

Бронхиальная астма и ожирение

И.А. СОЛОВЬЕВА^{1,2}, Е.А. СОБКО^{1,2}, И.В. ДЕМКО^{1,2}, А.Ю. КРАПОШИНА¹, Н.В. ГОРДЕЕВА^{1,2},
М.М. ЛОКТИОНОВА^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²Красноярское ГБУЗ «Красноярская краевая больница», Красноярск, Россия

Аннотация

Проблемой современной медицины является оптимизация лечения больных с сочетанной патологией, число которых неуклонно растет в последние годы. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения определяет тяжесть течения заболевания, низкий уровень контроля, резистентность к базисной терапии в сочетании с более частым использованием β-агонистов для купирования симптомов, частыми госпитализациями при обострении заболевания. В настоящее время известны только некоторые патогенетические звенья, объясняющие негативное влияние висцерального ожирения на течение астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, адипокины.

Asthma and obesity

I.A. SOLOVEVA^{1,2}, E.A. SOBKO^{1,2}, I.V. DEMKO^{1,2}, A.Yu. KRAPOSHINA¹, N.V. GORDEEVA^{1,2}, M.M. LOKTIONOVA^{1,2}

¹Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Krasnoyarsk Territorial Hospital, Krasnoyarsk, Russia

The problem of modern medicine is to optimize the treatment of patients with comorbidity, whose number has been growing steadily in recent years. The concurrence of asthma and obesity determines the severity of disease, low-level control, and resistance to basic therapy in conjunction with more frequent use of β-agonists for relief of symptoms, and frequent hospitalizations for a disease exacerbation. Currently, there are only a few known pathogenetic components that are responsible for the negative impact of visceral obesity on the course of asthma.

Keywords: asthma, obesity, adipokines.

БА — бронхиальной астмой
ГКС — глюкокортикостероиды
ИЛ — интерлейкин
ИНФ-γ — интерферон-γ
КЖ — качество жизни

ОВФ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СРБ — С-реактивный белок
ФВД — функция внешнего дыхания
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Актуальной проблемой современной медицины является оптимизация лечения больных с сочетанной патологией, число которых увеличивается в последние годы [1]. Наличие нескольких заболеваний одновременно влияет на каждое из них, утяжеляя их течение, способствует более раннему формированию осложнений и создает трудности для лечения больных. В ряде исследований показано, что увеличение заболеваемости бронхиальной астмой (БА) происходит одновременно с прогрессирующим ростом числа лиц с избыточной массой тела. Более того, установлено, что ожирение повышает риск развития БА у взрослых в 1,82 раза и у детей в 1,98 раза [2, 3].

Сведения об авторах:

Собко Елена Альбертовна — д.м.н., доц. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-аллерголог высшей категории, зав. отд-нием аллергологии Краевой клинической больницы

Демко Ирина Владимировна — проф., д.м.н., зав. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Крапошина Ангелина Юрьевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО

Гордеева Наталья Владимировна — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-пульмонолог Краевой клинической больницы

Локтионова Мария Михайловна — студент лечебного факультета, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

При сочетании БА и ожирения чаще встречаются больные с тяжелым течением заболевания, низкими показателями достижения контроля БА, резистентностью к базисной терапии в сочетании с более частым использованием β-агонистов для купирования симптомов, частыми госпитализациями при обострении заболевания [4–8]. Кроме того, ожирение значительно влияет на субъективную переносимость пациентами с БА своего заболевания, что подтверждается снижением качества жизни (КЖ) [9]. Вместе с тем снижение массы тела у больных БА с избыточной массой тела способствует повышению уровня контроля над заболеванием, улучшению КЖ и параметров функции внешнего дыхания (ФВД) [10].

Известны некоторые патогенетические звенья, объясняющие негативное влияние висцерального ожирения на течение БА [11]. К ним относятся изменение механики дыхания, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, иммунологические и гормональные нарушения. Важно, что наличие именно висцерального типа ожирения усугубляет течение БА [12]. Висцеральный жир, содержащийся вокруг внутренних органов, брыжейке и сальнике, отличается от подкожного по типу адипоцитов, их эндокринной функции, липолитической активности, чувствитель-

Контактная информация:

Соловьева Ирина Анатольевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-аллерголог Краевой клинической больницы; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

ности к инсулину и другим гормонам. Висцеральная жировая ткань характеризуется большей васкуляризацией, кровоснабжением и иннервацией по сравнению с подкожным жиром [13]. Даже в отсутствие БА избыточное отложение жировой ткани приводит к физиологическим изменениям функции легких, включая снижение легочных объемов, увеличение ригидности грудной клетки, повышение кислородной стоимости дыхания с формированием диспноэ [14]. Обращая особое внимание на механические факторы расстройств дыхания при ожирении, можно выделить влияние абдоминального (висцерального) ожирения на рестриктивный тип нарушений ФВД, что проявляется снижением остаточного объема легких и жизненной емкости легких [15]. В то же время установлено, что увеличение степени абдоминального ожирения сочетается с более выраженным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), что свидетельствует об ограничении потока выдыхаемого воздуха у лиц с избыточной массой тела [16]. Причиной отклонения данных показателей является изменение физиологии нормального дыхания. Так, при отложении жира вокруг ребер происходит увеличение массы и снижение податливости стенок грудной клетки, а также связанное с этим затруднение в увеличении объема грудной клетки на вдохе. Отложение жира в средостении ограничивает подвижность легких. Избыточное отложение жира в брюшной полости способствует перерастяжению мышечных волокон диафрагмы и приводит к ограничению ее подвижности [17]. Снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема уменьшает способность дыхательных путей к нормальной проходимости, приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, уменьшению калибра и сужению просвета дыхательных путей [18]. Для преодоления ригидности грудной клетки и сопротивления дыхательных путей требуется дополнительная энергия, возрастает работа дыхания, развивается утомление и слабость дыхательной мускулатуры, что клинически проявляется одышкой [19].

В последние годы активно обсуждается роль малых дыхательных путей в формировании симптомов БА. Малые дыхательные пути представляют собой бронхи малого калибра, диаметром менее 2 мм, без хрящей и желез, но с хорошо развитым мышечным слоем [20]. Воспаление и реконструкция малых дыхательных путей способствуют развитию клинических проявлений БА [21, 22]. Повышенное сопротивление малых дыхательных путей ассоциировано с низким контролем заболевания, выраженной гиперреактивностью бронхов, БА физической нагрузки и поздними аллергическими реакциями [23].

Об изменении проходимости бронхов на уровне мелких дыхательных путей при ожирении свидетельствуют результаты различных исследований. Такие показатели, как резервный объем выдоха (РО_{max}) и функциональная резервная емкость легких, играют важную роль в поддержании проходимости дистальных дыхательных путей. У пациентов с абдоминальным типом ожирения данные параметры значительно снижаются. При уменьшении РО_{max} ниже объема закрытия происходит коллапс альвеол и развитие микроателектазов. Мелкие дыхательные пути начинают спадаться, поэтому многие альвеолы не вентилируются, развивается внутрилегочное шунтирование и нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения [24]. В то же время при снижении массы тела у пациентов с ожирением при оценке проходимости бронхов наиболее позитивная динамика наблюдается на уровне мелких бронхов [25].

Таким образом, интенсивность бронхообструктивного синдрома у пациентов с БА при абдоминальном типе ожирения значительно увеличивается, что проявляется выраженностью клинических симптомов (заложенность в груди, приступы удушья, снижение толерантности к физической нагрузке) и более частыми обострениями. Сочетание БА и ожирения может усугублять нарушения проходимости и влиять на скорость ремоделирования мелких дыхательных путей, формирование воздушных ловушек и перераздувание легких.

В настоящее время не вызывает сомнений роль иммунных нарушений в патогенезе и прогрессировании БА [26]. Сдвиг баланса Т-хелперов в сторону лимфоцитов Th2 сопровождается активацией В-лимфоцитов и повышением уровня IgE [27]. Дисбаланс цитокинов в сторону повышения уровня провоспалитель-

ных (интерлейкин — ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, α -фактор некроза опухоли — α -ФНО) и снижению противовоспалительных (интерферон- γ — ИНФ- γ , ИЛ-10, ИЛ-12) способствует хронизации воспаления стенки бронхиального дерева [28]. Увеличение уровней провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови у больных БА служит подтверждением системного воспаления, взаимосвязанного с обструкцией бронхов и гипоксемией [29].

Установлено, что жировая ткань представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [30]. Наличие избыточной массы тела изменяет функционирование иммунокомпетентных клеток [31]. По данным недавних исследований, при ожирении на ранней стадии происходит инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и Т-лимфоцитами, а затем макрофагами-резидентами [32, 33]. В дальнейшем макрофаги способствуют гипертрофии самих адипоцитов. Гипертрофированные адипоциты активно секретируют цитокины и их рецепторы, которые стимулируют приток новых клеток воспаления, что приводит к дальнейшему прогрессированию ожирения и усилению воспалительной реакции [34].

По результатам многочисленных исследований, пропорционально степени ожирения наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов (α -ФНО, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17). Так, содержание ИЛ-6 в жировой ткани прямо коррелирует с массой тела и размером адипоцитов [35, 36]. Известно, что ИЛ-6 обладает способностью стимулировать реакцию, контролируемые Т-хелперами типа Th2, которые могут существенно изменяться под воздействием повышенной концентрации данного цитокина у пациентов с ожирением [37, 38].

Уже на ранней стадии развития ожирения, т.е. у лиц с избыточной массой тела, отмечается тенденция к повышению уровня α -ФНО. Кроме того, содержание α -ФНО коррелирует с отношением окружности талии к окружности бедер, индексом массы тела и концентрацией лептина в сыворотке крови [39, 40]. По результатам различных исследований, у пациентов с ожирением уровень СРБ, синтезируемого в печени под влиянием избыточного количества ИЛ-6 и α -ФНО, также взаимосвязан с массой жировой ткани [41, 42].

Одновременно с увеличением объема жировой ткани происходит значительное увеличение общего содержания лейкоцитов крови за счет сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Наиболее выражены данные изменения при патологическом ожирении. По результатам некоторых исследований, между содержанием лейкоцитов и уровнем лептина имеется прямая взаимосвязь [43]. У больных БА с ожирением повышение содержания нейтрофилов в периферической крови может быть связано с формированием нейтрофильного воспаления дыхательных путей, рефрактерного к воздействию глюкокортикостероидов (ГКС) [44, 45]. На взаимосвязь между интенсивностью воспаления в дыхательных путях и избыточной массой тела у больных БА указывает повышение выдыхаемого оксида азота пропорционально степени тяжести ожирения [46].

Большое значение в связи ожирения и БА отводится соотношению таких адипокинов, как лептин и адипонектин. Оказывая разнообразные биологические эффекты, они влияют на выраженность процессов в органах через пара- и эндокринные механизмы [47]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об участии лептина и адипонектина в воспалении и гиперреактивности бронхов [48].

Лептин синтезируется из жировой ткани и воздействует на гипоталамус, вызывая чувство сытости и усиливая метаболизм. Повышение уровня лептина у людей с повышенной массой тела свидетельствует о лептинорезистентности при ожирении. При БА лептин поддерживает воспалительный процесс, активируя клетки воспаления (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги) через дифференцированные внутриклеточные сигнальные каскады. Кроме того, лептин стимулирует миграцию данных клеточных элементов и способствует повышенному синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижая активность и пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов [49–51].

Специфическая роль лептина именно в отношении БА продемонстрирована в опытах на мышах. При введении антигена

животным на фоне предшествовавшей сенсибилизации под действием лептина усиливался бронхоспазм. Это сходно с механизмом развития атопической БА у человека [52, 53]. Кроме того, имеются данные, что эпителий бронхов экспрессирует лептин и лептиновый рецептор, а это может служить причиной снижения чувствительности к ингаляционным ГКС, используемым в терапии БА [1]. О патогенетическом участии лептина в развитии бронхообструктивного синдрома у больных БА также свидетельствует отрицательная взаимосвязь его уровня в плазме крови и ОФВ₁ [54].

Адипонектин участвует в регуляции секреторной функции адипоцитов, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, α -ФНО) [55]. Кроме того, данный адипокин предотвращает гипертрофию адипоцитов, аккумуляцию жира [56]. В многочисленных исследованиях показано снижение уровня адипонектина по мере увеличения степени ожирения и объема висцеральной жировой ткани [57]. В то же время при снижении повышенной массы тела у пациентов наблюдались повышение уровня адипонектина и нормализация цитокинового баланса [58].

Последние исследования показывают ключевую роль адипонектина в патофизиологии легочной ткани: рецепторы AdipoR1, AdipoR2 и T-кадгерин экспрессируются в легких [59]. В результате исследований на лабораторных животных выявлено ингибирующее действие адипонектина на деструктивные изменения стенок альвеол, вызванные действием нейтрофильной эластазы. Рассматривается возможность использования данного адипокина для лечения патологии легких, сопровождающейся фиксированной бронхообструкцией и эмфиземой. Данные о содержании адипонектина при БА и ОЖ, ассоциированной с ожирением, противоречивы. Экспрессия AdipoR2 и T-кадгерина мРНК клетками бронхиального эпителия у мышей с сочетанием БА и ожирения выше, чем у животных либо только с БА, либо только с ожирением [60]. Эксперименты на лабораторных мышах доказали подавляющее действие адипонектина на индуцированную алергенами гиперреактивность дыхательных путей, воспаление дыхательных путей и сократимость гладких мышц бронхиального дерева [61, 62].

Имеются данные о протективном влиянии адипонектина при исследовании у пациентов с БА. Результаты крупного американского исследования демонстрируют взаимосвязь низкого уровня общего адипонектина (7 мг/л) и повышенного риска раз-

вития БА у женщин [63]. У больных БА уровни адипонектина в индуцированной мокроте ниже, чем у практически здоровых лиц, причем отмечается, что данный параметр имеет большее прогностическое значение, чем уровни адипонектина или лептина в плазме крови [63]. В то же время при обострении БА вне зависимости от наличия ожирения содержание адипонектина в сыворотке крови значительно возрастает, что, возможно, также отражает его протективные свойства при данном заболевании.

Учитывая противовоспалительные свойства адипонектина, можно предположить, что его снижение при ожирении может способствовать более выраженному системному воспалению при БА [64]. Кроме того, снижение уровня данного маркера в плазме крови у пациентов, принимающих системные ГКС, может усугублять ожирение у стероидзависимых больных БА [65]. Важно отметить, что адипонектин ингибирует пролиферацию гладких мышечных клеток. Низкий уровень адипонектина ассоциирован с гипертрофией гладкой мускулатуры дыхательных путей, а следовательно, с выраженными бронхообструктивными нарушениями и гиперреактивностью бронхов [66].

Таким образом, адипоцитокины оказывают местное и системное действие. Дисбаланс в системе адипокинов в сторону повышения провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-6, α -ФНО, лептин) способствует прогрессированию БА у пациентов с избыточной массой тела. Системное воспаление, генерируемое гипертрофированной жировой тканью при ожирении, оказывает прямое влияние на характер течения и симптоматику БА и проявляется усугублением бронхообструктивных нарушений, снижением уровня контроля над заболеванием. Нарушение биомеханики при ожирении с вовлечением в данный процесс мелких дыхательных путей также способствует прогрессированию БА у больных данной категории.

Результаты последних исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи ожирения и БА, которая обеспечивается множеством этиопатогенетических механизмов. Несомненно, что течение БА и ответ на лечение препаратами разных групп у больных с повышенной массой тела и ожирением имеет свои особенности, а это обуславливает необходимость дифференцированного подхода в достижении контроля БА у больных данной категории.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol*. 2010;108:729-734. doi:10.1152/jappphysiol.00845.2009
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvamstrom J, Gronlund E L, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ*. 2000;320:827-828.
- Dixon AE. Obesity: changing asthma in the 21st century. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):395-396. doi:10.1164/rccm.201206-1092ED
- Огородова Л.М., Куликов Е.С., Тимошина Е.Л. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор). *Тер. архив*. 2007;10:32-35.
- Anderson WJ, Lipworth BJ. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):237-242. doi:10.1016/j.anai.2011.12.006.
- Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27:495-503.
- Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med*. 2007;101:2240-2247.
- Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:682-687. doi:10.1164/rccm.200801-076OC.
- Vollmer W, Markson L, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1647-1652.
- Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest*. 2000;118:1315-1321.
- Бойков В.А., Кобякова О.С., Десв И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(1):86-92.
- Яшина Л.А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога. *Здоров'я України*. 2011;2(14):14-15.
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2009;11:11-18. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
- Beuther DA, Sutherland ER. Obesity and pulmonary function testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1100-1101.

15. Lessard A, Alm eras N, Turcotte H, Tremblay A, Despr es JP, Boulet LP. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin Invest Med*. 2011; 34(2):64-70.
16. Saxena Y, Sidhwani G, Urmanu R. Abdominal obesity and pulmonary functions in young Indian adults: a prospective study. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2009;53(4):318-326.
17. Перцева Т.А., Нудыга Н.П. Астма и ожирение: какова взаимосвязь. *Украинский пульмонологический журнал*. 2011;1:61-64.
18. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма. *Лечащий врач*. 2014;4:8-12.
19. Яшина Л.А., Ищук С.Г. Бронхиальная астма у больных с ожирением — особый фенотип заболевания. *Астма та алергія*. 2011;4:46-49.
20. Van den Berge M, ten Hacken NH, Cohen J, Douma WR, Postma DS. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest* 2011;139:412-423. doi:10.1378/chest.10-1210
21. Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV₁. *Allergy*. 2009;64:1563. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02139.x
22. Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, Barnes PJ, Bush A. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:260-267.
23. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжания Н.Б., Жусина Ю.Г. Малые дыхательные пути: роль в формировании симптомов бронхиальной астмы. Международная научная школа «Парадигма». Лято-2015. *Медицина*. 2015;7:32-40.
24. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstr om J, Gr onlund EL, Yikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827-832.
25. Пивоварова О.А., Маньковский Б.М. Порущення функціонального стану респіраторного відділу легень у хворих на цукровий діабет 2 типу та метаболічний синдром (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2007;12(1):126-135.
26. Куделя Л.М., Сидорова Л.Д., Мельникова Е.М., Можина Л.Н., Попова Н.В. Опыт применения индукторов интерферона в комплексной терапии больных бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Сибирский консилиум*. 2008;1(64):20-21.
27. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. *Иммунология*. 2002;23(2):77-79.
28. Печерова О.В., Беднякова А.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Нуржанова И.В. Цитокиновый обмен при бронхиальной астме. *Труды АГМА. Актуальные вопросы современной медицины*. 2010;41(LXV):136-137.
29. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Ищенко О.П., Демко И.В. и др. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров, системного воспаления в развитии артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013;47:26-30.
30. Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А., Мамедова М.Н. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):532-538.
31. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Иммунологические аспекты ожирения. *Альманах клинической медицины*. 2015;1:30-35.
32. Payne GA, Kohr MC, Tune JD. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):659-669. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x
33. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(1):44-50.
34. Kuk JL, Ardern CI. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(11):2077-2084. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02486.x
35. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89:2548-2556.
36. Matsubara T, Mita A, Minami K. PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue. *Cell Metabol*. 2012;15(1):38-50. doi:10.1016/j.cmet.2011.12.002
37. Heijink IH et al. Interleukin-6 promotes the production of interleukin-4 and interleukin-5 by interleukin-2-dependent and -independent mechanisms in freshly isolated human T cells. *Immunology*. 2002;107:316-324.
38. Frankhauser S, Elias I, Sopakis VR, et al. Overexpression of IL 6 leads to hyperinsulinemia, liver inflammation and reduced body weight in mice. *Diabetologia*. 2008;51:1306-1316. doi:10.1007/s00125-008-0998-8
39. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-1119.
40. Can oz M, Erdenen F, Uzun H. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. *Clin Invest Med*. 2008;31(6):373-379.
41. Arumalla VK, Kathyaini R. Serum high sensitivity C-reactive protein in different grades of obesity. *Res J Pharm Biol Chem Sciences*. 2011;2(4):1041.
42. Eirmann LA, Freeman LM, Laflamme DP. Comparison of Adipokine Concentrations and Markers of Inflammation in Obese Versus Lean Dogs. *Intern J Appl Res Vet Med*. 2009;7(4):196-205.
43. Антонюк М.В., Царева У.В., Виткина Т.И., Ходосова К.К. Состояние иммунного статуса у больных бронхиальной астмой и ожирением. *Бюллетень*. 2015;55:15-20.
44. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57:875-17.
45. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007;62:1043.
46. Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, Brown L, Teague GW, Holguin F. Body Mass Index is Associated with Reduced Exhaled Nitric Oxide and Higher Exhaled 8-Isoprostanes in Asthmatics. *Respir Res*. 2007;8:32.
47. Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(1):38-44.
48. Sood A, Shore SA. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma. *Basic Mechanisms through Population Studies Journal of Allergy*. 2013;2013:785835. doi:10.1155/2013/785835.
49. Caldefie-Chez F, Poulin A, Tridon A et al. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leuk Biol*. 2001;69:414-418.
50. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A, Matarese G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 2007;26(2):241-255.

51. Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation. *Eur J Immunol.* 2007; 37(8):2337-2348.
52. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol.* 2007;102(2):516-528.
53. Festa A, D'Agostino Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1407-1415.
54. Минсев В.Н., Лаласва Т.М., Васильева Т.С. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме. Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье — основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения». 2012;426-427.
55. Минсев В.Н., Лаласва Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Адипонектин в плазме крови при бронхиальной астме. *Уральский научный вестник.* 2014;34(113):34-41.
56. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome *J Clin Invest.* 2006;116:1784-1792.
57. Rossi A, Lord JM. Adiponectin inhibits neutrophil apoptosis via activation of AMP kinase, PKB and ERK 1/2 MAP kinase. *Apoptosis* 2013;18:1469-1480.
doi:10.1007/s10495-013-0893-8
58. Todd DC, Armstrong S, D'Silva L, Allen CJ, Hargreave FE, Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clinical and Experimental Allergy.* 2007;37(7):1049-1054.
59. Nigro E, Daniele A, Scudiero O, Ludovica MM, Roviezzo F, D'Agostino B, Mazzarella G, Bianco A. Adiponectin in Asthma: Implications for Phenotyping. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(3):182-187.
60. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG, Dixon AE. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2012;186(7):598-605.
doi:10.1164/rccm.201203-0573OC
61. Weng M, Raheer MJ, Leyton P, Combs TP, Scherer PE, Bloch KD, Medoff BD. Adiponectin decreases pulmonary arterial remodeling in murine models of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2011;45(2):340-347.
62. Ionescu LI, Alphonse RS, Arizmendi N, Morgan B, Abel M, Eaton F, Duszyk M, Vliagoftis H, Arahamian TR, Walsh K, Thébaud B. Airway delivery of soluble factors from plastic-adherent bone marrow cells prevents murine asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2012;46(2):207-216.
63. Sood A, Qualls C, Schuyler M, Thyagarajan B, Steffes MW, Smith LJ, Jacobs DR Jr. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2012;186(1):41-47.
doi:10.1164/rccm.201110-1767OC
64. Минсев В.Н., Лаласва Т.М., Васильева Т.С. и др. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением. *Пульмонология.* 2012;2:102-107.
65. Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:339-344.
66. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res.* 2004;94:e27-e31.

Поступила 25.06.2016

Читайте в следующем номере:

- Диагностическая ценность измерения моментального резерва кровотока по сравнению с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий
- Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника
- Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий: современные подходы к диагностике и лечению