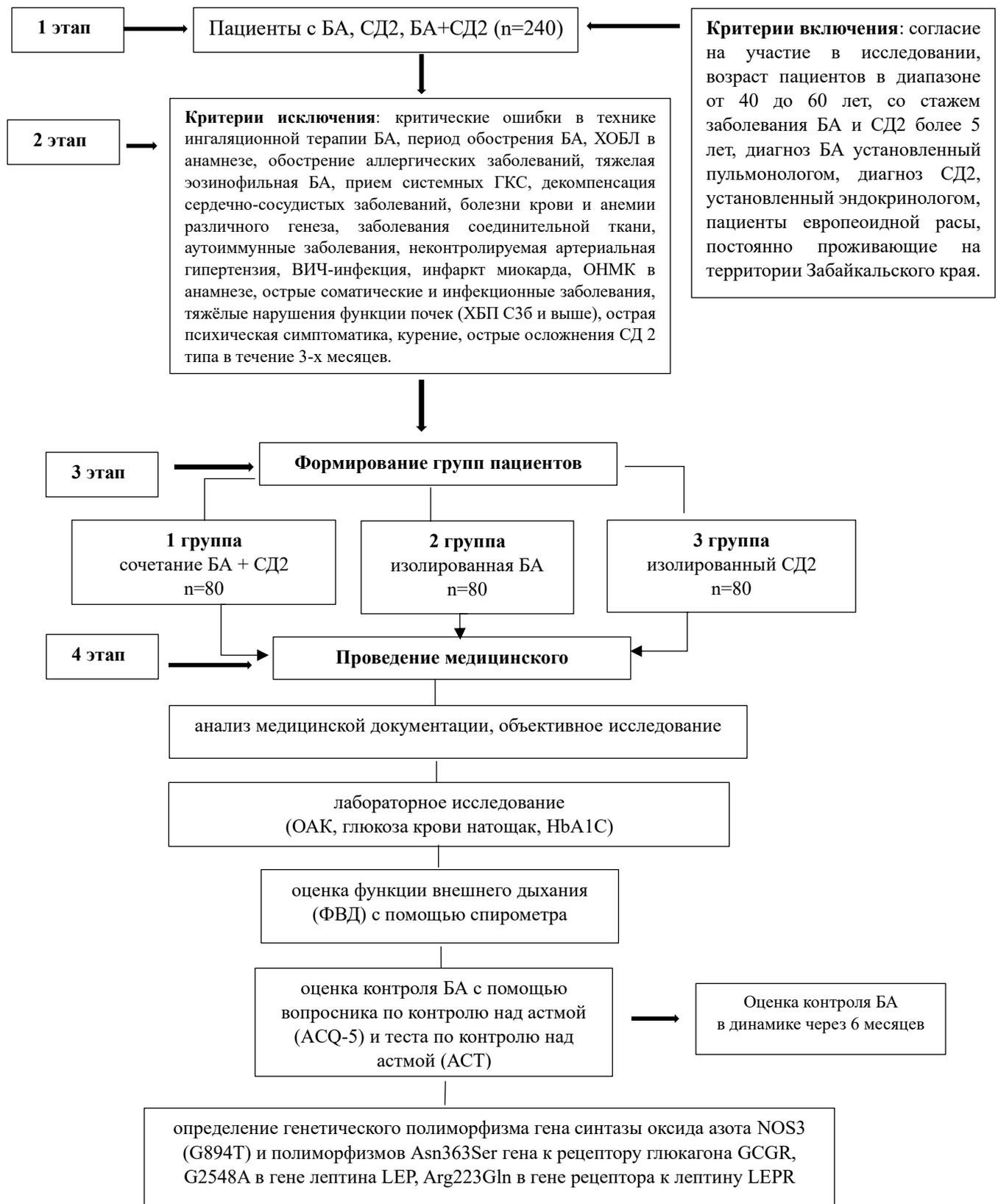
- критические ошибки в технике ингаляционной терапии БА
- период обострения бронхиальной астмы
- хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе
- обострение аллергических заболеваний
- тяжелая эозинофильная БА
- прием системных глюкокортикостероидов
- декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний
- болезни крови и анемии различного генеза
- заболевания соединительной ткани, аутоиммунные заболевания
- неконтролируемая артериальная гипертензия
- ВИЧ-инфекция
- инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе
- острые соматические и инфекционные заболевания
- тяжёлые нарушения функции почек в анамнезе (ХБП С3б и выше)
- острая психическая симптоматика в анамнезе
- курение
- острые осложнения СД 2 типа (диабетический кетоацидоз, гипергликемическое гиперосмолярное состояние, лактатацидоз, гипогликемическая кома), в течение 3-х месяцев до исследования
- тяжёлые нарушения функции печени в анамнезе
- злокачественные новообразования
- алкоголизм, наркотическая зависимость
- беременность и период лактации

- отказ пациента от участия в исследовании

Проведение исследования включало в себя отбор пациентов на основе критериев включения и исключения, после чего проводилась оценка клинических данных, лабораторных показателей, инструментальное и генетическое исследование. Для проведения сравнительного анализа пациентов, включенных в исследование, было осуществлено разделение их на три группы, в каждой из которых присутствовало по 80 человек. Первая группа — это пациенты, имеющие сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Вторая группа, включающая пациентов с изолированной бронхиальной астмой, третья группа представлена пациентами с изолированным сахарным диабетом 2 типа. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1. Проведено детальное медицинское исследование каждого пациента, включающее сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, с анализом медицинской документации, объективное исследование с использованием методов пальпации, перкуссии и аускультации, измерение ЧСС и АД, определение ИМТ, лабораторное исследование, которое включало общий анализ крови, определение глюкозы крови и гликированного гемоглобина, также проводилась оценка контроля БА с помощью вопросника по контролю над астмой (ACQ-5) [91] и теста по контролю над астмой (ACT) [68] у пациентов с БА.

Чтобы оценить контроль пациента над бронхиальной астмой, применялись методики, основанные на анкетах ACT и вопросник ACQ-5. Используя анкету ACT, уровень выраженности симптомов бронхиальной астмы фиксировался самими пациентами в течение месяца. Результаты, показывающие меньше 20 баллов, указывали на неконтролируемую бронхиальную астму, результаты между 20 и 24 баллами говорили о частично контролируемой БА, в то время как достижение 25 баллов свидетельствовало о полностью контролируемой БА. В отличие от анкеты ACT, вопросник ACQ-5 помог оценивать, как пациенты справляются с бронхиальной астмой за предшествующую неделю, при этом показатель меньше 0,5 баллов говорил

о хорошем контроле БА, показатели от 0,75 до 1,5 баллов указывали на частичный контроль БА, а результаты выше 1,5 балла отражали полное отсутствие контроля над болезнью или неконтролируемую БА [35].



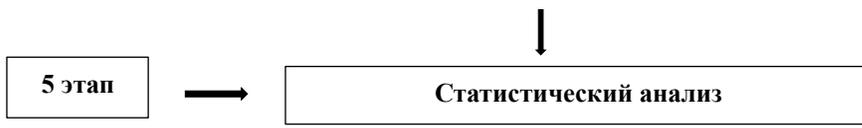


Рисунок 1. Дизайн исследования

Оценка контроля БА также определялась у части пациентов в динамике через 6 месяцев. Проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометра и определение генетического полиморфизма гена синтазы оксида азота NOS3 (G894T) и полиморфизмов Asn363Ser гена к рецептору глюкагона GCGR, G2548A в гене лептина LEP, Arg223Gln в гене рецептора к лептину LEPR.

2.2 Исследование функции внешнего дыхания

Для исследования функции внешнего дыхания использовался спирометр SpiroLab I New фирмы MIR (Италия) с оценкой должных величин и автоматической интерпретацией результатов. Процедура спирометрии осуществлялась согласно клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии Российского респираторного общества [38]. В ходе исследования измерялись исходные ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₇₅, МОС₅₀ и МОС₂₅.

Перед началом работы проводилась калибровка спирометра. Процедура измерения ФВД проводилась в определенные временные рамки: участникам исследования было важно исключить употребление алкоголя минимум за 4 часа до начала, а также избегать значительных физических усилий за полчаса до процедуры. Существовали также специфические требования к питанию и употреблению напитков: для правильного проведения измерений необходимо было избежать употребления кофе, чая и калорийной пищи за два часа до процедуры. Спирометрия производилась утром, и требовала 20-минутного сидячего отдыха перед началом. Также необходимо было прекратить прием короткодействующих бронхолитиков за 6 часов до процедуры и длительнодействующих бронхолитиков – не менее чем за 12 часов до измерений. Чтобы измерить ЖЕЛ, пациентам вначале рекомендовали

выполнить глубокий вдох до предела возможностей, после чего следовало расслабленно и полностью выдохнуть через мундштук спирометра. Исследование ФЖЕЛ и других параметров требовало от пациентов сначала совершить спокойный выдох, затем набрать воздуха насколько это возможно и немедленно, без задержки, выдохнуть его с максимальной силой. Для гарантии точности и повторяемости результатов, испытуемые проводили по меньшей мере три таких дыхательных маневра. Критерием для достоверности результатов было условие, что различие между двумя самыми высокими показателями ФЖЕЛ и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) не должно превышать 150 мл. Методика оценки результативности включала сопоставление полученных данных с соответствующими нормативными показателями, учитывая индивидуальные особенности пациента, такие как раса, пол, рост и возраст, выраженные в процентном отношении.

2.3 Исследование полиморфизмов генов

В ходе исследования, охватывающего 240 пациентов, осуществлялся анализ на полиморфизм четырех генов: G894T гена синтазы оксида азота NOS3, Asn363Ser гена к рецептору глюкагона GCGR, G2548A в гене лептина LEP, Arg223Gln в гене рецептора к лептину LEPR, используя метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение полиморфизмов проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

На первом этапе процесса проводилось извлечение ДН из венозной крови, содержащей лейкоциты. Это делалось с применением специализированного реагента «ДНК-экспресс-кровь» от НПФ «Литех» (Москва) со строгим соблюдением инструкции производителя. Затем проводилась амплификация ДНК и анализ в реальном времени для получения результатов. Изначально, кровь подвергали центрифугированию на скорости 14000 оборотов в минуту в течение трех минут. Затем, с помощью пипетки, из пробирки удаляли плазму, а остаток, содержащий

форменные элементы крови, подвергали заморозке на один час при температуре минус 20 градусов Цельсия. После этого процесса замороженные пробирки оставляли для размораживания при нормальной комнатной температуре. Следующим этапом было добавление реактива «ДНК-экспресс-кровь» в количестве, соответствующем объему оставшихся в пробирке форменных элементов и плазмы. Для тщательного смешивания содержимого пробирок их перемешивали в микроцентрифуге в течение 10 секунд, после чего осуществляли процесс осаждения. Для анализа ДНК проведена серия действий, начиная с размещения образцов в термостате, который был заранее подогрет до 980С, где образцы находились 15 минут. После охлаждения до примерно 700С, образцы подвергли центрифугированию на скорости 14000 оборотов в минуту в течение трех минут при комнатной температуре. Следующим шагом было использование полученного супернатанта как образца для исследования. В процессе ПЦР-амплификации, для которой требовалась детекция в режиме реального времени, применялись реагенты от НПФ «Литех», для изучения определенных полиморфизмов. Исходя из комплекта, были подготовлены две различные рабочие смеси реагентов.

В дальнейшем две разные пробирки были подготовлены для каждого образца, одна содержала аллель типа 1, а другая - аллель типа 2. В каждую из них добавили 20 микролитров специального раствора, предназначенного для амплификации, и 5 микролитров из изучаемого образца после его подготовки. Для проведения проверки на ошибки было решено добавить контрольный образец в обе смеси перед реакцией. Затем пробирки были подвергнуты кратковременной центрифугации при обычной комнатной температуре с использованием микроцентрифуги. Для анализа результатов использовался амплификатор «ДТ-96» (Москва), в который помещали пробирки. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором автоматически в каждом цикле амплификации. Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов представлена в таблице 1.

Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

| Ген | Белок | Полиморфный локус | Номер rs | Генотипы | Источник |
|------|-------------------------------------|-------------------|-----------|------------|----------|
| NOS3 | Эндотелиальная синтаза оксида азота | G894T | rs1799983 | GG, GT, TT | [84] |
| LEP | Лептин | G2548A | rs7799039 | AG, AA, GG | [210] |
| LEPR | Рецептор лептина | Arg223Gln | rs1137101 | AG, AA, GG | [109] |
| GCGR | Рецептор глюкагона | Asn363Ser | rs202306 | AS, AA, SS | [156] |

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Для статистической обработки информации, полученной в ходе исследования, была использована программа SPSS Statistics 21.0. Описание выборки проводилось с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q25 и Q75). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для анализа данных использовались непараметрические методы статистики, при выявлении различий проводилось попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерия χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера.

Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора применялся показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Сравнение трёх и более несвязанных между собой групп по количественному признаку выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в случае нормально распределённых признаков и критерия Краскела-Уоллиса для признаков, имеющих распределение отличное от нормального. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга, для сравнения частот генотипов и аллелей в группах исследования использовали критерий χ^2 . При попарном сравнении частот аллелей и генотипов

применяли χ^2 , при необходимости с поправкой Йейтса, а также двусторонний критерий Фишера. В случае выявления различий по частотам генотипов и аллелей изучаемых генов, для оценки ассоциаций, проводили вычисление отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Модель прогнозирования развития вероятности неконтролируемого течения БА у коморбидных пациентов с СД 2 типа была составлена с использованием метода бинарной логистической регрессии и корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки точности прогноза рассчитывалась чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата. Качество модели также было оценено с помощью ROC-анализа и определения значения площади под ROC-кривой (AUC), при условии, что значения площади под ROC-кривой более 0,60 являются диагностически значимым.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика исследуемых групп

В возрасте от 46 до 60 лет приняли участие 240 пациентов, в том числе 119 мужчин (49%) и 121 женщина (51%). Медиана возраста пациентов составила 51 [47; 58] год. Графическое представление возрастной структуры пациентов представлено на рисунке 2. В первой группе, объединяющей пациентов с сочетанием БА и СД2, было 80 человек, в том числе 41 мужчина (51%) и 39 женщин (49%). Медиана возраста в этой группе составила 50 [47; 56] лет, а индекс массы тела (ИМТ) - 29,54 кг/м² [25,41; 32,16]. Во второй группе, включающей пациентов с изолированной БА, также было 80 человек, в том числе 38 мужчин (48%) и 42 женщины (52%). Медиана возраста в этой группе составила 52 [48; 59] года. ИМТ составил 28,44 кг/м² [24,12; 31,73]. В третью группу, включающую пациентов с изолированным СД2, также вошли 80 человек, среди которых было 40 мужчин (50%) и 40 женщин (50%). Медиана возраста в этой группе составила 53 [47; 59] года. ИМТ составил 29,92 кг/м² [26,73; 33,72]. Возрастная структура данных групп показана на рисунке 3. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

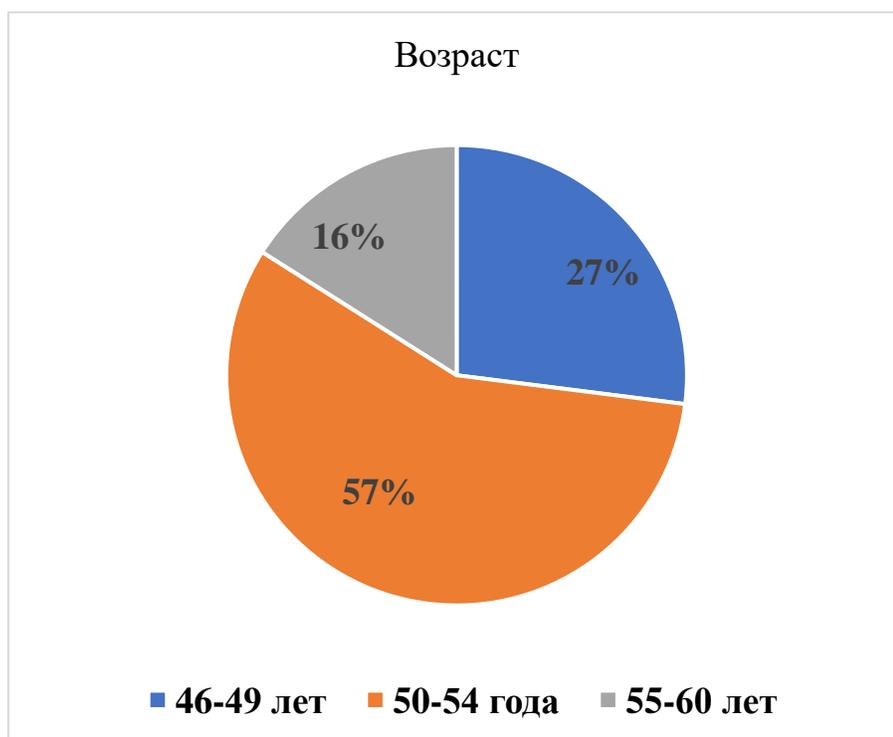


Рисунок 2 - Возрастная структура исследуемых пациентов

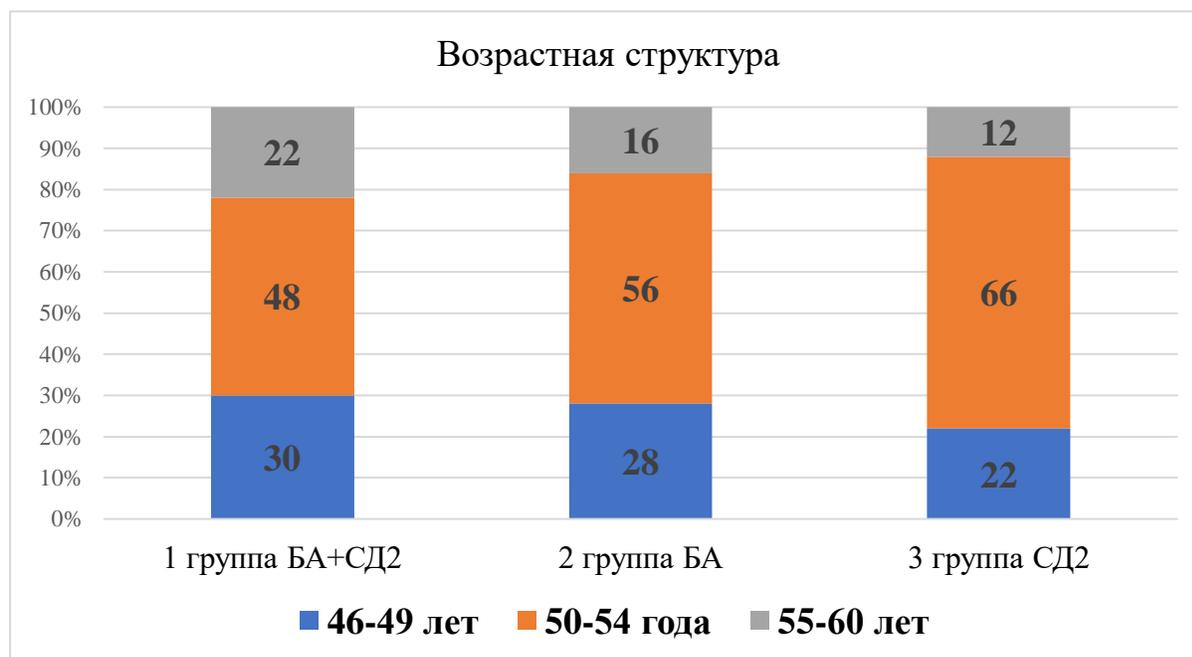


Рисунок 3 - Возрастная структура исследуемых групп в процентах, $p=0,02$.

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

| Параметр | 1 группа – сочетание БА + СД2 (n=80) | 2 группа – изолированная БА (n=80) | 3 группа – изолированный СД2 (n=80) | р |
|--|--|--|---|---------------------------------------|
| Количество мужчин | 41 (51%) | 38 (48%) | 40 (50%) | 0,1 |
| Количество женщин | 39 (49%) | 42 (52%) | 40 (50%) | 0,1 |
| Возраст, лет | 50 [47; 56] | 52 [48; 59] | 53 [47; 59] | 0,3 |
| ИМТ, кг/м ² | 29,54 [25,41; 32,16] | 28,44 [24,12; 31,73] | 29,92 [26,73; 33,72] | 0,2 |
| Степень тяжести БА | | | | |
| Средней степени | 31 (39%) | 48 (60%) | - | $\chi^2 = 7,12$ $p^{1-2} = 0,0031$ |
| Тяжелой степени | 49 (61%) | 32 (40%) | - | $\chi^2 = 8,04$ $p^{1-2} = 0,028$ |
| Количество эозинофилов в периферической крови, кл/мкл | 78,5 [60,4; 110,2] | 86,2 [79,5; 100,6] | - | 0,2 |

Примечание: n - количество обследованных; р - уровень значимости различий между тремя группами; p^{1-2} - уровень значимости различий между 1 и 2 группой; тест χ^2 .

Среди пациентов 1 и 2 групп с бронхиальной астмой в основном преобладал аллергический фенотип бронхиальной астмы -75% и 83% соответственно. На рисунке 4 представлена классификация больных по фенотипу бронхиальной астмы в различных группах.

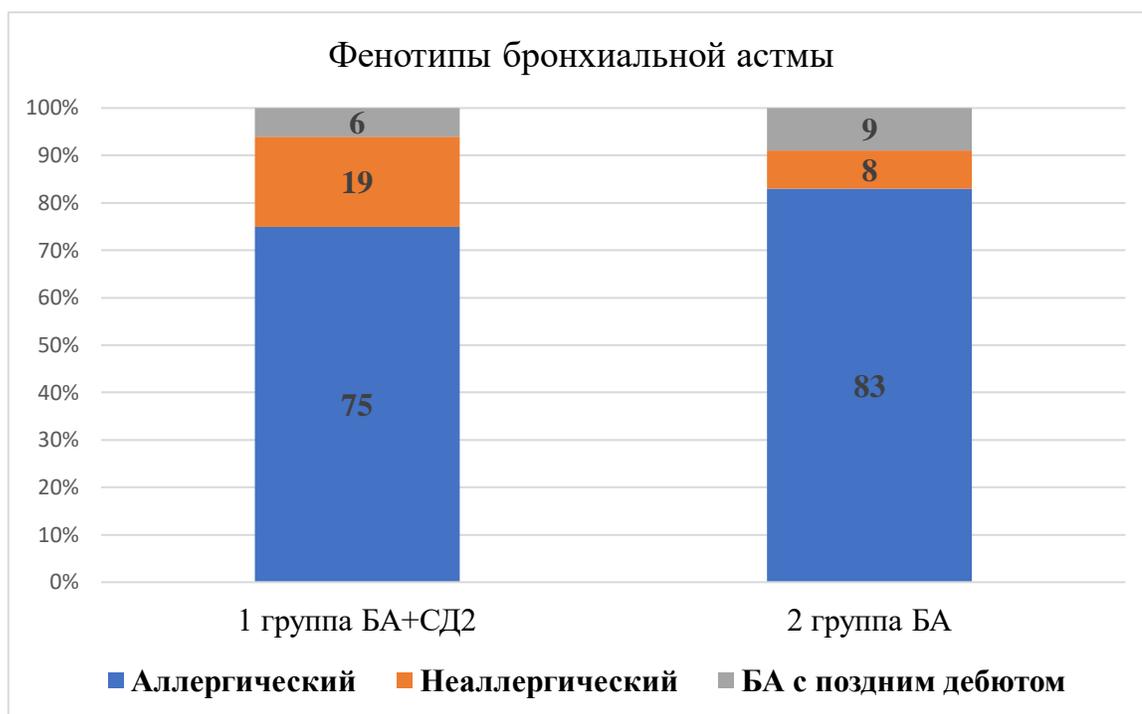


Рисунок 4 -Распределение пациентов с БА в группах по фенотипу БА в процентах, $p=0,01$.

При анализе тяжести течения бронхиальной астмы в исследуемых группах выявлено более тяжелое течение бронхиальной астмы у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, исходя из нужного для контроля симптомов и обострений объема терапии бронхиальной астмы, что характеризуется выявленным различием между степенями базисной терапии бронхиальной астмы [21]. В первой группе пациентов тяжёлое течение было у 49 человек (61%), а течение средней тяжести у 31 человек (39%), а во второй группе больных с изолированной БА отмечалось тяжёлое течение у 32 человек (40%), а течение средней тяжести заболевания определялось у 48 человек (60%). 3 степень базисной терапии превалирует в группе больных с изолированной бронхиальной астмой, 4 степень преобладает у больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы (таблица 3).

Таблица 3

Ранжирование пациентов в группах сравнения по степеням базисной терапии

бронхиальной астмы

| Степень базисной терапии бронхиальной астмы | Исследуемые группы | | χ^2 ; p |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 2 группа - изолированная БА (n=80) | |
| Степень 3 | 39% | 60% | 7,12 p=0,0031 |
| Степень 4 | 61% | 40% | 8,04 p=0,028 |

Примечание: n - количество обследованных; p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

Группа изолированной БА и группа с сочетанием БА и сахарного диабета 2 типа не отличались по используемой ингаляционной базисной терапии БА в зависимости от вида терапии и дозировки (таблица 4).

Таблица 4

Базисная ингаляционная терапия бронхиальной астмы в исследуемых группах

| Степень базисной ингаляционной терапии бронхиальной астмы | Применяемая базисная ингаляционная терапия бронхиальной астмы | Исследуемые группы | | χ^2 ; p |
|---|---|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 2 группа - изолированная БА (n=80) | |
| Степень 3 | Низкие дозы иГКС + ДДБА | 16% | 29% | 1,84 p = 0,40 |
| | Средние дозы иГКС | 10% | 24% | 2,14 p = 0,231 |
| | Высокие дозы иГКС | 7% | 18% | 1,67 p = 0,011 |
| Степень 4 | Средние дозы иГКС + ДДБА | 19% | 10% | 3,61 p = 0,68 |
| | Высокие дозы иГКС + ДДБА | 48% | 19% | 3,72 p = 0,431 |

Примечание: иГКС-ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА-длительно действующие β_2 -агонисты, n - количество обследованных; p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

Группа изолированного сахарного диабета 2 типа и группа с сочетанием БА и сахарного диабета 2 типа также не отличались по используемой пероральной сахароснижающей терапии в зависимости от группы препаратов (таблица 5).

Таблица 5

Характеристика медикаментозной сахароснижающей терапии в исследуемых группах с СД2

| Группа препаратов | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 3 группа - изолированный СД2 (n=80) | p |
|--|---|--|----------|
| Производные сульфанилмочевины | 4 (5%) | 2 (2%) | p = 0,3 |
| Бигуаниды | 38 (47%) | 31 (39%) | p = 0,48 |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа | 19 (24%) | 29 (36%) | p = 0,12 |
| Комбинированные препараты | 19 (24%) | 18 (23%) | p = 0,1 |

Примечание: n - количество обследованных; p - уровень значимости различий между группами.

При изучении характеристик углеводного обмена было определено различие между уровнями глюкозы венозной крови натощак, а именно высокий уровень глюкозы крови натощак на 3,6 ммоль/литр у пациентов в сочетании с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, однако не выявлены различия в группах при определении уровня гликированного гемоглобина (таблица 6).

Таблица 6

Значения показателей углеводного обмена в группах сравнения (Me (Q1-Q3))

| Показатель | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 3 группа - изолированный СД2 (n=80) | p |
|------------|--|--|---|
| | | | |

| | | | |
|--|------------------|----------------|-----------|
| Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л | 11,1 [8,9; 14,3] | 7,5 [7,0; 9,4] | p = 0,021 |
| HbA1C, %* | 7,8 [6,9; 8,1] | 7,3 [6,4; 8,4] | p = 0,363 |

Примечание: * HbA1C-гликированный гемоглобин, n - количество обследованных; p - уровень значимости различий между группами

При анализе контроля бронхиальной астмы в исследуемых группах с помощью вопросника по контролю над астмой (АСQ-5) и теста по контролю над астмой (АСТ) определено что у пациентов с сочетанием БА и СД2 контроль бронхиальной астмы хуже на 3,3 балла по вопроснику АСQ-5 и 9 баллов по тесту АСТ чем в группе у пациентов с изолированной бронхиальной астмой (таблица 7).

Таблица 7

Оценка контроля бронхиальной астмы в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Оценка контроля БА в баллах | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 2 группа - изолированная БА (n=80) | p |
|-----------------------------|--|---|---------|
| Вопросник АСQ-5*, балл | 4,2 [2,9; 5,3] | 0,9 [0,4; 1,5] | p=0,034 |
| Тест АСТ**, балл | 14 [12; 18] | 23 [19; 25] | p=0,009 |

Примечание: * вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire (АСQ-5), ** тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (АСТ), n - количество обследованных; p - уровень значимости различий между группами

Сравнивая исходные показатели в виде процента от должных значений исследования функции внешнего дыхания между группами получены следующие результаты, представленные в таблице 8.

Таблица 8

Параметры исходных показателей функции внешнего дыхания в группах

(Me (Q1-Q3))

| Исходные показатели функции внешнего дыхания, % от должных значений | 1 группа – сочетание БА и СД2 (n=80) | 2 группа – изолированная БА (n=80) | p |
|--|---|---|-----------|
| ФЖЕЛ, % | 78 [74; 95] | 82 [78; 93] | p = 0,121 |
| ОФВ1, % | 52 [49; 64] | 79 [75; 85] | p=0,047 |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % | 80 [73; 86] | 84 [75; 87] | p = 0,235 |
| МОС25, % | 74 [67; 97] | 83 [72; 94] | p = 0,27 |
| МОС50, % | 47 [38; 56] | 72 [61; 85] | p=0,022 |
| МОС75, % | 63 [51; 81] | 87 [59; 91] | p=0,014 |

Примечание: ФЖЕЛ-форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ1-объём форсированного выдоха за первую секунду, МОС25, МОС50 и МОС75 – максимальные объёмные скорости выдоха 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ, n - количество обследованных; p - уровень значимости различий между группами

У больных с сочетанием БА и СД2 по сравнению с группой сравнения отмечаются низкие параметры показателя ОФВ1 на 27%, что свидетельствует о более выраженной бронхообструкции у данных пациентов. Также у пациентов с сочетанием БА и СД2 выявлены пониженные значения МОС75, МОС50, на 24% и 25% соответственно, что отображает нарушение проходимости на уровне средних и крупных бронхов. Не выявлено воздействия наличия сочетания БА и СД2 на остальные параметры показателей функции внешнего дыхания.

В дальнейшем через 6 месяцев у части пациентов проведена повторная оценка контроля бронхиальной астмы в исследуемых группах с помощью вопросника по контролю над астмой (АСQ-5) и теста по контролю над астмой (АСТ), где определено что у пациентов с сочетанием БА и СД2 по прежнему контроль бронхиальной астмы был хуже на 2,8 балла по вопроснику АСQ-5 и 6 баллов по тесту АСТ чем в группе у пациентов с изолированной бронхиальной астмой (таблица 9).

Оценка контроля бронхиальной астмы в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Оценка контроля БА в баллах | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=60) | 2 группа - изолированная БА (n=60) | p |
|--------------------------------|--|---|---------|
| Вопросник ACQ-5*, балл | 3,6 [2,6; 5,1] | 0,8 [0,5; 1,5] | p=0,002 |
| Тест АСТ**, балл | 17 [13; 20] | 23 [17; 25] | p=0,001 |

Примечание: * вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), ** тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (АСТ), n - количество обследованных; p - уровень значимости различий между группами

Таким образом сочетанное течение бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа выражается более тяжелым течением бронхиальной астмы и недостижением целевого значения глюкозы крови натощак. У пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа выявлены пониженные параметры функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами с изолированной бронхиальной астмой. Пациенты с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа хуже достигают контроля бронхиальной астмы в том числе и при динамическом наблюдении.

3.2 Ассоциация полиморфизма G894T гена синтазы оксида азота NOS3 с клиничко-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Проведено генотипирование однонуклеотидного полиморфного варианта гена NOS3 894G/T. У пациентов из всех групп было обнаружено соответствие ожидаемому распределению частот генотипов изученного полиморфного варианта гена NOS3 894G/T с учетом равновесия Харди-Вайнберга [22]. Проводилось сравнение частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами, для выявления статистически

значимых различий. При обнаружении таких различий определялась сила выявленной связи путем определения отношения шансов.

Согласно данным исследования, геномная информация о полиморфизме NOS3 894G/T показала следующие результаты: GT-генотип был обнаружен у 87 человек (36%), GG-генотип у 111 человек (46%) и TT-генотип у 42 человек (18%). Аллель G составила 64% (n=309), в то время как аллель T – 36% (n=171). Эти данные указывают на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,04$, $p = 0,031$). Структурированное распределение генетической информации по группам представлено в таблице 10.

Таблица 10

Распространённость генотипов и аллелей полиморфизма NOS3 894G/T
в исследуемых группах

| Генотип / Аллель | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 2 группа - изолированная БА (n=80) | 3 группа - изолированный СД2 (n=80) | χ^2 ; p |
|---|---|---|--|--------------------------------|
| GG | 52 (65%) | 31 (39%) | 28 (35%) | $\chi^2 = 3,05$ $p = 0,016$ |
| GT | 23 (29%) | 30 (37%) | 34 (43%) | |
| TT | 5 (6%) | 19 (24%) | 18 (22%) | |
| G | 127 (80%) | 92 (58%) | 70 (44%) | $\chi^2 = 4,12$ $p = 0,23$ |
| T | 33 (20%) | 68 (42%) | 90 (56%) | |
| Соответствие равновесию Харди- Вайнберга | $\chi^2 = 2,13$ $p = 0,014$ | $\chi^2 = 1,21$ $p = 0,035$ | $\chi^2 = 3,014$ $p = 0,13$ | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

Данные показывают, что разные группы пациентов в исследовании имеют различия по распределению аллелей и генотипов. Увеличение частоты встречаемости G-аллеля было обнаружено при сравнении группы, в которой

сочетаются БА и СД2, с группами, где присутствуют только БА или только СД2 ($\chi^2 = 2,12$, $p = 0,014$). Анализ частот распределения показал, что наличие G-аллеля полиморфизма NOS3 894G/T увеличивает частоту встречаемости мультиморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 1,3 раза по сравнению с случаями, когда присутствует только БА или только СД2 (OR = 1,38, 95% CI: 0,98 – 3,55).

Для оценки влияния полиморфизма 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3 на степень тяжести БА пациенты 1 и 2 группы распределены по степеням тяжести бронхиальной астмы (таблица 11).

Таблица 11

Степень тяжести БА в зависимости от генотипа 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3

| Степень тяжести БА | Генотип | | | Аллель | | Соответствие равновесию Харди-Вайнберга |
|--------------------|------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|--------------|---|
| | GG (n=87) | GT (n=42) | TT (n=31) | G (n=216) | T (n=104) | |
| Средней степени | 38 (48%) | 22 (27%) | 20 (25%) | 98 (61%) | 62 (39%) | $\chi^2 = 1,28$ $p = 0,12$ |
| Тяжелой степени | 49 (60%) | 20 (25%) | 11 (15%) | 118 (73%) | 42 (27%) | $\chi^2 = 0,32$ $p = 0,5$ |
| $\chi^2; p$ | $\chi^2 = 1,5$ $p = 0,52$ | | | $\chi^2 = 2,1$ $p = 0,8$ | | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

У пациентов с генотипом GG выявлена тенденция к тяжелому течению бронхиальной астмы, но статистически значимого воздействия полиморфизма гена NOS3 на тяжесть заболевания не обнаружено. В группах 1 и 2 был проведен анализ воздействия полиморфизма 894G/T на функцию внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой, причем пациенты были разделены в зависимости от генотипа, что указано в таблице 12.

Исходные показатели функции внешнего дыхания, % от должных значений у пациентов с БА в зависимости от генотипа 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3 (Me (Q1-Q3))

| Генотип/ Аллель | GG (n=83) | GT (n=53) | TT (n=24) | P ¹ | G | T | P ² |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|----------------|
| ФЖЕЛ, % | 73 [67; 89] | 77 [73; 95] | 80 [67; 90] | 0,82 | 78 [71; 88] | 80 [76; 91] | 0,7 |
| ОФВ1, % | 71 [67; 81] | 88 [77; 90] | 86 [72; 92] | 0,03 | 70 [69; 87] | 85 [73; 90] | 0,015 |
| МОС25, % | 76 [62; 78] | 81 [77; 91] | 76 [71; 85] | 0,2 | 84 [73; 97] | 78 [72; 94] | 0,1 |
| МОС50, % | 74 [60; 92] | 77 [66; 81] | 72 [67; 82] | 0,6 | 63 [58; 80] | 60 [55; 88] | 0,8 |
| МОС75, % | 64 [61; 86] | 61 [57; 98] | 59 [52; 70] | 0,1 | 66 [59; 88] | 71 [67; 79] | 0,3 |

Примечание: p¹- уровень значимости различий между генотипами, p²- уровень значимости различий между аллелями

Влияние генотипа 894G/T на функцию внешнего дыхания оказалось статистически значимым для ОФВ1 (p = 0,03): генотип GG чаще встречался у пациентов с пониженными параметрами показателя ОФВ1, что свидетельствует о более выраженной бронхообструкции для данного генотипа. Также пациенты 1 и 2 группы были отдельно разделены в зависимости от выявленного генотипа и показателя ОФВ1 функции внешнего дыхания (таблица 13).

Таблица 13

Показатели ОФВ1, % от должных значений в зависимости от генотипа 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3 в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------|---|
| | | | |

| | | | |
|----|-------------|-------------|---------|
| GG | 65 [61; 76] | 83 [77; 89] | p=0,018 |
| GT | 75 [61; 80] | 78 [67; 88] | p=0,206 |
| TT | 74 [67; 84] | 72 [69; 82] | p=0,109 |
| G | 66 [61; 76] | 78 [70; 87] | p=0,021 |
| T | 70 [62; 81] | 74 [68; 82] | p=0,654 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Выявлено что G аллель чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Проведен анализ влияния генотипа 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3 на значения показателей углеводного обмена. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблицы 14 и 15).

Таблица 14

Значения показателей глюкозы венозной крови натощак, ммоль/л в зависимости от генотипа 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3 в исследуемых группах (Ме (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа – БА + СД2 (n =80) | 3 группа - СД2 (n =80) | p |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|-----------|
| GG | 10,7 [8,2; 13,2] | 7,4 [6,9; 8,6] | p = 0,015 |
| GT | 7,6 [6,8; 8,1] | 7,3 [6,0; 8,2] | p = 0,28 |
| TT | 6,7 [6,1; 7,9] | 7,1 [6,5; 9,2] | p = 0,3 |
| G | 10,2 [6,9; 14,8] | 7,0 [6,2; 9,1] | p = 0,017 |
| T | 7,2 [6,9; 8,2] | 8,5 [6,4; 9,6] | p = 0,6 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Таблица 15

Значения показателей HbA1C, % в зависимости от генотипа 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3 в исследуемых группах (Ме (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n =80) | 3 группа - СД2 (n =80) | p |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|---------|
| GG | 7,7 [6,2; 8,2] | 7,0 [6,4; 8,2] | p = 0,6 |
| GT | 6,8 [6,0; 8,1] | 7,1 [5,5; 7,8] | p = 0,3 |
| TT | 7,2 [6,4; 7,7] | 7,3 [6,2; 8,2] | p = 0,4 |
| G | 7,8 [6,8; 8,1] | 7,4 [6,1; 8,8] | p = 0,7 |
| T | 7,0 [6,5; 8,2] | 6,9 [6,2; 8,7] | p = 0,1 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, HbA1C-гликированный гемоглобин

При исследовании ассоциации генотипа 894G/T гена NOS3 и показателей углеводного обмена, найдена ассоциация генотипа GG с высоким показателем глюкозы венозной крови натощак (p = 0,015) на 3,3 ммоль/литр в 1 группе, однако при анализе ассоциации генотипов 894G/T гена NOS3 с гликированным гемоглобином статистически значимых ассоциаций не выявлено.

Произведен анализ влияния генотипа 894G/T гена NOS3 на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ. Для этого пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблицы 16 и 17).

Таблица 16

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 в зависимости от генотипа 894G/T гена NOS3 в исследуемых группах (Ме (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|----------|
| GG | 4,3 [2,9; 5,2] | 1,5 [0,4; 1,5] | p = 0,02 |
| GT | 3,7 [2,9; 5,2] | 4,2 [3,3; 2,6] | p = 0,5 |

| | | | |
|----|----------------|----------------|----------|
| ТТ | 5,3 [4,1; 6,0] | 4,9 [3,6; 5,5] | p = 0,67 |
| G | 4,1 [2,1; 5,4] | 1,7 [1,3; 2,5] | p = 0,01 |
| T | 4,7 [3,2; 5,7] | 5,3 [4,1; 5,5] | p = 0,9 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)

Таблица 17

Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ в зависимости от генотипа 894G/T гена NOS3 в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|--------|
| GG | 12 [12; 18] | 22 [16; 25] | p=0,04 |
| GT | 17 [12; 20] | 20 [17; 25] | p=0,1 |
| TT | 16 [18; 19] | 18 [15; 22] | p=0,09 |
| G | 13 [12; 17] | 22 [18; 25] | p=0,01 |
| T | 16 [13; 18] | 18 [12; 24] | p=0,5 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (ACT).

В результате анализа генотипов 894G/T было установлено, что у пациентов с сочетанным течением сахарного диабета типа 2 и бронхиальной астмой наблюдается повышенная частота генотипа GG, который связан с плохим контролем БА у пациентов. Контроль бронхиальной астмы был хуже на 2,8 балла по вопроснику ACQ-5 и 10 баллов по тесту АСТ у данного генотипа.

Таким образом пациенты, которые имеют коморбидное сочетание сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы, демонстрируют более высокую частоту наличия G-аллеля гена NOS3 (894G/T) по сравнению с пациентами, у которых имеется только одно из указанных заболеваний. G-аллель гена NOS3 (894G/T) связан с увеличенной частотой сочетания сахарного диабета 2 типа у пациентов с

бронхиальной астмой. Обнаружена ассоциация G-аллеля в гене NOS3 у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа с недостижением целевого значения глюкозы крови натощак, с более низким параметром функции внешнего дыхания ОФВ1, а также плохим контролем бронхиальной астмы.

3.3 Ассоциация полиморфизма Asn363Ser гена рецептора глюкагона GCGR с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Проведено генотипирование однонуклеотидного полиморфного варианта гена GCGR (Asn363Ser). Исследование полиморфизма гена GCGR Asn363Ser у пациентов показало, что распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Было проведено сравнение частот генотипов и аллелей между группами. При выявлении статистически значимых различий по частоте генотипов или аллелей определялась сила выявленной связи (определение отношения шансов).

Согласно полученным данным геномная информация полиморфизма рецептора глюкагона (Asn363Ser) распределилась следующим образом: AA-генотип–134 человек (56%), AS-генотип – 96 человек (40%), SS-генотип – 10 человек (4%), аллель А– 76% (n=364), аллель S – 24% (n=116), что соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,02$, $p = 0,0043$). Распределение генетической информации по исследуемым группам показано в таблице 18.

Таблица 18

Частота генотипов и аллелей полиморфизма Asn363Ser гена рецептора к глюкагону в исследуемых группах

| Генотип /Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n=80) | 2 группа - БА (n=80) | 3 группа - СД2 (n=80) | χ^2 ; p |
|-----------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
|-----------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|

| | | | | |
|---|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| AA | 52 (65%) | 40 (50%) | 42 (52%) | $\chi^2 = 3,76$ $p = 0,0021$ |
| AS | 22 (28%) | 38 (48%) | 36 (46%) | |
| SS | 6 (7%) | 2 (2%) | 2 (2%) | |
| A | 126 (79%) | 118 (74%) | 120 (75%) | $\chi^2 = 2,88$ $p = 0,019$ |
| S | 34 (21%) | 42 (26%) | 40 (25%) | |
| Соответствие равновесию Харди- Вайнберга | $\chi^2 = 2,12$ $p = 0,0014$ | $\chi^2 = 2,877$ $p = 0,0276$ | $\chi^2 = 3,02$ $p = 0,834$ | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

Исследование показало, что аллели и генотипы в группах сравнения имеют статистически значимые различия в распределении. При сравнении первой коморбидной группы с группами, страдающими лишь от изолированных заболеваний, было выявлено увеличение частоты встречаемости А-аллели в первой группе ($\chi^2 = 2,12$, $p = 0,0014$). Согласно обнаруженным данным о распределении частот, А-аллель полиморфизма Asn363Ser увеличивает частоту сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 0,4 раза по сравнению с случаями изолированной бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа (OR = 0,37, 95% CI: 0,23 – 1,24).

Для оценки влияния полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к глюкагону на степень тяжести БА пациенты распределены на группы по степеням тяжести бронхиальной астмы (таблица 19).

Таблица 19

Степень тяжести БА в зависимости от генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону

| Степень тяжести БА | Генотип | | | Аллель | | Соответствие равновесию Харди- Вайнберга |
|--------------------------|---------------|--------------|-------------|--------|---|---|
| | AA (n=104) | AS (n=49) | SS (n=7) | A | S | |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------|----------|--------|-------------------------------|----------|---------------------------------|
| Средней степени | 53 (33%) | 30 (19%) | 5 (3%) | 136 (85%) | 44 (25%) | $\chi^2 = 0,67$ $p = 0,55$ |
| Тяжелой степени | 51 (32%) | 19 (12%) | 2 (1%) | 121 (67%) | 23 (33%) | $\chi^2 = 0,118$ $p = 0,789$ |
| $\chi^2; p$ | $\chi^2 = 3,52$ $p = 0,678$ | | | $\chi^2 = 1,79$ $p = 0,18$ | | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

Не имеет статистически значимого влияния на тяжесть течения бронхиальной астмы полиморфизм гена рецептора к глюкагону, как было установлено.

Проведен анализ влияния полиморфизма Asn363Ser на функцию внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в 1 и 2 группе, где пациенты были разделены в зависимости от выявленного генотипа (таблица 20).

Таблица 20

Исходные показатели функции внешнего дыхания, % от должных значений у пациентов с БА в зависимости от генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону (Me (Q1-Q3))

| Генотип/ Аллель | AA (n=92) | AS (n=60) | SS (n=8) | p ¹ | A | S | p ² |
|--------------------|--------------|--------------|-------------|----------------|-------------|-------------|----------------|
| ФЖЕЛ, % | 71 [66; 80] | 73 [65; 82] | 75 [67; 88] | 0,1 | 80 [76; 91] | 82 [78; 94] | 0,8 |
| ОФВ1, % | 74 [67; 82] | 80 [71; 89] | 81 [71; 90] | 0,5 | 77 [70; 81] | 79 [71; 86] | 0,1 |
| МОС25, % | 72 [60; 81] | 78 [65; 82] | 75 [69; 88] | 0,1 | 83 [71; 98] | 78 [72; 91] | 0,1 |
| МОС50, % | 74 [61; 88] | 69 [58; 79] | 68 [61; 91] | 0,7 | 62 [57; 78] | 61 [51; 82] | 0,2 |
| МОС75, % | 76 [69; 80] | 77 [59; 92] | 71 [66; 82] | 0,3 | 69 [60; 80] | 70 [63; 78] | 0,5 |

Примечание: p¹- уровень значимости различий между генотипами, p²- уровень значимости различий между аллелями

Влияние генотипа Asn363Ser на функцию внешнего дыхания оказалось статистически не значимым для исследуемых параметров функции внешнего дыхания. Также пациенты 1 и 2 группы были отдельно разделены в зависимости от выявленного генотипа и показателя ОФВ1 функции внешнего дыхания (таблица 21).

Показатели ОФВ1, % от должных значений в зависимости от генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону в исследуемых группах (Ме (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n=80) | 2 группа - БА (n=80) | p |
|----------------|----------------------------------|-------------------------|-------|
| AA | 68 [61; 78] | 71 [68; 91] | p=0,1 |
| AS | 78 [62; 80] | 79 [64; 88] | p=0,2 |
| SS | 74 [63; 81] | 76 [64; 80] | p=0,1 |
| A | 68 [61; 79] | 70 [66; 87] | p=0,5 |
| S | 74 [61; 88] | 77 [69; 89] | p=0,7 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Влияние полиморфизма Asn363Ser на параметр ОФВ1 оказалось статистически не значимым как для исследуемых генотипов, так и для отдельных аллелей. Проведен анализ влияния генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону на значения показателей углеводного обмена. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблицы 22 и 23).

Таблица 22

Значения показателей глюкозы венозной крови натощак, ммоль/л в зависимости от генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону в исследуемых группах (Ме (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа – БА + СД2 (n=80) | 3 группа - СД2 (n=80) | p |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|---------|
| AA | 7,6 [6,4; 10,5] | 7,3 [6,7; 8,1] | p = 0,1 |
| AS | 7,1 [6,4; 8,1] | 7,0 [6,3; 8,5] | p = 0,2 |
| SS | 6,5 [6,1; 7,8] | 6,8 [6,1; 8,2] | p = 0,4 |

| | | | |
|---|-----------------|----------------|---------|
| A | 8,2 [6,1; 10,1] | 7,9 [6,4; 9,6] | p = 0,1 |
| S | 7,8 [6,3; 8,6] | 8,0 [6,9; 9,7] | p = 0,7 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Таблица 23

Значения показателей HbA1C, % в зависимости от генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n=80) | 3 группа - СД2 (n=80) | p |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|---------|
| AA | 7,7 [6,5; 8,2] | 7,5 [6,1; 8,0] | p = 0,4 |
| AS | 6,3 [5,9; 8,4] | 7,0 [5,5; 7,7] | p = 0,1 |
| SS | 7,2 [6,3; 7,9] | 7,4 [6,1; 8,1] | p = 0,4 |
| A | 7,4 [6,6; 8,3] | 7,6 [6,3; 8,1] | p = 0,5 |
| S | 7,1 [6,2; 8,8] | 6,7 [6,1; 8,6] | p = 0,1 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

При исследовании ассоциации генотипов гена GCGR и показателей углеводного обмена статистически значимых ассоциаций не выявлено. Произведен анализ влияния генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ. Для этого пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа. Результаты представлены в таблице 24 и 25.

Таблица 24

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 в зависимости от генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|---|
|----------------|----------------------------------|--------------------------|---|

| | | | |
|----|----------------|----------------|-----------|
| AA | 4,1 [2,8; 5,2] | 3,8 [2,4; 5,5] | p = 0,04 |
| AS | 3,4 [2,7; 5,3] | 3,9 [3,3; 4,6] | p = 0,3 |
| SS | 5,1[4,3; 5,9] | 1,2 [0,5; 3,8] | p = 0,02 |
| A | 4,2 [2,9; 5,7] | 3,9 [3,4; 5,6] | p = 0,1 |
| S | 3,1 [2,4; 4,7] | 1,3 [0,7; 3,9] | p = 0,034 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)

Таблица 25

Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ в зависимости от генотипа Asn363Ser гена рецептора к глюкагону в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|---------|
| AA | 19 [12; 22] | 22 [19; 24] | p=0,8 |
| AS | 17 [14; 20] | 20 [17; 24] | p=0,1 |
| SS | 11 [13; 24] | 18 [14; 22] | p=0,015 |
| A | 18 [12; 18] | 24 [17; 24] | p=0,1 |
| S | 12 [10; 19] | 19 [13; 24] | p=0,03 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (АСТ).

В группе пациентов, с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, было обнаружено, что частота генотипа SS связана с более плохим контролем астмы, чем у других генотипов гена GCGR. У коморбидных пациентов носителей генотипа SS по полиморфизму Asn363Ser гена GCGR, контроль бронхиальной астмы был хуже на 3,9 балла по вопроснику ACQ-5 и 7 баллов по тесту АСТ.

Таким образом пациенты, которые имеют коморбидное сочетание сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы, демонстрируют более высокую частоту наличия А-аллеля гена GCGR (Asn363Ser) по сравнению с пациентами, у которых

имеется только одно из указанных заболеваний. А-аллель гена GCGR (Asn363Ser) связан с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой. Обнаружена ассоциация SS- генотипа гена GCGR у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа с плохим контролем бронхиальной астмы, однако не выявлено влияние полиморфизма Asn363Ser на показатели углеводного обмена и параметры функции внешнего дыхания.

3.4 Ассоциация полиморфизма G2548A гена лептина с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Произведен анализ генотипирования однонуклеотидного полиморфного варианта гена лептина (G2548A). Сравнение частот генотипов и аллелей в группах исследования показало соответствие распределения частот генотипов изученного полиморфного варианта гена LEP G2548A у пациентов ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга [19]. При выявлении статистически значимых различий по частоте генотипов или аллелей определялась сила выявленной связи (определение отношения шансов).

Анализ генетической информации о полиморфизме лептина (G2548A) показал следующие результаты: AA-генотип – 38 человек (16%), GA-генотип – 81 человек (34%), GG-генотип – 121 человек (50%), аллель G – 67% (n=323), аллель A – 33% (n=157). Проведенный анализ показал соответствие данных равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 2,04$, $p = 0,0061$). Подробная информация о распределении генетической информации представлена в таблице 26.

Таблица 26

Распространённость генотипов и аллелей полиморфизма LEP G2548A

в исследуемых группах

| Генотип / Аллель | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 2 группа - изолированная БА (n=80) | 3 группа - изолированный СД2 (n=80) | χ^2 ; p |
|---|---|---|--|------------------------------|
| GG | 58 (73%) | 34 (42%) | 29 (36%) | $\chi^2 = 4,12$ p = 0,037 |
| GA | 13 (16%) | 32 (40%) | 36 (45%) | |
| AA | 9 (11%) | 14 (18%) | 15 (19%) | |
| G | 129 (80%) | 100 (62%) | 94 (58%) | $\chi^2 = 3,16$ p = 0,011 |
| A | 31 (20%) | 60 (38%) | 66 (42%) | |
| Соответствие равновесию Харди- Вайнберга | $\chi^2 = 1,78$ p = 0,019 | $\chi^2 = 1,09$ p = 0,32 | $\chi^2 = 1,01$ p = 0,634 | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

В результате исследования было обнаружено, что аллели и генотипы в группах сравнения имеют статистически значимые различия в распределении. Проведя сравнение между первой группой с коморбидными заболеваниями и группами с отдельными заболеваниями, было выявлено увеличение частоты G-аллеля в первой группе ($\chi^2 = 1,78$, p = 0,0019). Эти результаты указывают на то, что частота сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа увеличивается в 1,9 раза при наличии G-аллеля полиморфизма G2548A по сравнению с случаями изолированной бронхиальной астмы и изолированного сахарного диабета 2 типа (OR = 1,89, 95% CI: 0,86 – 2,11).

Для оценки влияния полиморфизма G2548A гена лептина на степень тяжести БА пациенты 1 и 2 группы распределены по степеням тяжести бронхиальной астмы (таблица 27).

Степень тяжести БА в зависимости от генотипа G2548A гена лептина

| Степень тяжести БА | Генотип | | | Аллель | | Соответствие равновесию Харди-Вайнберга |
|--------------------|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|-------------|---|
| | GG (n=82) | GA (n=40) | AA (n=38) | G | A | |
| Средней степени | 32 (20%) | 21 (13%) | 18 (11%) | 85 (59%) | 57 (41%) | $\chi^2 = 1,16$ p = 0,1 |
| Тяжелой степени | 50 (31%) | 19 (12%) | 20 (13%) | 119 (67%) | 59 (33%) | $\chi^2 = 0,12$ p = 0,1 |
| χ^2 ; p | $\chi^2 = 1,5$ p = 0,7 | | | $\chi^2 = 2,1$ p = 0,8 | | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

Существует определенная тенденция к тяжелому течению бронхиальной астмы у пациентов с генотипом GG, хотя статистически значимого влияния полиморфизма гена лептина на тяжесть заболевания не обнаружено.

Проведен анализ влияния полиморфизма G2548A на функцию внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в 1 и 2 группе, где пациенты были разделены в зависимости от выявленного генотипа (таблица 28).

Таблица 28

Исходные показатели функции внешнего дыхания, % от должных значений у пациентов с БА в зависимости от генотипа G2548A гена лептина (Me (Q1-Q3))

| Генотип/ Аллель | GG (n=92) | GA (n=45) | AA (n=23) | P ¹ | G | A | P ² |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|----------------|
| ФЖЕЛ, % | 73 [68; 86] | 78 [71; 94] | 80 [67; 92] | 0,9 | 78 [72; 91] | 82 [77; 95] | 0,6 |
| ОФВ1, % | 69 [69; 81] | 88 [78; 86] | 86 [72; 92] | 0,041 | 70 [68; 81] | 83 [71; 86] | 0,022 |
| МОС25, % | 77 [62; 86] | 81 [74; 90] | 79 [71; 89] | 0,1 | 88 [71; 91] | 78 [72; 94] | 0,1 |
| МОС50, % | 71 [63; 90] | 62 [57; 81] | 63 [69; 87] | 0,7 | 65 [59; 82] | 61 [51; 82] | 0,7 |
| МОС75, % | 61 [64; 87] | 64 [51; 92] | 52 [52; 72] | 0,321 | 69 [58; 92] | 74 [65; 81] | 0,366 |

Примечание: p^1 - уровень значимости различий между генотипами, p^2 - уровень значимости различий между аллелями

Влияние генотипа G2548A на функцию внешнего дыхания оказалось статистически значимым для ОФВ1 ($p = 0,041$): генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1, что свидетельствует о более выраженной бронхобструкции для данного генотипа. Также пациенты 1 и 2 группы были отдельно разделены в зависимости от выявленного генотипа и показателя ОФВ1 функции внешнего дыхания (таблица 29).

Таблица 29

Показатели ОФВ1, % от должных значений в зависимости от генотипа G2548A гена лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------|
| GG | 67 [61; 75] | 86 [79; 91] | $p=0,012$ |
| GA | 75 [61; 82] | 79 [82; 92] | $p=0,3$ |
| AA | 76 [63; 80] | 73 [68; 81] | $p=0,1$ |
| G | 66 [62; 78] | 79 [74; 91] | $p=0,043$ |
| A | 74 [61; 82] | 75 [67; 82] | $p=0,6$ |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Выявлено что G аллель чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Проведен анализ влияния генотипа G2548A гена лептина на значения показателей углеводного обмена. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблицы 30 и 31).

Таблица 30

Значения показателей глюкозы венозной крови натощак, ммоль/л в зависимости от генотипа G2548A гена лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа – БА + СД2 (n =80) | 3 группа - СД2 (n =80) | p |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|-----------|
| GG | 10,4 [8,8; 14,8] | 7,7 [7,5; 8,5] | p = 0,014 |
| GA | 7,2 [6,7; 8,1] | 7,5 [6,6; 8,1] | p = 0,3 |
| AA | 6,8 [6,5; 8,2] | 7,1 [6,5; 9,0] | p = 0,5 |
| G | 10,9 [6,7; 14,1] | 7,4 [6,2; 9,3] | p= 0,001 |
| A | 7,3 [6,9; 8,8] | 8,6 [6,4; 9,5] | p = 0,6 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Таблица 31

Значения показателей HbA1C, % в зависимости от генотипа G2548A гена лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n =80) | 3 группа - СД2 (n =80) | p |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|---------|
| GG | 7,7 [6,8; 8,6] | 7,6 [6,2; 8,7] | p = 0,4 |
| GA | 6,6 [6,1; 8,0] | 7,2 [5,1; 7,8] | p = 0,2 |
| AA | 7,2 [6,4; 7,9] | 7,3 [6,6; 8,5] | p = 0,4 |
| G | 7,5 [6,7; 8,4] | 7,3 [6,3; 8,6] | p = 0,5 |
| A | 7,3 [6,6; 8,8] | 6,7 [6,2; 8,1] | p = 0,1 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, HbA1C-гликированный гемоглобин

При исследовании ассоциации генотипа G2548A гена лептина и показателей углеводного обмена, найдена ассоциация генотипа GG с более высокими показателями глюкозы венозной крови натощак на 2,7 ммоль/л (p = 0,014), однако при анализе ассоциации генотипов G2548A гена лептина с гликированным гемоглобином статистически значимых ассоциаций не выявлено.

Произведен анализ влияния генотипа G2548A гена лептина на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ. Для этого пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблицы 32 и 33).

Таблица 32

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 в зависимости от генотипа G2548A гена лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|-----------|
| GG | 4,1 [2,8; 5,1] | 0,8 [0,5; 1,5] | p = 0,018 |
| GA | 3,4 [2,9; 5,2] | 4,2 [3,3; 2,8] | p = 0,3 |
| AA | 5,2 [4,1; 6,1] | 4,9 [7,6; 5,5] | p = 0,5 |
| G | 4,1 [2,8; 5,4] | 1,7 [1,4; 2,6] | p = 0,01 |
| A | 4,7 [3,2; 5,8] | 5,1 [4,9; 5,9] | p = 0,9 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)

Таблица 33

Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ в зависимости от генотипа G2548A гена лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|---------|
| GG | 14 [12; 18] | 22 [19; 25] | p=0,011 |
| GA | 18 [12; 20] | 20 [17; 25] | p=0,1 |
| AA | 17 [15; 18] | 18 [20; 22] | p=0,09 |
| G | 16 [11; 19] | 24 [16; 25] | p=0,03 |
| A | 17 [13; 19] | 18 [15; 24] | p=0,4 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (ACT).

В группе пациентов, с комбинацией бронхиальной астмы и СД2, было обнаружено, что увеличенная частота генотипа GG связана с плохим контролем бронхиальной астмы. Контроль бронхиальной астмы был хуже на 3,3 балла по вопроснику ACQ-5 и 8 баллов по тесту АСТ у данного генотипа.

Резюмируя, пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа имеют более высокую частоту G-аллеля гена лептина (G2548A), чем пациенты только с одним из этих заболеваний. У пациентов с бронхиальной астмой увеличена вероятность сочетания сахарного диабета 2 типа при наличии G-аллеля гена лептина (G2548A). Обнаружена ассоциация G-аллеля в гене лептина у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа с недостижением целевого значения глюкозы крови натощак, с более низким параметром функции внешнего дыхания ОФВ1, а также плохим контролем бронхиальной астмы.

3.5 Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Произведен анализ генотипирования однонуклеотидного полиморфного варианта гена рецептора лептина (Arg223Gln). У пациентов во всех группах частоты генотипов изученного полиморфного варианта гена LEPR Arg223Gln соответствовали ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга. Было проведено сравнение частот генотипов и аллелей в группах исследования [20]. При выявлении статистически значимых различий по частоте генотипов или аллелей при сравнении определялась сила выявленной связи (определение отношения шансов).

Информация о генетическом полиморфизме рецептора лептина, показывает, что частота различных генотипов распределена следующим образом: 46 человек (19%) имеют генотип AA, 77 человек (32%) имеют генотип GA, и 117 человек (49%) имеют генотип GG. По результатам исследования также выяснилось, что аллель G составляет

65% (n=311), а аллель А – 35% (n=169), что подтверждает равновесие Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 2,04$, $p = 0,006$). Сводная информация о генетических данных по различным группам представлена в таблице 34.

Таблица 34

Частота генотипов и аллелей полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах

| Генотип / Аллель | 1 группа - сочетание БА и СД2 (n=80) | 2 группа - изолированная БА (n=80) | 3 группа - изолирован ный СД2 (n=80) | χ^2 ; p |
|---|---|---|---|--------------------------------|
| GG | 52 (65%) | 31 (39%) | 34 (42%) | $\chi^2 = 4,12$ $p = 0,037$ |
| GA | 20 (25%) | 26 (33%) | 31 (39%) | |
| AA | 8 (10%) | 23 (28%) | 15 (19%) | |
| G | 124 (77%) | 88 (55%) | 99 (62%) | $\chi^2 = 3,15$ $p = 0,011$ |
| A | 36 (23%) | 72 (45%) | 61 (38%) | |
| Соответствие равновесию Харди- Вайнберга | $\chi^2 = 1,72$ $p = 0,019$ | $\chi^2 = 1,09$ $p = 0,32$ | $\chi^2 = 1,01$ $p = 0,634$ | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

В результате исследования было выявлено, что статистически значимые различия по распределению аллелей и генотипов присутствуют в сравниваемых группах. Увеличение частоты G-аллеля было обнаружено при сравнении первой коморбидной группы с группами, страдающими изолированными заболеваниями ($\chi^2 = 1,72$, $p = 0,0019$). Выявленные данные о распределении частот свидетельствуют о том, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает частоту сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 1,8 раза по сравнению с

изолированной БА и изолированным СД2 (OR = 1,79, 95% CI: 0,82 – 2,16).

Для оценки влияния полиморфизма Arg223Gln гена рецептора лептина на степень тяжести БА пациенты 1 и 2 группы распределены по степеням тяжести бронхиальной астмы (таблица 35).

Таблица 35

Степень тяжести БА в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина

| Степень тяжести БА | Генотип | | | Аллель | | Соответствие равновесию Харди-Вайнберга |
|--------------------|------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|-------------|---|
| | GG (n=87) | GA (n=36) | AA (n=37) | G | A | |
| Средней степени | 34 (21%) | 14 (9%) | 16 (10%) | 82 (64%) | 46 (36%) | $\chi^2 = 0,24$ p = 1,32 |
| Тяжелой степени | 53 (33%) | 22 (14%) | 21 (13%) | 128 (66%) | 64 (34%) | $\chi^2 = 0,23$ p = 0,12 |
| χ^2 ; p | $\chi^2 = 2,51$ p = 0,525 | | | $\chi^2 = 1,33$ p = 0,92 | | |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест χ^2 .

Определено, что полиморфизм гена рецептора лептина, не имеет статистически значимого влияния на тяжесть течения бронхиальной астмы, однако имеет тенденция у пациентов с генотипом GG к более тяжелому течению БА.

Проведен анализ влияния полиморфизма Arg223Gln на функцию внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в 1 и 2 группе, где пациенты были разделены в зависимости от выявленного генотипа (таблица 36).

Таблица 36

Исходные показатели функции внешнего дыхания, % от должных значений у пациентов с БА в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина (Me (Q1-Q3))

| Генотип/ Аллель | GG (n=83) | GA (n=46) | AA (n=31) | P ¹ | G | A | P ² |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|----------------|
| ФЖЕЛ, % | 74 [69; 88] | 79 [72; 94] | 82 [69; 91] | 0,824 | 79 [70; 92] | 81 [76; 93] | 0,821 |

| | | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|
| ОФВ1, % | 71 [69; 80] | 82 [78; 84] | 88 [72; 91] | 0,032 | 71 [69; 82] | 80 [72; 89] | 0,025 |
| МОС25, % | 76 [61; 88] | 82 [77; 91] | 78 [74; 89] | 0,106 | 86 [73; 97] | 79 [71; 93] | 0,106 |
| МОС50, % | 72 [63; 91] | 61 [57; 81] | 68 [69; 81] | 0,605 | 63 [58; 80] | 60 [55; 88] | 0,805 |
| МОС75, % | 62 [60; 89] | 61 [55; 98] | 58 [54; 71] | 0,356 | 68 [59; 92] | 72 [68; 78] | 0,345 |

Примечание: p^1 - уровень значимости различий между генотипами, p^2 - уровень значимости различий между аллелями

Влияние генотипа Arg223Gln на функцию внешнего дыхания оказалось статистически значимым для ОФВ1 ($p = 0,032$): генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1, что свидетельствует о более выраженной бронхобструкции для данного генотипа. Также пациенты 1 и 2 группы были отдельно разделены в зависимости от выявленного генотипа и показателя ОФВ1 функции внешнего дыхания (таблица 37).

Таблица 37

Показатели ОФВ1, % от должных значений в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------|---------|
| GG | 69 [62; 76] | 84 [78; 92] | p=0,019 |
| GA | 77 [61; 82] | 79 [67; 90] | p=0,206 |
| AA | 75 [65; 83] | 73 [68; 81] | p=0,109 |
| G | 67 [62; 78] | 79 [73; 92] | p=0,011 |
| A | 72 [66; 82] | 74 [69; 83] | p=0,654 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Выявлено что G аллель чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Проведен анализ влияния генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина на значения показателей углеводного обмена. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблицы 38 и 39).

Таблица 38

Значения показателей глюкозы венозной крови натощак, ммоль/л в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа – БА + СД2 (n =80) | 3 группа - СД2 (n =80) | p |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|------------|
| GG | 10,2 [8,3; 14,5] | 7,2 [7,0; 8,5] | p = 0,013 |
| GA | 7,8 [6,9; 8,2] | 7,3 [6,4; 8,4] | p = 0,284 |
| AA | 6,8 [6,1; 8,0] | 7,8 [6,5; 9,2] | p = 0,301 |
| G | 11,2 [6,9; 15,8] | 7,1 [6,2; 9,3] | p = 0,0073 |
| A | 7,2 [6,9; 8,2] | 8,5 [6,4; 9,6] | p = 0,604 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами

Таблица 39

Значения показателей HbA1C, % в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА + СД2 (n =80) | 3 группа - СД2 (n =80) | p |
|----------------|--------------------------------|---------------------------|-----------|
| GG | 7,9 [6,9; 8,4] | 7,4 [6,3; 8,8] | p = 0,381 |
| GA | 6,6 [6,1; 8,0] | 7,2 [5,6; 7,9] | p = 0,208 |
| AA | 7,1 [6,6; 7,8] | 7,1 [6,4; 8,5] | p = 0,407 |
| G | 7,6 [6,9; 8,2] | 7,3 [6,2; 8,9] | p = 0,654 |
| A | 7,2 [6,5; 8,7] | 6,8 [6,1; 8,2] | p = 0,113 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, HbA1C-гликированный гемоглобин

При исследовании ассоциации генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина и показателей углеводного обмена, найдена ассоциация генотипа GG с более высокими показателями глюкозы венозной крови натощак на 3 ммоль/литр ($p = 0,013$), однако при анализе ассоциации генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина с гликированным гемоглобином статистически значимых ассоциаций не выявлено.

Произведен анализ влияния генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ. Для этого пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблицы 40 и 41).

Таблица 40

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|------------|
| GG | 4,2 [2,9; 5,2] | 0,9 [0,4; 1,5] | p = 0,023 |
| GA | 3,6 [2,9; 5,2] | 4,1 [3,3; 2,6] | p = 0,343 |
| AA | 5,1[4,1; 6,0] | 4,9 [7,6; 5,5] | p = 0,678 |
| G | 4,1 [2,8; 5,2] | 1,8 [1,4; 2,5] | p = 0,0187 |
| A | 4,8 [3,2; 5,7] | 5,2 [4,9; 5,6] | p = 0,965 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)

Таблица 41

Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

| Генотип/Аллель | 1 группа - БА+ СД2 (n =80) | 2 группа - БА (n =80) | p |
|----------------|----------------------------------|--------------------------|---------|
| GG | 13 [12; 18] | 22 [19; 25] | p=0,001 |
| GA | 18 [12; 20] | 20 [16; 25] | p=0,1 |
| AA | 17 [18; 19] | 19 [15; 22] | p=0,09 |
| G | 15 [12; 18] | 23 [18; 25] | p=0,008 |
| A | 16 [13; 19] | 19 [14; 24] | p=0,32 |

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (ACT).

В группе пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета типа 2, было обнаружено, что генотип GG рецептора лептина Arg223Gln имеет повышенную частоту по сравнению с другими генотипами и связан с плохим контролем бронхиальной астмы. Контроль бронхиальной астмы был хуже на 3,3 балла по вопроснику ACQ-5 и 9 баллов по тесту ACT у данного генотипа.

Резюмируя, пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа имеют более высокую частоту наличия G-аллеля гена рецептора лептина (Arg223Gln) по сравнению с пациентами, у которых только одно из этих заболеваний. G-аллель гена рецептора лептина (Arg223Gln) связан с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой. Обнаружена ассоциация G-аллеля в гене лептина у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа с недостижением целевого значения глюкозы крови натощак, с пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1, а также плохим контролем бронхиальной астмы.

1.6 Прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров.

Для прогнозирования риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была использована бинарная логистическая регрессия для создания прогностической модели. Было рассмотрено 20 цифровых показателей, полученных в исследовании в качестве предикторов неконтролируемого течения бронхиальной астмы, и они были предварительно протестированы на корреляционные взаимосвязи. Переменные с высокой корреляцией ($r > 0,9$) не включались в анализ. Факторы, влияющие на риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы, были определены методом пошагового исключения. Среди них - возраст, уровень глюкозы крови натощак, индекс массы тела и значение параметра ОФВ1. Также были выявлены генотип GG полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота и аллель G полиморфизма G894T, наличие генотипа GG полиморфизма гена лептина G2548A и аллеля G, а также генотип GG полиморфизма гена рецептора лептина Arg223Gln и аллель G этого полиморфизма.

В окончательную модель были включены факторы (p Вальда $< 0,05$): возраст, индекс массы тела, уровень глюкозы крови натощак, значение параметра ОФВ1, наличие генотипа GG полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (таблица 39). 94,3% влияния оказывает вклад факторов, включенных в модель. Специфичность составляет 98,1%, чувствительность способа - 59,2%. Отрицательная предсказуемая ценность равна 92,0%, а положительная предсказуемая ценность - 78,0%. Коэффициент регрессии и константа в многофакторной модели прогнозирования риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа представлены в таблице 42.

Показатели бинарной логистической регрессии в прогнозировании неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа

| Показатель | B (коэффициент регрессии) | χ^2 Вальда | p | ОШ (ДИ: 95%) |
|--|---------------------------------|-----------------|-------|--------------------|
| Возраст | 0,624 | 7,01 | 0,001 | 2,3 (2,24;4,732) |
| Индекс массы тела | 0,231 | 4,573 | 0,024 | 1,77 (1,021;3,89) |
| Значение параметра ОФВ1 | -0,121 | 5,22 | 0,046 | 0,18 (0,01;0,76) |
| Уровень глюкозы крови натощак | 3,51 | 5,71 | 0,003 | 6,768 (6,564;8,12) |
| Наличие генотипа GG полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота | 5,121 | 4,432 | 0,012 | 2,021 (1,46;3,53) |
| Константа | -67,528 | 7,943 | 0,001 | |

Данная математическая модель демонстрирует высокую достоверность, что подтверждается уровнем значимости $p=0,0018$ и итоговым уравнением бинарной логистической регрессии $\chi^2=38,322$ для 14 степеней свободы.

Итоговое уравнение риска развития (p) неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-67.528+0.624a+0.231b-0.121c+3.51x+5.121y)}}$$

где p - коэффициент риска развития неконтролируемого течения БА

a – возраст в годах,

b – ИМТ в кг/м²,

c – показатель функции внешнего дыхания ОФВ1, % от должных значений,

x – уровень глюкозы крови натощак в ммоль/л,

y – наличие генотипа GG полиморфизма G894T гена NOS3: 0 – при отсутствии, 1 – при наличии;

e - математическая константа: численное значение $e \approx 2,72$.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой имеется повышенный риск неконтролируемого течения бронхиальной астмы при показателе $p > 0,5$, в то время как при значениях $p < 0,5$ вероятность ниже. Метод позволяет прогнозировать риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проводить своевременное дообследование и эскалацию базисной терапии.

Оценка адекватности модели с помощью ROC-анализа: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,8 ($p=0,006$) (рис. 5).

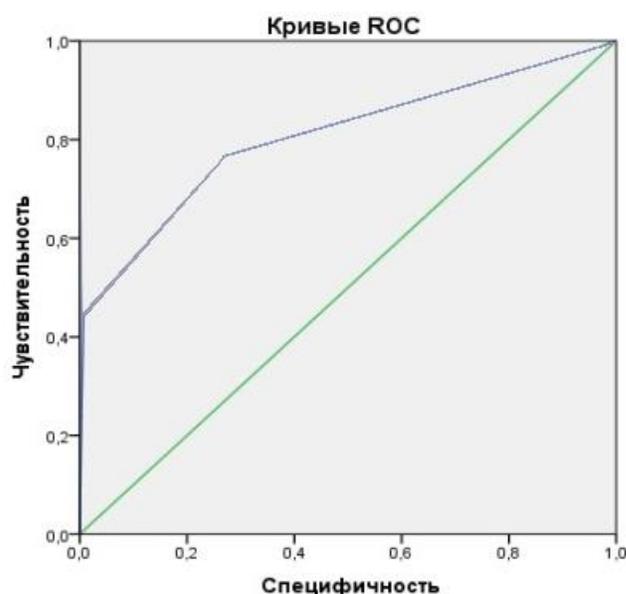


Рисунок 5. График ROC-кривой для модели бинарной логистической регрессии, прогнозирующей риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Клинические примеры

Пример 1. Пациентка О., 53 года, обратилась зимой за консультацией к пульмонологу. Наблюдается с диагнозом – Основной: Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, частично контролируемая. ДНО (ноль). Сопутствующий диагноз: Аллергический ринит круглогодичный, легкое

течение. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам. Сахарный диабет 2 тип, целевой HbA1c менее 7,0%.

Предъявляет жалобы на приступы удушья до 3-4 раз в неделю, с потребностью в ингаляционном препарате для купирования приступа, периодический кашель со слизистой трудноотделяемой мокротой. В качестве базисной ингаляционной терапии использует беклометазон+формотерол 100/6 мкг по 1 вдоху 2 раза в день и дополнительно по потребности при приступах удушья, сахароснижающая терапия метформин 1000 мг 2 раза в день. При оценке техники использования ингаляционной терапии критические ошибки отсутствуют. При обследовании: рост 168 см, вес 84 кг, ИМТ 29,8 кг/м². При исследовании функции внешнего дыхания ОФВ1-74% от должных значений, уровень глюкозы крови натощак 7,3 ммоль/л. Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ 21 балл, по вопроснику АСQ-5-2,2 балла. Пациентке выполнено исследование полиморфизма G894T гена NOS3, где определён генотип GG.

На основании полученных данных определялся риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-67.528 + 0.624a + 0.231b - 0.121c + 3.51x + 5.121y)}}$$

где a – 53 года,

b – 29,8 кг/м²,

c – 74%,

x – 7,3 ммоль/л,

y – 1 – (генотип GG полиморфизма G894T гена NOS3)

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-67.528 + 0.624 * 53 + 0.231 * 29,8 - 0.121 * 74 + 3.51 * 7,3 + 5.121 * 1)}} = 0,98$$

При полученном результате $p > 0,5$ у данной пациентки имеется повышенный риск неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сопутствующего сахарного диабета 2 типа. Проведена эскалация базисной ингаляционной терапии за счет увеличения дозы беклометазона+формотерола 100/6 мкг. При оценке контроля БА в динамике через 3 месяца, пациентка отмечает значительное улучшение самочувствие. Приступы удушья беспокоят не больше 1 раза в месяц. Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ 25 баллов, по вопроснику АСQ-5-0,6 балла. Пациентка достигла контроля бронхиальной астмы.

Пример 2. Пациент А., 50 лет, обратился весной на плановый диспансерный осмотр к пульмонологу. Наблюдается с диагнозом- Основной: Бронхиальная астма, смешанная форма, легкой степени тяжести, контролируемая. ДНО (ноль). Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2 тип, целевой HbA1c менее 7,0%.

Предъявляет жалобы на приступы удушья до 1 раз в месяц, с потребностью в препарате для купирования приступа, периодически кашель со слизистой трудноотделяемой мокротой. В качестве базисной ингаляционной терапии использует будесонид+формотерол 160/4,5 мкг по 1 вдоху 2 раза в день и дополнительно по потребности при приступах удушья, сахароснижающая терапия вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день. При оценке техники использования ингаляционной терапии критические ошибки отсутствуют. При обследовании: рост 172 см, вес 76 кг, ИМТ 25,7 кг/м². При исследовании функции внешнего дыхания ОФВ1-95% от должных значения, уровень глюкозы крови натощак 6,1 ммоль/л. Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ 25, по вопроснику АСQ-5-0,4. Пациенту выполнено исследование полиморфизма G894T гена NOS3, где определён генотип GT.

На основании полученных данных определялся риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-67.528 + 0.624a + 0.231b - 0.121c + 3.51x + 5.121y)}}$$

где a – 50 лет,

b – 25,7 кг/м²,

c – 95%,

x – 6,1 ммоль/л,

y – 0 – (генотип GT полиморфизма G894T гена NOS3)

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-67.528 + 0.624 * 50 + 0.231 * 25,7 - 0.121 * 95 + 3.51 * 6,1 + 5.121 * 0)}} = 0,21$$

При полученном результате $p < 0,5$ у данного пациента имеется низкая вероятность неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сопутствующего сахарного диабета 2 типа. Базисная ингаляционная терапия оставлена без изменения. Рекомендовано динамическое наблюдение с оценкой контроля бронхиальной астмы через 3 месяца.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время патология дыхательной и эндокринной систем стала одним из главных факторов заболеваемости и смертности населения. Бронхиальная астма и сахарный диабет 2 типа являются значимыми заболеваниями, вносящими вклад в заболеваемость и смертность населения. В современном мире возникновение сопутствующих коморбидных заболеваний объясняется различными воздействиями внутренних и внешних факторов на организм, учитывая генетическую предрасположенность, аналогичные механизмы патогенеза и взаимное влияние различных патологий. Общее участие генов обуславливает сходство патогенеза коморбидных заболеваний, что связано с наличием универсальных метаболических сетей, контролирующих взаимосвязанные процессы в организме и их изменения [42]. Оксид азота, лептин и глюкагон активно воздействуют на развитие окислительного стресса и гиперреактивности бронхов, играя значительную роль в патогенезе бронхиальной астмы, но также и сахарного диабета.

Изучение возможного преобладания Th2 дисбаланса в развитии сахарного диабета 2 типа в контексте сочетания с бронхиальной астмой позволяет обсуждать общие патогенетические основы данных патологий. Недостаточное исследование механизмов патогенеза бронхиальной астмы при наличии сопутствующего сахарного диабета проявляется отсутствием достаточной информации об этом сочетании заболеваний в отечественной и зарубежной литературе. Вероятно, взаимодействие патогенетических механизмов обоих заболеваний может проявляться как совместное утяжеление их течения [32].

В проведенном нашем исследовании включались пациенты с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмой. В качестве групп сравнения были набраны пациенты с изолированным сахарным диабетом 2 типа и изолированной бронхиальной астмой. Сочетанное течение бронхиальной астмы и сахарного диабета

2 типа в исследуемой группе имело свои особенности: более тяжелое течение бронхиальной астмы у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, исходя из нужного для контролирования симптомов и обострений объема терапии бронхиальной астмы, что характеризовалось выявленным различием между ступенями базисной терапии бронхиальной астмы ($p=0,028$ при сравнении с пациентами с изолированной бронхиальной астмой). При анализе углеводного обмена было выявлено различие между уровнями глюкозы венозной крови натощак, в определении высокого уровня глюкозы крови натощак у пациентов в сочетании с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа ($p = 0,021$ по сравнению с пациентами с изолированным сахарным диабетом 2 типа). У пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа при исследовании функции внешнего дыхания по сравнению с группой сравнения отмечаются низкие параметры показателей ОФВ1 ($p=0,047$), что свидетельствует о более выраженной бронхообструкции у данных пациентов. Также у пациентов с сочетанием БА и СД2 определены низкие значения параметров МОС75, МОС50 ($p=0,014$ и $p=0,022$ соответственно при сравнении с пациентами с изолированной бронхиальной астмой), что говорит о нарушении бронхиальной проходимости на уровне средних и крупных бронхов у данных пациентов. При анализе контроля бронхиальной астмы с помощью вопросника по контролю над астмой (АСQ-5) и теста по контролю над астмой (АСТ) у группы с сочетанием БА и СД2 определен худший контроль бронхиальной астмы по проведенным тестам контроля над астмой ($p=0,034$ и $p=0,009$ соответственно при сравнении с пациентами с изолированной бронхиальной астмой).

В целом наши данные исследования согласуются с другими результатами исследования в частности с исследованиями Иванова В.А. [4], но проведены на гораздо большей выборке пациентов. Обнаруженные особенности изменения характеристик функции внешнего дыхания у больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы могут быть обусловлены следствием плохого контроля уровня глюкозы крови. При наличии продолжительной гипергликемии, гликирование

белков приводит к их накоплению в ткани легких, что сопровождается потерей эластичности и образованием динамического коллапса бронхиол при выдохе. Это увеличивает вероятность возникновения гипоксии из-за прогрессирующей микроангиопатии, которая истощает запасы микроциркуляторной системы в легких [4]. Вследствие полинейропатии при СД 2 типа уменьшается мышечная сила грудных мышц и диафрагмы, способствующее ухудшению вентиляционной способности легких. Не мало важным является то, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой хуже достигают целевых значений уровня глюкозы крови в контексте долгосрочного влияния на прогноз заболевания. Так Варварина Г.Н. и соавторы установили на основании анализа ретроспективных когортных исследований последних лет влияние гипергликемии на повышение частоты неблагоприятных исходов – длительной госпитализации и смерти больных с обструктивными заболеваниями легких, в том числе и при бронхиальной астме [17].

Изначальное воздействие сахарного диабета приводит к длительной гипергликемии, которая активирует различные молекулярные пути, приводя к воспалению, эндотелиальной дисфункции, дисфункции гладкомышечных клеток. Эти механизмы включают образование конечных продуктов повышенного гликирования, которые вызывают ухудшение структуры и функции матричных белков и влияют на межматричные и межклеточные взаимодействия [120]. Патологические последствия сахарного диабета могут также приводить к повреждению эндотелия легких и гладкомышечных клеток бронхов, поэтому легкие рассматриваются как одни из органов, наиболее подверженных влиянию гипергликемии. Дисфункция эндотелия вследствие гипергликемии способствует ремоделированию дыхательных путей и паренхимы легких, связанному с окислительным стрессом и перепроизводством активных форм кислорода [201]. Эти процессы проявляются в виде длительного сокращения гладкомышечных клеток бронхов, утолщении стенок альвеол и изменениях эластин–коллагенового матрикса в паренхиме легких [233].

Гипергликемия также влияет на клетки пневмоцитов II типа, что приводит к снижению биосинтеза и секреции сурфактанта [103].

Имеются противоречивые результаты о влиянии сахарного диабета на функцию внешнего дыхания. В нашем исследовании мы выявили снижение показателей спирометрии у пациентов с сахарным диабетом, что подтверждает ранее проведенные исследования [138] однако, другие исследования не обнаружили изменений в функции внешнего дыхания у этих пациентов [158]. Возможные объяснения этого расхождения интерпретируются зависимостью результатов спирометрии от усилий и сотрудничества пациентов при выполнении исследования, а также объясняются существенными различиями между исследуемыми популяциями, типом и тяжестью СД, возрастом и наличием других сопутствующих заболеваний. Кроме того, параметр ОФВ1 обладает ограниченной чувствительностью к выявлению патологических изменений в легочной ткани и механике периферических дыхательных путей, на которые в первую очередь влияет сахарный диабет. Поэтому влияние сахарного диабета у пациентов с бронхиальной астмой на функцию внешнего дыхания и респираторную механику требует дальнейшего изучения.

Резюмируя вышеуказанное, можно утверждать, что гипергликемия могла оказать существенное влияние на выявленные клинические и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа у пациентов в проводимом нашем исследовании, которые согласуются с современными представлениями об изменении функции легких при сахарном диабете [159].

Следующим этапом нашего исследования было изучение частот генотипов и аллелей гена синтазы оксида азота 3, гена к рецептору глюкагона, гена лептина и гена рецептора к нему и выявление ассоциаций с развитием сахарного диабета, а также определение связей с изученными клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами.

Анализируя распределение генетической информации полиморфизма синтазы оксида азота NOS3 (894G/T) выявлено что разные группы пациентов в исследовании

имеют различия по распределения аллелей и генотипов. Увеличение частоты встречаемости G-аллеля было обнаружено при сравнении группы, в которой сочетаются БА и СД2, с группами, где присутствуют только БА или только СД2 ($\chi^2 = 2,12$, $p = 0,014$). Анализ частот распределения показал, что наличие G-аллеля полиморфизма NOS3 (894G/T) увеличивает частоту встречаемости мультиморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 1,3 раза по сравнению с случаями, когда присутствует только БА или только СД2 (OR = 1,38, 95% CI: 0,98 – 3,55). При исследовании ассоциации полиморфизма данного гена обнаружена ассоциация генотипа GG с более высокими показателями глюкозы венозной крови натощак ($p = 0,015$) у пациентов с сочетанием БА и СД2. Также обнаружено что генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 при исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием БА и СД2 при сравнении с группой с изолированной БА ($p=0,018$), что свидетельствует о более выраженной бронхобструкции для данного генотипа. Определена увеличенная частота встречаемости генотипа GG с более плохим контролем бронхиальной астмы в группе пациентов с сочетанием БА и СД2. У носителей генотипа GG по полиморфизму 894G/T гена NOS3 среди пациентов с СД2 определялась хуже контролируемая бронхиальная астма при оценке контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ ($p = 0,02$ и $p=0,04$ соответственно).

В современных исследованиях активно изучается влияние генетических вариаций синтазы оксида азота на различные сочетания заболеваний, включая бронхиальную астму и сахарный диабет. Полученные нами данные можно объяснить у пациентов с сочетанием сахарного диабета и бронхиальной астмы развитием эндотелиальной дисфункции и микроангиопатии особенно в микроциркуляторной сети в легких. Согласно исследованию Сорокиной Ю.А., изменения в гене NOS3 связаны с оксидативным стрессом, а также могут оказывать влияние на клеточный ответ и уровень глюкозы. Сорокина Ю.А. также указывает, что наличие определенного генотипа eNOS3 (Glu298Asp) может способствовать развитию сосудистых

осложнений, которые в свою очередь могут повлиять на течение бронхиальной астмы и сахарного диабета типа 2 [31]. Исследование, проведенное в 2013 году Jia Z. и его коллегами, включало анализ 19 статей, в которых участвовало 8 тысяч пациентов с генотипом 4b/4a VNTR NOS3, а также 19 статей с участием 8600 пациентов с генотипом G894T. В результате было доказано, что полиморфизм гена eNOS3 (4b/a и G894T) связан с развитием сахарного диабета 2 типа [61]. Установлено, что наличие полиморфизма 4a у пациента увеличивает риск заболевания сахарным диабетом 2 типа в 1,32 раза, а аллель 894G также связана с повышенным риском развития СД2. Таким образом, наличие полиморфизма гена eNOS3 4b/a VNTR и G894T ассоциируется с риском развития СД2, что согласуется с нашими результатами исследования. Важно подчеркнуть, что исследования, как зарубежные, так и отечественные, предоставляют недостаточно информации о влиянии полиморфизма гена NO-синтазы на развитие сочетанной патологии дыхательной и эндокринной системы. В работах Уряшева О. М. [36] и Огородова Л.М. [18] было продемонстрировано что важные патогенетические признаки БА могут быть связаны с наличием определенных полиморфных вариантов гена iNOS. Согласно их работам, полиморфизм 954G/C и (ССТТТ) п гена iNOS ассоциируется с развитием бронхиальной астмы. В ходе проведения научного исследования, авторами которого были Стафеев А.Н. и его коллеги, были изучены генетические варианты NO синтазы при бронхиальной астме и различных сопутствующих заболеваниях. В рамках данного исследования была проанализирована структура сопутствующих заболеваний у пациентов, находившихся в стационаре, а также было изучено распределение полиморфизмов генов NOS3 в зависимости от сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа [5]. В этом исследовании полиморфизм гена eNOS G894T не ассоциирован ни с одним из исследуемых коморбидных состояний в том числе с бронхиальной астмой, и прослеживается чаще встречаемостью генотипа GT у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Однако стоит отметить, что данное исследование проводилось с использованием небольшой выборки пациентов.

Исследование гена рецептора глюкагона GCGR, связанного с полиморфизмом Asn363Ser, показало, что распределение генетической информации в различных группах сравнения различается статистически значимо. При сравнении группы пациентов с сочетанием СД2 и БА с группами, страдающими только одним из этих заболеваний, было выявлено, что в коморбидной группе частота А-аллеля значительно выше ($\chi^2 = 2,12$, $p = 0,0014$). У пациентов с сочетанием БА и СД2 наиболее распространенным генотипом был АА. Эти результаты свидетельствуют о том, что А-аллель полиморфизма Asn363Ser увеличивает частоту сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 0,4 раза по сравнению с изолированными случаями БА и СД2 (OR = 0,37, 95% CI: 0,23 – 1,24). При исследовании ассоциации полиморфизма Asn363Ser гена рецептора глюкагона GCGR с данными углеводного обмена и параметрами функции внешнего дыхания ассоциации выявлено не было. При исследовании связи генотипов, аллелей гена GCGR определена увеличенная частота встречаемости генотипа SS с более плохим контролем бронхиальной астмы в группе пациентов с сочетанием БА и СД2. У носителей генотипа SS по полиморфизму Asn363Ser гена GCGR среди пациентов с СД2 определялась хуже контролируемая бронхиальная астма при оценке контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ ($p=0,02$ и $p=0,015$ соответственно). Изучение генетического полиморфизма рецептора глюкагона в контексте совместного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа является важным направлением исследований. Полиморфизм гена GCGR Asn363Ser может быть использован в качестве дополнительного критерия при оценке прогноза развития неконтролируемого течения у пациентов с бронхиальной астмой. Отсутствие исследований в зарубежной и отечественной литературе по данной теме подчеркивает необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа имеет высокую распространенность, что также требует внимания к генетическому полиморфизму рецептора глюкагона у пациентов с этими заболеваниями.

При изучении генетического полиморфизма гена лептина было обнаружено, что в группах, которые мы анализировали, есть значительные отличия в распределении аллелей и генотипов. У пациентов с коморбидным состоянием было выявлено увеличение частоты G-аллели ($\chi^2 = 1,78$, $p = 0,0019$), и у них чаще встречался генотип GG. Выявлено что G-аллель полиморфизма G2548A увеличивает частоту сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 1,9 раза по сравнению с изолированной БА и изолированным СД2 (OR = 1,89, 95% CI: 0,86 – 2,11). При исследовании ассоциации полиморфизма данного гена обнаружена ассоциация генотипа GG с более высокими показателями глюкозы венозной крови натощак ($p = 0,014$) у пациентов с сочетанием БА и СД2. Также обнаружено что генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 при исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием БА и СД2 при сравнении с группой с изолированной БА ($p=0,012$), что свидетельствует о более выраженной бронхобструкции для данного генотипа. Определена увеличенная частота встречаемости генотипа GG с более плохим контролем бронхиальной астмы в группе пациентов с сочетанием БА и СД2. У носителей генотипа GG по полиморфизму G2548A гена лептина среди пациентов с СД2 определялась хуже контролируемая бронхиальная астма при оценке контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ ($p = 0,018$ и $p = 0,011$ соответственно).

В современное время мало исследований осуществляется в области взаимосвязи между различными заболеваниями, включая сахарный диабет 2 типа, и полиморфизмами гена лептина. В исследовании, проведенном на малазийской популяции, Ali L.A. и его коллеги обнаружили значительную связь между полиморфизмом G2548A и пациентами, страдающими СД2. [140]. В своем исследовании Ali L.A. установил, что повышенный уровень сывороточного лептина и инсулина существенно увеличивает вероятность развития СД2 при наличии аллеля А варианта G2548A, что отличается от результатов нашего исследования. Dagdan B. в своем исследовании на монгольской популяции обнаружил, что носители гена лептина

с гомозиготным генотипом AA имели высокую частоту метаболического синдрома (OR = 3,23; $p = 0,035$). Также выявлено, что носители аллеля A гена G2548A имели повышенное содержание сывороточного лептина ($p = 0,011$), что свидетельствует о том, что локус гена лептина G2548A может быть фактором риска для метаболического синдрома [147]. Для понимания воздействия лептина на развитие бронхиальной астмы требуется более глубокое проведение исследований. Корреляция между уровнем лептина и течением бронхиальной астмы была обнаружена в результате эпидемиологических исследований, которые подтверждают важную роль лептина в возникновении воспалительных процессов при бронхиальной астме [234]. В проведенном метаанализе Lei Zhang обнаружил, что у пациентов с бронхиальной астмой в общей исследуемой популяции отмечались более высокие уровни лептина (95% ДИ 0,416 -1,318, $p < 0,001$) и более низкие уровни адипонектина (95% ДИ от -0,728 до -0,014, $p = 0,042$) по сравнению с контрольной группой. Более высокие уровни лептина, согласно анализу групп, были связаны с бронхиальной астмой у взрослых [60]. И вероятно гиперлептинемия также может объяснять более тяжелое течение бронхиальной астмы при сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Исследования описывают результаты, когда уровни лептина в крови у взрослых связаны с бронхиальной астмой. В исследовании Assad N. A. было установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой концентрация лептина оказалась выше по сравнению с пациентами без данного заболевания. Это наблюдение было подтверждено в результате анализа данных более 5 тысяч человек. Средняя нескорректированная концентрация лептина составила 9,2 (0,6) мкг/л у пациентов с астмой и 7,6 (0,2) мкг/л у пациентов без астмы, что указывало на статистически значимую разницу ($p = 0,02$) [56]. В литературе как зарубежной, так и отечественной, не обнаружено исследований, касающихся полиморфизма гена лептина у пациентов, страдающих от сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета. Мы можем с уверенностью говорить, что наша работа в этой области является первооткрывающей, и непременно требует продолжения дальнейших исследований.

При изучении распределения генетической информации о полиморфизме Arg223Gln гена рецептора к лептину были обнаружены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов между исследуемыми группами. В группе пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа было выявлено увеличение частоты G-аллели ($\chi^2 = 1,72$, $p = 0,0019$). Генотип GG встречался чаще у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы. Полученные данные показывают, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает частоту сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в 1,8 раза по сравнению с изолированной бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа (OR = 1,79, 95% CI: 0,82 – 2,16). Обнаружено что генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 при исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием БА и СД2 при сравнении с группой с изолированной БА ($p=0,019$), что свидетельствует о более выраженной бронхообструкции для данного генотипа. Определена увеличенная частота встречаемости генотипа GG с более плохим контролем бронхиальной астмы в группе пациентов с сочетанием БА и СД2. У носителей генотипа GG по полиморфизму Arg223Gln гена рецептора к лептину среди пациентов с СД2 определялась хуже контролируемая бронхиальная астма при оценке контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ ($p = 0,023$ и $p=0,001$ соответственно). При исследовании ассоциации полиморфизма данного гена обнаружена ассоциация генотипа GG с более высокими показателями глюкозы венозной крови натощак ($p = 0,013$) у пациентов с сочетанием БА и СД2.

В нашем исследовании не выявлена достоверная разница по гетерозиготам, однако отмечалась тенденция к увеличению в группе с сочетанием БА и СД2 генотипа GG. Полученные в нашей работе данные продемонстрировали, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает вероятность сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа по сравнению с изолированной БА и изолированным СД2 и возможно связан с шансом возникновения СД 2 у данных пациентов. Это может

свидетельствовать о важном вкладе рецептора лептина и его полиморфизме в развитии данной сочетанной патологии. Полученные нами данные о влиянии полиморфизма рецептора лептина на сочетанное течение бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа можно объяснить концентрацией растворимого рецептора лептина, который повышен при мультиморбидном течении БА и СД2. Концентрация растворимого рецептора лептина дифференцированно регулируется при нарушениях обмена веществ и, следовательно, может повышать или снижать чувствительность к лептину. Увеличение концентрации растворимого рецептора лептина напрямую ингибирует действие лептина, в то время как уменьшение его количества может привести к снижению мембранной экспрессии лептина. Есть литературные данные [95], объясняющие изменения чувствительности к лептину, которые связаны с изменениями концентрации растворимого его рецептора в сыворотке крови, наблюдаемые при нарушениях обмена веществ. Andreina Bruno в своем исследовании представил доказательства связи между активностью рецептора лептина и продукцией трансформирующего фактор роста бета (ТФРБ) эпителиальными клетками бронхов человека *in vitro* и в образцах биопсии бронхов у здоровых лиц контрольной группы и пациентов с БА [142]. Эпителиальные клетки бронхов *in vitro* экспрессируют лептин и рецептор лептина. Кроме того, тяжелая бронхиальная астма связана со сниженной экспрессией лептина и его рецептора при неизменной экспрессии ТФРБ. Эти данные показывают, что активный сигнальный путь лептина присутствует в эпителиальной ткани легких, а его активность снижается у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и коррелирует с маркером моделирования дыхательных путей таких как ТФРБ что утяжеляет течение БА [142]. Наши результаты исследования свидетельствуют об участии полиморфизма рецептора лептина на сочетанное течение бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 в клиническом и лабораторном аспекте, ухудшая их. В нашем исследовании у пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы наблюдался более низкий контроль БА, более тяжелое течение БА, несоответствие целевым показателям глюкозы натощак, сниженная функция внешнего

дыхания. Это возможно обусловлено тем, что пациенты, с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, имеют различия в биологической активности рецептора лептина из-за мутаций гена. Однако информации в литературе о полиморфизме гена у этих пациентов не хватает, несмотря на распространенность этого сочетания заболеваний.

С учетом изученных клинических, лабораторно-инструментальных и генетических показателей, нами была разработана математическая модель для оценки риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Этот этап исследования был завершающим. Прогностически значимыми в развитии неконтролируемого течения бронхиальной астмы являлись: возраст, ИМТ, показатель функции внешнего дыхания ОФВ₁, уровень глюкозы крови натощак, генотип GG полиморфизма G894T гена NOS3. Выбор данного генотипа объясняется вероятно тем, что гомозиготы генотипа GG полиморфизма G894T гена NOS3, характеризуются высокой активностью эндотелиальной синтазы оксида азота, приводящей к повышенному уровню оксида азота в дыхательной системе. И это обуславливает гиперреактивность бронхов, гиперсекрецию слизи, увеличенную проницаемость легочных сосудов, что служит патогенетическим механизмом тяжелого и неконтролируемого течения бронхиальной астмы у данных коморбидных пациентов.

Таким образом, наши результаты исследования подчеркивают важное значение изучения генетических факторов при сочетании сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы. Они также предоставляют основу для дальнейших исследований по роли изученных нами полиморфизмов в патогенезе и клиническом течении данной коморбидности. Раскрытие механизмов взаимосвязи бронхиальной астмы и сахарного диабета может иметь большое значение для прогнозирования, профилактики и лечения этой комбинации заболеваний. Учитывая значительную распространённость среди населения сочетания сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы, изучение генетических полиморфизмов G894T гена синтазы

оксида азота NOS3, Asn363Ser гена к рецептору глюкагона GCGR, G2548A в гене лептина LEP, Arg223Gln в гене рецептора к лептину LEPR в контексте совместного течения этих заболеваний является весьма актуальной задачей, требующей дальнейшего исследования на широких выборках и среди различных популяций.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа характеризуются более тяжёлым течением бронхиальной астмы ($p=0,028$) и недостижением целевого уровня глюкозы в крови натощак (11,1 ммоль/л, $p = 0,021$). Параметры функции внешнего дыхания у них снижены (ОФВ1-52%, $p=0,047$; МОС50-47%, $p=0,022$; МОС75-63%, $p=0,014$), а контроль бронхиальной астмы хуже (АСQ 5-3,6 балла, $p=0,002$; АСТ 17 баллов, $p=0,001$).
2. У коморбидных пациентов G-аллель полиморфизма G894T гена NOS3 ассоциирован с увеличенной частотой сочетания сахарного диабета 2 типа с бронхиальной астмой (ОШ = 1,38, 95% ДИ: 0,98 – 3,55), недостижением целевого значения глюкозы крови натощак (10,2 ммоль/л, $p = 0,01$), пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 (66%, $p=0,02$) и плохим контролем бронхиальной астмы (АСQ 5-4,1 балла, $p = 0,01$; АСТ-13 баллов, $p = 0,01$).
3. Коморбидные пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа показывают высокую частоту обнаружения A-аллеля полиморфизма Asn363Ser гена GCGR ($p = 0,001$). A-аллель ассоциируется с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой (ОШ = 0,37, 95% ДИ: 0,23 – 1,24) и плохим контролем БА (АСQ 5-5,1 балла, $p = 0,02$; АСТ-11 баллов, $p = 0,01$).
4. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой имеют высокую частоту G-аллеля полиморфизма G2548A гена лептина ($p = 0,001$). G-аллель связан с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой (ОШ = 1,89, 95% ДИ: 0,86 – 2,11), недостижением целевого значения глюкозы крови натощак (10,9 ммоль/л, $p = 0,001$), пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 (66%, $p=0,04$) и плохим контролем бронхиальной астмы (АСQ 5-4,1 балла, $p = 0,01$; АСТ-16 баллов, $p = 0,03$).

5. Коморбидные пациенты характеризуются высокой частотой встречаемости G-аллеля полиморфизма Arg223Gln гена рецептора лептина ($p = 0,0019$). G-аллель ассоциирован с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы (ОШ = 1,79, 95% ДИ: 0,82 – 2,16), недостижением целевого значения глюкозы крови натощак (11,2 ммоль/л, $p = 0,007$), пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 (67%, $p=0,011$), а также плохим контролем бронхиальной астмы (ACQ 5-4,1 балла, $p = 0,02$; АСТ-15 баллов, $p = 0,008$).

6. Предикторы такие как возраст, ИМТ, показатель функции внешнего дыхания ОФВ1, уровень глюкозы крови натощак, и генотип GG полиморфизма G894T гена NOS3, определяют риск неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы при тяжелом течении бронхиальной астмы, недостижении целевого уровня глюкозы в крови натощак, сниженных показателях функции внешнего дыхания и плохом контроле бронхиальной астмы показано определение полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3).
2. При выявлении генотипа GG гена NOS3 полиморфизма G894T коморбидные пациенты нуждаются в консультации врачей пульмонолога и эндокринолога в виду высокого риска обострения бронхиальной астмы и декомпенсации сахарного диабета.
3. Для достижения лучшего контроля бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, следует тщательнее обсудить вопрос эскалации базисной лекарственной ингаляционной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В целях улучшения персонифицированной тактики лечения коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой, а также для профилактики декомпенсации сахарного диабета, обострения бронхиальной астмы, планируется продолжить изучение генетических полиморфизмов молекул, участвующих в их совместном патогенетическом течении.

Дальнейшие исследования мультиморбидности сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы в генетическом аспекте могут привести к выявлению оптимального генетического предиктора неблагоприятного клинического течения бронхиальной астмы при ее сочетании с сахарным диабетом, который существенно поможет снизить уровень инвалидизации и смертности населения от этих заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АФК - активные формы кислорода

БА - бронхиальная астма

БА + СД2 – сочетание БА и СД2

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1

ДДБА - длительно действующие β 2-агонисты

ДИ, CI- доверительный интервал

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

иГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

ИР -инсулинорезистентность

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МОС25, МОС50 и МОС75 – максимальные объемные скорости выдоха 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ

НПВП- нестероидные противовоспалительные препараты

ОФВ1 - объём форсированного выдоха за первую секунду

ОШ, OR - отношения шансов

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СД1- сахарный диабет 1 типа

СД2- сахарный диабет 2 типа

СРБ - С-реактивный белок

СЭС - социально-экономический статус

T17-клетки- т-хелперы 17

ФВД - функции внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФНО- α - фактор некроза опухоли альфа

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЧСС – частота сердечных сокращений

АСТ- тест по контролю над астмой - Asthma Control Test

АСQ-5- вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire 5

ADAM33 - белок 33, содержащий домен дезинтегрина и металлопротеиназы

AGEs - конечные продукты гликирования

AhR - арилуглеводородные рецепторы

CD14 - мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок

CLCA1 - вспомогательный элемент хлорного канала 1

FeNO - оксид азота в выдыхаемом воздухе

GCCR - рецептор глюкагона

HbA1C - гликированный гемоглобин

HLA- главный комплекс гистосовместимости

HNF1A, HNF1B, HNF4A - ядерный фактор гепатоцитов 1A и 1B, 4A

IgE - иммуноглобулины E

INF γ , ИФН- γ - гамма-интерферон

IRS1,2 - субстрат рецептора инсулина 1 и 2

JAK - янус-киназа

KCNJ11 - АТФ-зависимый калиевый канал

LEP -лептин

LEPR - рецептор лептина

MUC5B - ген муцина

NO – оксид азота

NO₂ - диоксид азота

NOS - синтаза оксида азота

NOS1, nNOS - нейрональная синтаза оксида азота

NOS2, iNOS - индуцируемая форма синтазы оксида азота

NOS3, eNOS - эндотелиальная синтаза оксида азота

O₂⁻ - супероксидный анион

ONOO⁻ - пероксинитрит

PKC - протеинкиназа C

POSTN – периостин

PPARG - гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом

Ppb - миллиардная доля

SERPINB2 - белок серпина 2

SOCS1 - супрессор передачи сигналов цитокинов

STAT1 - преобразователь сигнала и активатор транскрипции

Th1 - т-хелперы 1 типа, регулирующие клеточный иммунитет

Th2- т-хелперы 2 типа, регулирующие гуморальный иммунитет

WFS1 - ген, контролирующий синтез белка вольфрамина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]. – DOI 10.14341/DM13042 // Сахарный диабет. – 2023. – № 1S. – С. 8-110.
2. Бродская О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме // Практическая пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 3-13.
3. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.]. – DOI 10.36691/RJA1500 // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 40-106.
4. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом типа 2: клиничко-патогенетические особенности / В.А. Иванов, Л.Н. Сорокина, В.Н. Минеев [и др.] // Врач. – 2016. – № 7. – С. 36-38.
5. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз / А.Н. Стафеев, Н.И. Логвиненко, А.В. Мельник, С.В. Астраков. – DOI 10.17513/spno.30062 // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30062> (дата обращения: 30.12.2023).
6. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистая коморбидность: взаимосвязь и подходы к терапии / И.А. Стародубцева, В.С. Лесина, Н.Э. Костина, К.В. Вендеревская. – DOI 10.18565/therapy.2022.5.62-66 // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 5(57). – С. 62-66.
7. Быстрицкая Е.В. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660 // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 5. – С. 651-660.

8. Дедов И.И. Сахарный диабет—опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 1. – С. 7-13.
9. Демидова Т.Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии/ Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина. – DOI 10.14341/DM12486 // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 467-474.
10. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме / О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Б.И. Гельцер [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2019-29-6-725-733 // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 725-733.
11. Друк И.В. Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов : практическое руководство для врачей / И.В. Друк, Г.И. Нечаева. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 208 с. – ISBN 978-5-8948-1997-6.
12. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект / О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, И.А. Деев [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788 // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 781-788.
13. Зобова Е.А. Распространенность коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.А. Зобова, Ю.А. Корчагина, Е.А. Волынкина. – DOI 10.33029/2304-9529-2022-11-3-98-100 // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11, № 3 (40). – С. 98-100.
14. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома / С.П. Мелихова, В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова. – DOI 10.20514/2226-6704-2018-0-5-366-371 //Архивь внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, №. 5 (43). – С. 366-371.
15. Испаева Ж.Б. Гены и роль генетических факторов участвующих в развитии бронхиальной астмы (обзор литературы) / Ж.Б. Испаева, Р.Б. Бекмагамбетова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – № 2. – С. 32-40.

16. Коморбидная патология у пациентов с бронхиальной астмой: обзор литературы / Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский, Ю.С. Иванчук [и др.] // Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 136-146.
17. Обструктивные заболевания легких и нарушения углеводного обмена: в фокусе - гипергликемия у госпитализированных больных / Г.Н. Варварина, Е.В. Макарова, С.С. Пластинина [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2019.6.143-150 // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 6(32). – С. 143-150.
18. Огородова Л.М. Роль полиморфизма гена индуцибельной NO-синтазы в формировании бронхиальной астмы / Л.М. Огородова, И.В. Петрова, К.Ю. Рукин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 60-63.
19. Пашкевич А.В. Анализ генетического полиморфизма лептина (G2548A) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.17513/spno.33176 // Современные проблемы науки и образования : сетевое издание. – 2023. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33176> (дата обращения: 30.12.2023).
20. Пашкевич А.В. Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 42-46.
21. Пашкевич А.В. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.52485/19986173_2023_4_49 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2023. – № 4. – С. 49-55. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/215> (дата обращения: 2.11.2024).
22. Пашкевич А.В. Полиморфизм гена NOS3 (G894T) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.52485/19986173_2024_1_1 // Забайкальский медицинский вестник :

электронное научное издание. – 2024. – № 1. – С. 75-80. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/11> (дата обращения: 2.11.2024).

23. Перельман Н.Л. Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой. – DOI 10.36604/1998-5029-2022-84-8-14 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 84. – С. 8-14.

24. Прогностический потенциал параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии / Л.Г. Присеко, В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, С.В. Юрлова. – DOI 10.38109/2075-082X-2024-2-57-62 // Системные гипертензии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 59-64.

25. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденков [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 341-358.

26. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э.Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина [и др.]. – DOI 10.14341/probl12212 // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47-55.

27. Сахарный диабет - социально-экономическая проблема / М.В. Есина, Ю.В. Бурнаева, В.И. Прекина [и др.] // XLVIII Огарёвские чтения: Материалы научной конференции. В 3-х частях, Саранск, 06–13 декабря 2019 года / Отв. за выпуск П.В. Сенин. Том Часть 2. – Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2020. – С. 457-464.

28. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.]. – DOI 10.14341/DM13035 // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104-123.

29. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации / И.И. Дедов, В.В. Омеляновский, М.В. Шестакова [и др.]. – DOI 10.14341/DM7784 // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 30-43.

30. Сахарный диабет-социально-значимая проблема / Л.К. Жаканова, Д.Е. Бакыбаев, А.К. Толеухан [и др.] // Интернаука. – 2021. – № 14 (1). – С. 65-67.
31. Сорокина Ю.А. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота и сахарный диабет 2 типа (литературный обзор) / Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова. – DOI 10.20514/2226-6704-2014-0-6-34-37 // Архивь внутренней медицины. – 2014. – № 6. – С. 34-37.
32. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? / В.А. Иванов, Л.Н. Сорокина, В.Н. Минеев [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107 // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 103-107.
33. Струков Е.Л. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты / Е.Л. Струков, А.А. Похлебкина // Университетский терапевтический вестник. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 42-48.
34. Трофимов В.И. Современные аспекты патогенеза и лечения бронхиальной астмы / В.И. Трофимов. – DOI 10.18565/therapy.2019.6.163-165 // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 6. – С. 163-165.
35. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста / Н.М. Леонтьева, И.В. Демко, Е.А. Собко, О.П. Ищенко. – DOI 10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 4. – С. 180-185.
36. Урясьев О.М. Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы: значение синтаз оксида азота / О.М. Урясьев, А.В. Шаханов, А.И. Рогачиков // Земский врач. – 2015. – № 1 (25). – С. 20-23.
37. Ушакова Д. В. Эпидемиология бронхиальной астмы / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов // Терапия. – 2018. – № 2. – С. 90-95.
38. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-24.

39. Фомина Д.С. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: дифференцированный подход к ведению пациентов / Д.С. Фомина, Е.В. Ястребова, Е.Н. Бобрикова // Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 69-75.
40. Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1999. – № 4. – С. 6-10.
41. Ширинкина А.С. Генетические факторы предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа / А.С. Ширинкина, А.Ю. Максимов. – DOI 10.7242/2658-705X/2020.2.7 // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2020. – № 2. – С. 66-74.
42. Ширинский В.С. Коморбидные заболевания актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский. – DOI 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29, № 1. – С. 7-12.
43. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma / P. Lange, J. Parner, J. Vestbo [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199810223391703 // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339 (17). – P. 1194-1200.
44. A community-based study of the epidemiology of asthma / J.W. Yunginger, C.E. Reed, E. J. O'Connell [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm/146.4.888 // Am Rev Respir Dis. – 1992. – Vol. 146 (4). – P. 888-894.
45. A missense mutation in the glucagon receptor gene is associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus / J. Hager, L. Hansen, C. Vaisse [et al.]. – DOI 10.1038/ng0395-299 // Nature genetics. – 1995. – Vol. 9 (3). – P. 299-304.
46. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma / H. Grasemann, C.N. Yandava, K. Storm van's Gravesande [et al.]. – DOI 10.1006/bbrc.2000.2794 // Biochemical and biophysical research communications. – 2000. – Vol. 272 (2). – P. 391-394.
47. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women / N.D. Quinton, A. J. Lee,

- R.J. Ross [et al.]. – DOI 10.1007/s004390100468 // Human genetics. – 2001. – Vol. 108. – P. 233-236.
48. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity / F. Huang, B.E. Del-Río-Navarro, S. Torres-Alcántara [et al.]. – DOI 10.1080/02770903.2016.1200611 // Journal of Asthma. – 2017. – Vol. 54 (2). – P. 153-161.
49. Agarwal A.K. Social classification: The need to update in the present scenario / A.K. Agarwal. – DOI 10.4103/0970-0218.39245 // Indian Journal of Community Medicine. – 2008. – Vol. 33 (1). – P. 50-51.
50. Ali O. Genetics of type 2 diabetes – DOI 10.4239/wjd. v4.i4.114 // World journal of diabetes. – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 114.
51. Al-Maskari F. Assessment of the direct medical costs of diabetes mellitus and its complications in the United Arab Emirates / F. Al-Maskari, M. El-Sadig, N. Nagelkerke. – DOI 10.1186/1471-2458-10-679// BMC public health. – 2010. – Vol. 10 (1). – P. 1-10.
52. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase / X.Q. Wei, I.G. Charles, A. Smith [et al.]. – DOI 10.1038/375408a0 // Nature. – 1995. – Vol. 375 (6530). – P. 408-411.
53. Alving K. Basic aspects of exhaled nitric oxide / K. Alving, A. Malinovschi // European Respiratory Monograph. – 2010. – Vol. 49. – P. 1-31.
54. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. – DOI 10.2337/dc12-2625 // Diabetes care. – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 1033-1046.
55. Asakawa H. Relationship of leptin level with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients / H. Asakawa, K. Tokunaga, F. Kawakami. – DOI 10.1016/s1056-8727(00)00145-8 // Journal of Diabetes and its Complications. – 2001. – Vol. 15 (2). – P. 57-62.
56. Assad N.A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases / N.A. Assad, A. Sood. – DOI 10.1016/j.biochi.2012.03.006 // Biochimie. – 2012. – Vol. 94 (10). – P. 2180-2189.

57. Association between asthma and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and impact on asthma control—a literature review / R.M. Torres, M.D.S. Souza, A.C.C. Coelho [et al.]. – DOI 10.1155/2021/8830439 // Canadian respiratory journal. – 2021. – Vol. 2021.
58. Association between prediabetes/diabetes and asthma exacerbations in a claims-based obese asthma cohort / T.D. Wu, E.P. Brigham, C.A. Keet [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2019.02.029 // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2019. – Vol. 7 (6). – P. 1868-1873.
59. Association between TNFA polymorphism and the development of asthma in the Japanese population / E. Noguchi, Y. Yokouchi, M. Shibasaki / [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.2110052 // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2002. – Vol. 166 (1). – P. 43-46.
60. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis / L. Zhang, Y. Yin, H. Zhang [et al.]. – DOI 10.1136/jim-2016-000127 // Journal of Investigative Medicine. – 2017. – Vol. 65 (1). – P. 57-64.
61. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis / Z. Jia, X. Zhang, S. Kang, Y.Wu [et al.]. – DOI 10.1507/endocrj.ej12-0463 // Endocrine journal. – 2013. – Vol. 60 (7). – P. 893-901.
62. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β 2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes: a population study / M. D'amato, L.R. Vitiani, G. Petrelli [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.158.6.9804126 // American journal of respiratory and critical care medicine. – 1998. – Vol. 158 (6). – P. 1968-1973.
63. Association of socio-economic status with family history in adult patients with asthma / P. Davoodi, P.A. Mahesh, A.D. Holla, N.B. Ramachandra // The Indian Journal of Medical Research. – 2013. – Vol. 138 (4). – P. 497.
64. Association of upper and lower airway eosinophilic inflammation with response to omalizumab in patients with severe asthma / M. Kurokawa, T. Koya, H. Takeuchi [et al.]. – DOI 10.1080/02770903.2018.1541357 // Journal of Asthma. – 2020. – Vol. 57 (1). – P. 71-78.

65. Associations between leptin and the leptin/adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984–2002 / B. Thorand, A. Zierer, J. Baumert [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-5491.2010.03043.x // *Diabetic medicine*. – 2010. – Vol. 27 (9). – P. 1004-1011.
66. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study / H. D. Yun, E. Knoebel, Y. Fenta [et al.]. – DOI 10.1016/j.mayocp.2012.05.020 // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier, 2012. – Vol. 87 (10). – P. 953-960.
67. Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study / N.T. Mueller, W. Koh, A.O. Odegaard [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2012.11.019 // *Diabetes research and clinical practice*. – 2013. – Vol. 99 (2). – P. 192-199.
68. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists / M. Schatz, C.A. Sorkness, J.T. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2006.01.011 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 117 (3). – P. 549-556.
69. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists / D. Foer, P.E. Beeler, J. Cui [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202004-0993OC // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – Vol. 203 (7). – P. 831-840.
70. Asthma programmes in diverse regions of the world: challenges, successes and lessons learnt / U.G. Lalloo, R.D. Walters, M. Adachi [et al.]. – DOI 10.5588/ijtld.11.0289 // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2011. – Vol. 15 (12). – P. 1574-1587.
71. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study / Y.Song, A. Klevak, J.E. Manson [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2010.09.010 // *Diabetes research and clinical practice*. – 2010. – Vol. 90 (3). – P. 365-371.
72. Asthma: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases / D.J. Jackson, T.V. Hartert, F.D. Martinez [et al.]. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201312-448LD // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – Vol. 11 (3). – P. S139-S145.

73. Bals R. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens / R. Bals, P.S. Hiemstra. – DOI 10.1183/09031936.03.00098803 // *European Respiratory Journal*. – 2004. – Vol. 23 (2). – P. 327-333.
74. Benefits and limitations of genome-wide association studies / V. Tam, N. Patel, M. Turcotte [et al.]. – DOI 10.1038/s41576-019-0127-1 // *Nature Reviews Genetics*. – 2019. – Vol. 20 (8). – P. 467-484.
75. Bredt D.S. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule / D.S. Bredt, S.H. Snyder. – DOI 10.1146/annurev.bi.63.070194.001135 // *Annual review of biochemistry*. – 1994. – Vol. 63 (1). – P. 175-195.
76. Butland B.K. Asthma onset and relapse in adult life: the British 1958 birth cohort study / B.K. Butland, D. P. Strachan. – DOI 10.1016/S1081-1206(10)60879-4 // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2007. – Vol. 98 (4). – P. 337-343.
77. Cai S. Augmented BH4 by gene transfer restores nitric oxide synthase function in hyperglycemic human endothelial cells / S. Cai, J. Khoo, K.M. Channon. – DOI 10.1016/j.cardiores.2004.10.040 // *Cardiovascular research*. – 2005. – Vol. 65 (4). – P. 823-831.
78. Cardet J.C. Nonrespiratory comorbidities in asthma / J.C. Cardet, A.A Bulkhi, R.F. Lockey. – DOI 10.1016/j.jaip.2021.08.027 // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2021. – Vol. 9 (11). – P. 3887-3897.
79. Cardiovascular risk profiles of adults with type-2 diabetes treated at urban hospitals in Riyadh, Saudi Arabia / F.A. Slail, O. Abid, A.M. Assiri [et al.]. – DOI 10.1016/j.jegh.2015.07.004 // *Journal of epidemiology and global health*. – 2016. – Vol. 6 (1). – P. 29-36.
80. Cava A.L. The weight of leptin in immunity / A.L. Cava, G. Matarese. – DOI 10.1038/nri1350 // *Nature Reviews Immunology*. – 2004. – Vol. 4 (5). – P. 371-379.
81. Cavkaytar O. Baseline management of asthma control / O. Cavkaytar, B.E. Sekerel. – DOI 10.1016/j.aller.2012.10.004 // *Allergologia et immunopathologia*. – 2014. – Vol. 42 (2). – P. 162-168.

82. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.]. – DOI 10.2147/COPD.S67283 // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2014. – P. 963-974.
83. Chu S. High concentration of glucose inhibits glomerular endothelial eNOS through a PKC mechanism / S. Chu, H.G. Bohlen. – DOI 10.1152/ajprenal.00006.2004 // American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2004. – Vol. 287 (3). – P. F384-F392.
84. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase / S.P. Janssens, A. Shimouchi, T. Quertermous [et al.] // Journal of biological chemistry. – 1992. – Vol. 267 (21). – P. 14519-14522.
85. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs / M. Cazzola, A. Segreti, L. Calzetta, P. Rogliani. – DOI 10.1097/MCP.0b013e32835b113a // Current opinion in pulmonary medicine. – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 36-41.
86. Considine R.V. Leptin and the regulation of body weight / R.V. Considine, J.F. Caro. – DOI 10.1016/s1357-2725(97)00050-2 // The international journal of biochemistry & cell biology. – 1997. – Vol. 29 (11). – P. 1255-1272.
87. Cross-sectional epidemiological survey of asthma in Jinan, China / D. Wang, W. Xiao, D. Ma [et al.]. – DOI 10.1111/resp.12005 // Respiriology. – 2013. – Vol. 18 (2). – P. 313-322.
88. Cui H. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity / H. Cui, M. López, K. Rahmouni. – DOI 10.1038/nrendo.2016.222 // Nature Reviews Endocrinology. – 2017. – Vol. 13 (6). – P. 338-351.
89. Custovic A. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? – DOI 10.1111/cea.12450// Clinical & Experimental Allergy. – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 54-62.
90. Cytokine receptor signal transduction and the control of hematopoietic cell development / S.S. Watowich, H. Wu, M. Socolovsky [et al.]. – DOI 10.1146/annurev.cellbio.12.1.91 // Annual review of cell and developmental biology. – 1996. – Vol. 12 (1). – P. 91-128.

91. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E.F. Juniper, P. M. O'Byrne, G. H. Guyatt [et al.]. – DOI 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x // *Eur Respir J.* – 1999. – Vol. 14. – P. 902-907.
92. Díaz G.A.H. Fracción de óxido nítrico exhalado como biomarcador en asma / G.A.H. Díaz, J.I.L. Apráez. – DOI 10.30789/rcneumologia.v27.n3.2015.81 // *Revista Colombiana de Neumología.* – 2015. – Vol. 27 (3). – P. 1.
93. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial / S. Wenzel, M. Castro, J. Corren [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)30307-5 // *The Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10039). – P. 31-44.
94. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma / A. Custovic, S.L. Johnston, I. Pavord [et al.]. – DOI 10.1111/all.12275 // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68 (12). – P. 1520-1531.
95. Effect of metformin on testicular expression and localization of leptin receptor and levels of leptin in the diabetic mice / L. Annie, M. Jeremy, G. Gurusubramanian [et al.]. – DOI 10.1002/mrd.23342 // *Molecular Reproduction and Development.* – 2020. – Vol. 87 (5). – P. 620-629.
96. Effects of aryl hydrocarbon receptor signaling on the modulation of TH1/TH2 balance / T. Negishi, Y. Kato, O. Ooneda [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.175.11.7348 // *The Journal of Immunology.* – 2005. – Vol. 175 (11). – P. 7348-7356.
97. Endotypes identified by cluster analysis in asthmatics and non-asthmatics and their clinical characteristics at follow-up: the case-control EGEA study / R. Nadif, M. Febrissy, M.V. Andrianjafimasy [et al.]. – DOI 10.1136/bmjresp-2020-000632 // *BMJ open respiratory research.* – 2020. – Vol. 7 (1). – P. e000632.
98. Enhanced expression of the leukotriene C4 synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma / M. Sanak, M. Pierzchalska, S.

- Bazan-Socha, A. Szczeklik. – DOI 10.1165/ajrcmb.23.3.4051 // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2000. – Vol. 23 (3). – P. 290-296.
99. Exhaled nitric oxide / F.C.L. Hoyte, L.M. Gross, R.K. Katial [et al.] // Immunology and allergy clinics. – 2019. – Vol. 21 (3). – P. 134-138.
100. Exogenous leptin enhances markers of airway fibrosis in a mouse model of chronic allergic airways disease / M.D. Ihrie, V.L. McQuade, J.T. Womble [et al.]. – DOI 10.1186/s12931-022-02048-z // Respiratory research. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 1-14.
101. Exogenous nitric oxide and endogenous glucose-stimulated β -cell nitric oxide augment insulin release / S.R. Smukler, L. Tang, M.B. Wheeler, A.M.F. Salapatek. – DOI 10.2337/diabetes.51.12.3450 // Diabetes. – 2002. – Vol. 51 (12). – P. 3450-3460.
102. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM / M. Quinn, M.C. Angelico, J.H. Warram, A.S. Krolewski. – DOI 10.1007/BF00403913 // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39. – P. 940-945.
103. Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression / D.J. Foster, P. Ravikumar, D.J. Bellotto [et al.]. – DOI 10.1152/ajplung.00041.2009 // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2010. – Vol. 298 (3). – P. L392-L403.
104. Florez J.C. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? – DOI 10.1007/s00125-008-1025-9 // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51 (7). – P. 1100-1110.
105. Florez J.C. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits / J.C. Florez, J.Hirschhorn, D.Altshuler. – DOI 10.1146/annurev.genom.4.070802.110436 // Annual review of genomics and human genetics. – 2003. – Vol. 4 (1). – P. 257-291.
106. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. – DOI 10.1007/s00424-010-0808-2// Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. – 2010. – Vol. 459. – P. 923-939.

107. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C Sessa. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr304 // European heart journal. – 2012. – Vol. 33 (7). – P. 829-837.
108. Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways / B.D. Modena, J.R. Tedrow, J. Milosevic [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201406-1099OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2014. – Vol. 190 (12). – P. 1363-1372.
109. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus—a meta-analysis / R. Veerabathiran, P. Aswathi, B. Iyshwarya [et al.]. – DOI 10.1080/07853890.2024.2302520 // Annals of medicine. – 2023. – Vol. 55 (2). – P. 2302520.
110. Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. – DOI 10.1038/nrg3118// Nature Reviews Genetics. – 2012. – Vol. 13 (2). – P. 135-145.
111. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. – URL: <https://ginasthma.org> (дата обращения: 30.12.2023).
112. Glucagon induces airway smooth muscle relaxation by nitric oxide and prostaglandin / D.B.R Insuela, J.B. Daleprane, L.P. Coelho [et al.]. – DOI 10.1530/JOE-14-0648 // E2. Journal of Endocrinology. – 2015. – Vol. 225 (3). – P. 205-217.
113. Glucagon reduces airway hyperreactivity, inflammation, and remodeling induced by ovalbumin / D. B.R. Insuela, C.T. Azevedo, D.S. Coutinho [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-42981-6 // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 6478.
114. Glucagon: role in the hyperglycemia of diabetes mellitus / R. Dobbs, H. Sakurai, H Sasaki [et al.]. – DOI 10.1126/science.1089999 // Science. – 1975. – Vol. 187 (4176). – P. 544-547.
115. Glucagon-like peptide 1 receptor: a novel pharmacological target for treating human bronchial hyperresponsiveness / P. Rogliani, L. Calzetta, B. Capuani [et al.]. – DOI

10.1165/rcmb.2015-0311OC // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2016. – Vol. 55 (6). – P. 804-814.

116. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product–induced protein arginine methyltransferase-1 expression / A. Ojima, Y. Ishibashi, T. Matsui [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajpath.2012.09.016 // The American journal of pathology. – 2013. – Vol. 182 (1). – P. 132-141.

117. Glycated hemoglobin A1c, lung function, and hospitalizations among adults with asthma / G. Yang, Y. Han, E. Forno [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2020.06.017 // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2020. – Vol. 8 (10). – P. 3409-3415.

118. Goligorsky M.S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide / M.S. Goligorsky, J. Chen, S. Brodsky. – DOI 10.1161/01.hyp.37.2.744 // Hypertension. – 2001. – Vol. 37 (2). – P. 744-748.

119. Gragnoli C. Linkage study of the glucagon receptor gene with type 2 diabetes mellitus in Italians / C. Gragnoli, E. Milord, J. F. Habener. – DOI 10.1016/j.metabol.2005.01.022 // Metabolism. – 2005. – Vol. 54 (6). – P. 786-787.

120. Harcourt B.E. Coming full circle in diabetes mellitus: from complications to initiation / B. E. Harcourt, S.A. Penfold, J.M. Forbes. – DOI 10.1038/nrendo.2012.236 // Nature Reviews Endocrinology. – 2013. – Vol. 9 (2). – P. 113-123.

121. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study / P. Almgren, M. Lehtovirta, B. Isomaa [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-011-2267-5 // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54. – P. 2811-2819.

122. Herman W. H. The global burden of diabetes: an overview. / W. H. Herman. – DOI 10.1007/978-3-319-41559-8_1 // Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities. – 2017. – P. 1-5.

123. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway / M. Cazzola, L. Calzetta, P. Rogliani [et al.]. – DOI

10.1165/rcmb.2011-0449OC // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2012. – Vol. 47 (4). – P. 509-516.

124. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells / F. Cosentino, K. Hishikawa, Z.S. Katusic, T.F. Lüscher. – DOI 10.1161/01.cir.96.1.25 // Circulation. – 1997. – Vol. 96 (1). – P. 25-28.

125. Hispanics/Latinos with type 2 diabetes have functional and symptomatic pulmonary impairment mirroring kidney microangiopathy: findings from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) / O.L. Klein, L. Aviles-Santa, J. Cai [et al.]. – DOI 10.2337/dc16-1170 // Diabetes care. – 2016. – Vol. 39 (11). – P. 2051-2057.

126. Holloway J.W. The Genetics of Asthma / J. W. Holloway, I.A. Yang, S.T. Holgate // Asthma. – Copyright ERS Journals Ltd, 2003. – Vol. 8. – P. 26-56.

127. Hoyte F.C.L. Exhaled nitric oxide: an update / F.C.L. Hoyte, L.M. Gross, R.K. Katial. – DOI 10.1016/j.iac.2018.06.001// Immunology and allergy clinics. – 2018. – Vol. 38 (4). – P. 573-585.

128. Hyperglycemia enhances nitric oxide production in diabetes: a study from South Indian patients / R. Adela, S.K. Nethi, P.K. Bagul [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0125270 // PloS one. – 2015. – Vol. 10 (4). – P. e0125270.

129. Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells / H.T. Bergen, T. C. Cherlet, P. Manuel, J. E. Scott. – DOI 10.1165/ajrcmb.27.1.4540 // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2002. – Vol. 27 (1). – P. 71-77.

130. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells / K. Chibana, J.B. Trudeau, A.T. Mustovich [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2008.02969.x // Clinical & Experimental Allergy. – 2008. – Vol. 38 (6). – P. 936-946.

131. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Saudi Arabia: An overview / A. Alotaibi, L. Perry, L. Gholizadeh, A. Al-Ganmi. – DOI 10.1016/j.jegh.2017.10.001 // Journal of epidemiology and global health. – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 211-218.

132. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: One-year follow-up / L. Baltieri, E. Cazzo, A.L. Souza [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2018.10.017 // *Respiratory medicine*. – 2018. – Vol. 145. – P. 48-56.
133. Insuela D.B.R. Glucagon and glucagon-like peptide-1 as novel anti-inflammatory and immunomodulatory compounds / D.B.R. Insuela, V.F. Carvalho. – DOI 10.1016/j.ejphar.2017.07.015 // *European journal of pharmacology*. – 2017. – Vol. 812. – P. 64-72.
134. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults / B.H. Thuesen, L.L.N. Husemoen, L.G. Hersoug [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2008.03197.x // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2009. – Vol. 39 (5). – P. 700-707.
135. Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types / U. Förstermann, H.H. Schmidt, J.S. Pollock [et al.]. – DOI 10.1016/0006-2952(91)90581-o // *Biochemical pharmacology*. – 1991. – Vol. 42 (10). – P. 1849-1857.
136. Kaneko Y. K. Dual role of nitric oxide in pancreatic β -cells / Y.K. Kaneko, T. Ishikawa. – DOI 10.1254/jphs.13r10cp // *Journal of pharmacological sciences*. – 2013. – Vol. 123 (4). – P. 295-300.
137. Katsiki N. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus / N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, M. Banach. – DOI 10.1038/aps.2018.40 // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2018. – Vol. 39 (7). – P. 1176-1188.
138. Kuziemski K. Impact of diabetes mellitus on functional exercise capacity and pulmonary functions in patients with diabetes and healthy persons / K. Kuziemski, W. Słomiński, E. Jassem. – DOI 10.1186/s12902-018-0328-1 // *BMC endocrine disorders*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1-8.
139. Ledford D.K. Asthma and comorbidities / D.K. Ledford, R.F. Lockey. – DOI 10.1097/ACI.0b013e32835c16b6 // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 78-86.

140. LEP G2548A polymorphism is associated with increased serum leptin and insulin resistance among T2DM Malaysian patients / L.A. Ali, K. Jemon, N.A. Latif [et al.]. – DOI 10.37796/2211-8039.1326 // *BioMedicine*. – 2022. – Vol. 12 (3). – P. 1.
141. Leptin and adiponectin are valuable serum markers explaining obesity/bronchial asthma interrelationship / A. Salah, M. Ragab, W. Mansour, M. Taher. – DOI 10.1016/j.ejcdt.2015.02.012// *Egyptian journal of chest diseases and tuberculosis*. – 2015. – Vol. 64 (3). – P. 529-533.
142. Leptin and leptin receptor expression in asthma / A. Bruno, E. Pace, P. Chanez [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2009.04.032 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 124 (2). – P. 230-237. e4.
143. Leptin and resistin in overweight patients with and without asthma / M. Muc, A. Todo-Bom, A. Mota-Pinto [et al.]. – DOI 10.1016/j.aller.2013.03.004 // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2014. – Vol. 42. (5). – P. 415-421.
144. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism / G.J. Morton, M.W. Schwartz. – DOI 10.1152/physrev.00007.2010 // *Physiological reviews*. – 2011. – Vol. 91 (2). – P. 389-411.
145. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells / T. Gainsford, T. A. Willson, D. Metcalf [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.93.25.14564 // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1996. – Vol. 93 (25). – P. 14564-14568.
146. Leptin favors Th17/Treg cell subsets imbalance associated with allergic asthma severity / C.M. Vollmer, A.S. Dias, L.M. Lopes [et al.]. – DOI 10.1002/ctt2.12153 // *Clinical and translational allergy*. – 2022. – Vol. 12 (6). – P. e12153.
147. Leptin gene G2548A polymorphism among mongolians with metabolic syndrome / B. Dagdan, A. Chuluun-Erdene, O. Sengeragchaa [et al.]. – DOI 10.3390/medsci7010003 // *Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 3.

148. Leptin gene polymorphism affects leptin level in childhood asthma / D. Szczepankiewicz, P. Sobkowiak, B. Narożna [et al.]. – DOI 10.1007/s12519-018-0182-2 // World Journal of Pediatrics. – 2018. – Vol. 14. – P. 601-606.
149. Leptin in cord blood associates with asthma risk at age 3 in the offspring of women with gestational obesity / J. Castro-Rodriguez, E. Forno, P. Casanello [et al.]. – DOI 10.1513/AnnalsATS.202001-080OC // Annals of the American Thoracic Society. – 2020. – Vol. 17 (12). – P. 1583-1589.
150. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G.M Lord, G. Matarese, J.K. Howard [et al.]. – DOI 10.1038/29795 // Nature. – 1998. – Vol. 394 (6696). – P. 897-901.
151. Leptin positively regulates MUC5AC production and secretion induced by interleukin-13 in human bronchial epithelial cells / W. Hao, J. Wang, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbrc.2017.09.106 // Biochemical and biophysical research communications. – 2017. – Vol. 493 (2). – P. 979-984.
152. Leptin promotes allergic airway inflammation through targeting the unfolded protein response pathway / H. Zheng, D. Wu, X. Wu [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-27278-4 // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 8905.
153. Leptin promotes fibroproliferative acute respiratory distress syndrome by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor- γ / M. Jain, G.R.S. Budinger, A. Lo [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201009-1409OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2011. – Vol. 183 (11). – P. 1490-1498.
154. Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate diurnal patterns of feeding, locomotion, and metabolism / C.L. Faber, J.D. Deem, B.A. Phan [et al.]. – DOI 10.7554/eLife.63671 // Elife. – 2021. – Vol. 10. – P. e63671.
155. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study / T.J.T Sutherland, M. R. Sears, C.R. McLachlan [et al.]. – DOI 10.1016/S1081-1206(10)60161-5 // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2009. – Vol. 103 (2). – P. 101-107.

156. Localization of the glucagon receptor gene to human chromosome band 17q25 / S. Menzel, M. Stoffel, R. Espinosa [et al.]. – DOI 10.1006/geno.1994.1179 // *Genomics*. – 1994. – Vol. 20 (2). – P. 327-328.
157. Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients / P. Rogliani, M.G. Matera, L. Calzetta [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2019.06.015 // *Respiratory Medicine*. – 2019. – Vol. 154. – P. 86-92.
158. Lung function abnormalities in children with type 1 diabetes / R. van Gent, H.J.L. Brackel, M. de Vroede, C.K. van der Ent. – DOI 10.1053/rmed.2002.1402 // *Respiratory medicine*. – 2002. – Vol. 96 (12). – P. 976-978.
159. Lung volume dependence of respiratory function in rodent models of diabetes mellitus / R. Südy, Á. Schranc, G.H. Fodor [et al.]. – DOI 10.1186/s12931-020-01334-y // *Respiratory research*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1-12.
160. Matarese G. Leptin in immunology / G. Matarese, S. Moschos, C.S. Mantzoros. – DOI 10.4049/jimmunol.174.6.3137 // *The Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 174 (6). – P. 3137-3142.
161. Meigs J.B. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study / J.B. Meigs, L.A. Cupples, P.W. Wilson. – DOI 10.2337/diabetes.49.12.2201 // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49 (12). – P. 2201-2207.
162. Melanson S.W. Nebulized glucagon in the treatment of bronchospasm in asthmatic patients / S.W. Melanson, G. Bonfante, M.B. Heller. – DOI 10.1016/s0735-6757(98)90100-0 // *The American journal of emergency medicine*. – 1998. – Vol. 16 (3). – P. 272-275.
163. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial / I.D. Pavord, S. Korn, P. Howarth [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(12)60988-X // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380 (9842). – P. 651-659.
164. Metabolic disorders in chronic lung diseases / O. Papaioannou, T. Karampitsakos, I. Barbayiann [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2017.00246 // *Frontiers in medicine*. – 2018. – Vol. 4. – P. 246.

165. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study / B.M. Brumpton, C.A. Camargo, P. R. Romundstad [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00046013 // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 42 (6). – P. 1495-1502.
166. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study / B. Naveed, M.D. Weiden, S. Kwon [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201109-1672OC // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2012. – Vol. 185. (4). – P. 392-399.
167. Müller W.A. The effect of experimental insulin deficiency on glucagon secretion / W.A. Müller, G.R. Faloona, R. H. Unger. – DOI 10.1172/JCI106691 // *The Journal of clinical investigation*. – 1971. – Vol. 50 (9). – P. 1992-1999.
168. Multivariate genetic analysis of atopy phenotypes in a selected sample of twins / S.F. Thomsen, C.S. Ulrik, K.O. Kyvik [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2006.02512.x // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2006. – Vol. 36 (11). – P. 1382-1390.
169. Muniyappa R. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium / R. Muniyappa, M.J. Quon. – DOI 10.1097/MCO.0b013e32819f8ecd // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. – 2007. – Vol. 10 (4). – P. 523-530.
170. Murray C.S. Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma? / C.S. Murray. – DOI 10.1097/ACI.0b013e3282f41769 // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2008. – Vol. 8 (1). – P. 77-81.
171. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications / T. Kelesidis, I. Kelesidis, S. Chou, C.S. Mantzoros. – DOI 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008 // *Annals of internal medicine*. – 2010. – Vol. 152 (2). – P. 93-100.
172. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty / L. Fu, R.J. Freishtat, H. Gordish-Dressman [et al.]. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201402-084OC // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – Vol. 11 (6). – P. 939-944.
173. Nie Z. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats / Z. Nie, D.B. Jacoby, A.D. Fryer. – DOI 10.1165/rcmb.2013-

0452OC // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2014. – Vol. 51 (2). – P. 251-261.

174. Nitric oxide availability in diabetes mellitus / M.L. Honing, P.J. Morrison, J.D. Banga [et al.]. – DOI 10.1002/(sici)1099-0895(1998090)14:3<241::aid-dmr216>3.0.co;2-r // Diabetes/metabolism reviews. – 1998. – Vol. 14 (3). – P. 241-249.

175. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F.L.M. Ricciardolo, P. J. Sterk, B. Gaston, G. Folkerts. – DOI 10.1152/physrev.00034.2003 // Physiological reviews. – 2004. – Vol. 84 (3). – P. 731-765.

176. Nitric oxide preferentially induces type 1 T cell differentiation by selectively up-regulating IL-12 receptor β 2 expression via cGMP / W. Niedbala, X. Wei, C. Campbell [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.252464599 // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – Vol. 99 (25). – P. 16186-16191.

177. Nitric oxide system and diabetic nephropathy / B.S. Dellamea, C.B. Leitão, R. Friedman, L. H. Canani. – DOI 10.1186/1758-5996-6-17 // Diabetology & metabolic syndrome. – 2014. – Vol. 6. – P. 1-6.

178. Onyango E.M. The rise of noncommunicable diseases in Kenya: an examination of the time trends and contribution of the changes in diet and physical inactivity / E.M. Onyango, B.M. Onyango. – DOI 10.2991/j.jegh.2017.11.004 // Journal of epidemiology and global health. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 1.

179. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes / D. Pitocco, F. Zaccardi, E.D. Stasio [et al.]. – DOI 10.1900/RDS.2010.7.15 // The review of diabetic studies: RDS. – 2010. – Vol. 7 (1). – P. 15.

180. Óxido nítrico: una molécula multifuncional / S. Gorocica, R. Chávez, R. Lascurain [et al.]. // Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. – 1999. – Vol. 12 (4). – P. 300-304.

181. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus / F.G. Banting, C.H. Best, J.B. Collip [et al.]. // Canadian Medical Association Journal. – 1922. – Vol. 12 (3). – P. 141.

182. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence / S.H. Arshad, A. Raza, L. Lau [et al.]. – DOI 10.1186/s12931-014-0153-7 // *Respiratory research*. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 1-11.
183. Patni N. Congenital generalized lipodystrophies—new insights into metabolic dysfunction / N. Patni, A. Garg. – DOI 10.1038/nrendo.2015.123 // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2015. – Vol. 11 (9). – P. 522-534.
184. Perez M.K. Metabolic asthma: is there a link between obesity, diabetes, and asthma? / M.K. Perez, G. Piedimonte. – DOI 10.1016/j.iac.2014.07.002 // *Immunology and Allergy Clinics*. – 2014. – Vol. 34 (4). – P. 777-784.
185. PERK pathway is involved in NO-induced apoptosis in endothelial cells cocultured with RPE under high glucose conditions / X. Zhang, Y. Fu, X. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/j.niox.2014.05.001 // *Nitric Oxide*. – 2014. – Vol. 40. – P. 10-16.
186. Plasma leptin concentration in patients with Type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factors and insulin resistance / N.A. Abdella, O.A. Mojiminiyi, M.A. Moussa [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-5491.2004.01405. x. // *Diabetic medicine*. – 2005. – Vol. 22 (3). – P. 278-285.
187. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease / S.G. Wannamethee, J. Tchernova, P. Whincup [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.012 // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 191 (2). – P. 418-426.
188. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus: a new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma / A.A. Fryer, A. Bianco, M. Hepple [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.161.5.9903006 // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2000. – Vol. 161 (5). – P. 1437-1442.
189. Postabsorptive hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus analyzed with a novel enzyme-linked immunosorbent assay / T. Matsuo, J. Miyagawa, Y. Kusunoki [et al.]. – DOI 10.1111/jdi.12400 // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 324-331.

190. Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa / A.M. Bentley, Q. Hamid, D.S. Robinson [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.153.2.8564096 // American journal of respiratory and critical care medicine. – 1996. – Vol. 153 (2). – P. 551-556.
191. Prevalence and risk factors for bronchial asthma in Indian adults: a multicentre study / A.N. Aggarwal, K. Chaudhry, S.K. Chhabra [et al.]. // Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences. – 2006. – Vol. 48 (1). – P. 13.
192. Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors among tea garden and general population in Dibrugarh, Assam, India / T.G. Mahanta, R. Joshi, B.N. Mahanta, D. Xavier. – DOI 10.1016/j.jegh.2013.04.001 // Journal of epidemiology and global health. – 2013. – Vol. 3 (3). – P. 147-156.
193. Regulatory effect of mitoQ on the mtROS-NLRP3 inflammasome pathway in leptin-pretreated BEAS-2 cells / L. Chong, H. Li, L. Zhu, G. Yu. – DOI 10.3892/etm.2021.9897 // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2021. – Vol. 21 (5). – P. 1-9.
194. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Uslu, N. Kebapçı, M. Kara, C. Bal. – DOI 10.3892/etm.2012.557 // Experimental and therapeutic medicine. – 2012. – Vol. 4 (1). – P. 113-120.
195. Requirement for the p75 TNF- α receptor 2 in the regulation of airway hyperresponsiveness by $\gamma\delta$ T cells / A. Kanehiro, M.Lahn, M.J. Mäkelä [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.169.8.4190 // The Journal of Immunology. – 2002. – Vol. 169 (8). – P. 4190-4197.
196. Ricciardolo F.L.M. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management / F.L.M Ricciardolo, V. Sorbello, G. Ciprandi. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3805 // Allergy and asthma proceedings. – OceanSide Publications, Inc, 2015. – Vol. 36 (1). – P. e1-e8.

197. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. – DOI 10.4103/2468-8827.184853// International Journal of Noncommunicable Diseases. – 2016. – Vol. 1 (1). – P. 3-8.
198. Role of glucagon and its receptor in the pathogenesis of diabetes / Y. Jia, Y. Liu, L. Feng [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.928016 // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – P. 928016.
199. Role of Leptin as a link between Asthma and Obesity: A systematic Review and Meta-Analysis / H. Sánchez-Ortega, C. Jiménez-Cortegana, J.P. Novalbos-Ruiz [et al.]. – DOI 10.3390/ijms24010546 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 24 (1). – P. 546.
200. Roth G. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018 // The Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 1736-88.
201. Saidullah B. Onset of diabetes modulates the airway smooth muscle reactivity of guinea pigs: role of epithelial mediators / B. Saidullah, K.Muralidhar, M. Fahim. – DOI 10.1540/jsmr.50.29 // Journal of Smooth Muscle Research. – 2014. – Vol. 50. – P. 29-38.
202. Scientific foundations of allergen-specific immunotherapy for allergic disease / M.B Soyka, W. van de Veen, D. Holzmann [et al.]. – DOI 10.1378/chest.14-0049 // Chest. – 2014. – Vol. 146 (5). – P. 1347-1357.
203. Serum biomarkers of inflammation and adiposity in the LABS cohort: Associations with metabolic disease and surgical outcomes / R.W. O'Rourke, G.S Johnson, J.Q. Purnell [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-018-0088-z // International Journal of Obesity. – 2019. – Vol. 43 (2). – P. 285-296.
204. Serum levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma severity, lung function and BMI / R.N. Kalmarzi, P. Ataee, M. Mansori [et al.]. – DOI 10.1016/j.aller.2016.09.004 // Allergologia et immunopathologia. – 2017. – Vol. 45 (3). – P. 258-264.

205. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype / M. Amelink, J. C. de Groot, S.B. de Nijs [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.04.052 // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 132 (2). – P. 336-341.
206. Shen L.X. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA/ L.X. Shen, J.P. Basilion, V.P. Stanton. – DOI 10.1073/pnas.96.14.7871// Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1999. – Vol. 96 (14). – P. 7871-7876.
207. SNPs, adipokynes and adiposity in children with asthma / M.E Machado, L.C. Porto, M.G. Alves Galvão [et al.]. – DOI 10.1080/02770903.2022.2077218 // Journal of Asthma. – 2023. – Vol. 60 (3). – P. 446-457.
208. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice / M.W. Schwartz, D.G. Baskin, T. R. Bukowski [et al.]. – DOI 10.2337/diab.45.4.531 // Diabetes. – 1996. – Vol. 45 (4). – P. 531-535.
209. Structure of the full-length glucagon class B G-protein-coupled receptor / H. Zhang, A. Qiao, D. Yang [et al.]. – DOI 10.1038/nature22363 // Nature. – 2017. – Vol. 546 (7657). – P. 259-264.
210. Study of leptin gene polymorphism and leptin serum level in alopecia areata patients / H. Bazid, M. Hammam, M. Mostafa [et al.]. – DOI 10.1080/15321819.2022.2088294 // Journal of Immunoassay and Immunochemistry. – 2022. – Vol. 43 (6). – P. 605-617.
211. Suresh V. Measurement of IL-13–Induced INOS-Derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells / V. Suresh, J.D. Mih, S.C. George. – DOI 10.1165/rcmb.2006-0419OC // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2007. – Vol. 37 (1). – P. 97-104.
212. Szeffler S. J. Advances in pediatric asthma in 2014: Moving toward a population health perspective. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.12.1921 // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 135 (3). – P. 644-652.

213. T cell–derived inducible nitric oxide synthase switches off Th17 cell differentiation / J. Yang, R. Zhang, G. Lu [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20122494 // Journal of Experimental Medicine. – 2013. – Vol. 210 (7). – P. 1447-1462.
214. Tesse R. Asthma and endocrine disorders: shared mechanisms and genetic pleiotropy / R. Tesse, M. Schieck, M. Kabesch. – DOI 10.1016/j.mce.2010.11.032 // Molecular and cellular endocrinology. – 2011. – Vol. 333 (2). – P. 103-111.
215. TGF- β 1 gene polymorphisms / D. Buckova, L.I. Hollá, P. Benes [et al.]. – DOI 10.1034/j.1398-9995.2001.00373.x // Allergy-Koebenhavn. – 2001. – Vol. 56 (12). – P. 1236-1236.
216. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia / N.J.W. Albrechtsen, R.E. Kuhre, J. Pedersen [et al.]. – DOI 10.2217/bmm-2016-0090 // Biomarkers in medicine. – 2016. – Vol. 10 (11). – P. 1141-1151.
217. The economic consequences of asthma among adults in Sweden / S. Jansson, E. Rönmark, B. Forsberg [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2007.06.029 // Respiratory medicine. – 2007. – Vol. 101 (11). – P. 2263-2270.
218. The genetic factors of the airway epithelium associated with the pathology of asthma / M. Ranjbar, C. E. Whetstone, H. Omer [et al.]. – DOI 10.3390/genes13101870 // Genes. – 2022. – Vol. 13 (10). – P. 1870.
219. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt [et al.]. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x // Allergy. – 2004. – Vol. 59 (5). – P. 469-478.
220. The Gly40Ser mutation in the human glucagon receptor gene associated with NIDDM results in a receptor with reduced sensitivity to glucagon / L. H. Hansen, N. Abrahamsen, J. Hager [et al.]. – DOI 10.2337/diab.45.6.725 // Diabetes. – 1996. – Vol. 45 (6). – P. 725-730.
221. The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells / D.L. Eizirik, M. Flodström, A.E. Karlsen, N. Welsh. – DOI 10.1007/BF00403906 // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39. – P. 875-890.

222. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients / A. Stefanović, J. Kotur-Stevuljević, S. Spasić [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2007.07.019 // *Diabetes research and clinical practice*. – 2008. – Vol. 79 (1). – P. 156-163.
223. The liver- α -cell axis and type 2 diabetes / N.J.W. Albrechtsen, J. Pedersen, K.D. Galsgaard [et al.]. – DOI 10.1210/er.2018-00251 // *Endocrine reviews*. – 2019. – Vol. 40 (5). – P. 1353-1366.
224. Tillil H. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients / H. Tillil, J. Köbberling. – DOI 10.2337/diab.36.1.93 // *Diabetes*. – 1987. – Vol. 36. (1). – P. 93-99.
225. Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level / W. Han, J. Li, H. Tang, L. Sun. – DOI 10.1016/j.bbrc.2017.01.135 // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2017. – Vol. 484 (2). – P. 396-402.
226. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis / B.F. Voight, L.J. Scott, V. Steinthorsdottir [et al.]. – DOI 10.1038/ng.609 // *Nature genetics*. – 2010. – Vol. 42 (7). – P. 579-589.
227. Uetani K. Nitric oxide synthase 2 through an autocrine loop via respiratory epithelial cell-derived mediator / K. Uetani, M.J. Thomassen, S.C. Erzurum. – DOI 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1179 // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2001. – Vol. 280 (6). – P. L1179-L1188.
228. Unger R.H. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology / R.H. Unger, L. Orci. – DOI 10.1056/NEJM198106253042604 // *New England Journal of Medicine*. – 1981. – Vol. 304 (26). – P. 1575-1580.
229. Unger R.H. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus / R.H. Unger, L. Orci. – DOI 10.1016/s0140-6736(75)92375-2 // *The Lancet*. – 1975. – Vol. 305 (7897). – P. 14-16.

230. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data / W. Wu, E. Bleecker, W. Moore [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.11.042 // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 133 (5). – P. 1280-1288.
231. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study / P.J. Talmud, A.D. Hingorani, J.A. Cooper [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.b4838 // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 38-48.
232. Vijayan V.K. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach // Indian Journal of Medical Research. – 2008. – Vol. 128 (3). – P. 326-327.
233. Voluntary activity modulates sugar-induced elastic fiber remodeling in the alveolar region of the mouse lung / J. Hollenbach, E. Lopez-Rodriguez, C. Mühlfeld, J. Schipke. – DOI 10.3390/ijms20102438 // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20 (10). – P. 2438.
234. Wang Y. Leptin and asthma: what are the interactive correlations? / Y. Wang, C. Hu. – DOI 10.3390/biom12121780 // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12 (12). – P. 1780.
235. Wu G. Nitric oxide synthesis and the effect of aminoguanidine and N G-monomethyl-L-arginine on the onset of diabetes in the spontaneously diabetic BB rat / T.D. Wu. – DOI 10.2337/diab.44.3.360 // Diabetes. – 1995. – Vol. 44 (3). – P. 360-364.
236. Wu T.D. Diabetes, insulin resistance, and asthma: a review of potential links / T.D. Wu. – DOI 10.1097/MCP.0000000000000738 // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 29-36.
237. Yang P. Hyperglycemia induces inducible nitric oxide synthase gene expression and consequent nitrosative stress via c-Jun N-terminal kinase activation / P. Yang, Y. Cao, H. Li. – DOI 10.1016/j.ajog.2010.05.003 // American journal of obstetrics and gynecology. – 2010. – Vol. 203 (2). – P. 185-185.

238. Yatera K. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma / K. Yatera, H. Mukae. – DOI 10.1016/j.resinv.2019.03.007 // *Respiratory Investigation*. – 2019. – Vol. 57 (4). – P. 295-297.
239. Zimmet P. The global epidemiology of diabetes mellitus / P. Zimmet. – DOI 10.1620/tjem.141.suppl_41// *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 1983. – Vol. 141. – P. 41-54.
240. Zou M.H. Peroxynitrite and vascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus / M. Zou, R. Cohen, V. Ullrich. – DOI 10.1080/10623320490482619 // *Endothelium*. – 2004. – Vol 11 (2). – P. 89-97.