

Патофизиологическая роль адипокинов в развитии бронхиальной астмы у больных с ожирением

О.Ю. Кыткова[✉], М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Т.П. Новгородцева

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия

Аннотация

Сочетанное течение бронхиальной астмы (БА) и ожирения представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем, требующих всестороннего и пристального изучения в связи со снижением качества жизни таких больных, повышением частоты, длительности госпитализации и высоким экономическим бременем для государства в целом. Взаимосвязь БА и ожирения в настоящее время подтверждена многочисленными исследованиями, в то же время, несмотря на вариабельность предложенных механизмов патогенетического действия ожирения на течение БА, метаболические аспекты взаимосвязи данных заболеваний нуждаются в дальнейшем изучении. Гормоны жировой ткани ответственны за энергетический гомеостаз организма, поэтому избыточное накопление жировой ткани сопровождается развитием дисбаланса метаболических процессов в различных органах и тканях. В связи с появлением новых научных данных о роли и функции жировой ткани в организме метаболические эффекты адипокинов рассматриваются в фокусе их патофизиологической ассоциации с ожирением и БА. В данном обзоре освещены современные представления о роли метаболических эффектов наиболее изученных адипокинов (резистин, ретинолсвязывающий белок, лептин и адипонектин) в развитии ожирения и БА. Описаны гендерные и возрастзависимые особенности уровней адипокинов при БА и ожирении. Представлены данные о подтвержденной роли адипонектина и лептина в прогрессировании БА, сочетанной с ожирением. Показано, что роль резистина и ретинолсвязывающего белка в развитии БА, сочетанной с ожирением, не изучена. Продемонстрировано, что дальнейшее изучение метаболической активности адипокинов при БА является актуальным и перспективным направлением исследований, позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии у больных БА с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, адипокины

Для цитирования: Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Патофизиологическая роль адипокинов в развитии бронхиальной астмы у больных с ожирением. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 327–332. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200659

REVIEW

The pathophysiological role of adipokines in the development of bronchial asthma combined with obesity

Oksana Yu. Kytikova[✉], Marina V. Antonyuk, Tatiana A. Gvozdenko, Tatiana P. Novgorodtseva

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russia

Abstract

The combined course of bronchial asthma (BA) and obesity is one of the urgent medical and social problems that requires a comprehensive and careful study in connection with a decrease in the quality of life of such patients, an increase in the frequency, duration of hospitalization and a high economic burden for the state as a whole. The relationship between BA and obesity is now confirmed by numerous studies, at the same time, despite the variability of the proposed mechanisms of pathogenetic effects of obesity on asthma, metabolic aspects of the relationship of these diseases need further study. Adipose tissue hormones are responsible for the energy homeostasis of the body therefore, excessive accumulation of adipose tissue is accompanied by the development of an imbalance in metabolic processes in various organs and tissues. Due to the emergence of new scientific data on the role and function of adipokines in the body, metabolic effects of adipokines are considered in the focus of their pathophysiological association with obesity and asthma. This literary review highlights the current understanding of the role of metabolic effects of the most studied adipokines (resistin, retinol-binding protein, leptin and adiponectin) in the development of obesity and BA. Gender and age-dependent features of adipokine levels in BA and obesity are described. Data on the confirmed role of adiponectin and leptin in the progression of BA combined with obesity are presented. It has been shown that the role of resistin and retinol-binding protein in the development of BA combined with obesity has not been studied. It is demonstrated that further study of metabolic activity of adipokines in BA is an actual and perspective direction of researches which will allow to develop new diagnostic and therapeutic strategies in patients with BA with obesity.

Keywords: bronchial asthma, obesity, adipokines

For citation: Kytikova OYu, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodtseva TP. The pathophysiological role of adipokines in the development of bronchial asthma combined with obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (3): 327–332. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200659

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кыткова Оксана Юрьевна** – д.м.н., науч. сотр. лаб. восстановительного лечения. Тел./факс: +7(423)2788-201; +7(423)2731-320; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5018-0271

Антонюк Марина Владимировна – д.м.н., проф., зав. лаб. восстановительного лечения. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Гвозденко Татьяна Александровна – д.м.н., проф. РАН, гл. науч. сотр. лаб. восстановительного лечения. ORCID: 0000-0002-6413-9840

Новгородцева Татьяна Павловна – д.б.н., проф., гл. науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований. ORCID: 0000-0002-6058-201X

✉ **Oksana Yu. Kytikova**. E-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5018-0271

Marina V. Antonyuk. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Tatiana A. Gvozdenko. ORCID: 0000-0002-6413-9840

Tatiana P. Novgorodtseva. ORCID: 0000-0002-6058-201X

Эпидемиология бронхиальной астмы и ожирения

Бронхиальная астма (БА) и ожирение относятся к числу широко распространенных заболеваний современности, представляющих актуальную и масштабную медико-социальную проблему мирового уровня [1, 2]. Высокая распространенность данной патологии во всех возрастных группах населения и неуклонное прогрессирующее увеличение числа больных сопровождаются ростом размера ущерба для мировой экономики [3, 4].

В последнее десятилетие внимание ученых приковано к значительному увеличению распространенности коморбидного течения данных заболеваний среди детей и взрослых, что сопряжено со снижением качества жизни, ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации [2]. Существует много общих патофизиологических и клинических черт БА и ожирения, однако некоторые их характеристики различаются в возрастных и гендерных группах больных. Это является отражением сложного и многофакторного этиопатогенеза ожирения, включающего генетический компонент, факторы питания, изменения в микробиоме кишечника, системное воспаление, метаболические нарушения и изменения в анатомии и функции легких. Сочетание данных заболеваний рассматривают как самостоятельный фенотип БА, встречающийся преимущественно у женщин и характеризующийся поздним дебютом, наличием системного воспаления и снижением ответа на проводимую терапию [5, 6].

По данным отчета, представленного Всемирной инициативой по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma – GINA), повышенный индекс массы тела (ИМТ) является фактором риска развития, персистенции и тяжести симптомов БА [1]. Подтверждена тесная взаимосвязь между ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и формированием БА [7]. В работе F. Huang и соавт. также показано, что дефицит легочной функции ассоциируется с увеличением ИМТ у больных БА [8]. В то же время в эпоху доступности данных детальной фенотипирования, мультиомики и генетической составляющей заболеваний необходимо переключить внимание с параметра ИМТ на изучение профилей и характеристик жировой ткани, которые приводят к развитию фенотипа БА, сочетанной с ожирением [6]. Для больных БА, сочетанной с ожирением, метаболическая дисфункция играет более значимую роль в развитии и прогрессировании основного заболевания в сравнении с избыточной жировой массой. Последние исследования показывают, что показатель ИМТ не может отражать метаболическое здоровье, особенно среди детей и подростков с выраженным ожирением [2]. Например, сывороточный интерлейкин 6 (ИЛ-6), продуцируемый макрофагами жировой ткани и являющийся интегральным маркером метаболического здоровья и степени тяжести БА, повышается у некоторых больных БА с нормальным ИМТ. Провоспалительные цитокины, связанные с ожирением, такие как ИЛ-6, могут играть немаловажную роль во взаимосвязи между метаболическим синдромом (МС), ожирением и тяжестью БА. Воспаление жировой ткани увеличивается у лиц с БА, страдающих ожирением, по сравнению с лицами, страдающими только ожирением [9]. O. Sideleva и соавт. рассматривают фенотип БА, сочетанной с ожирением, как воспалительное заболевание жировой ткани [9]. Если взаимосвязь между БА и ожирением в настоящее время не вызывает сомнений, то детализация патофизиологических механизмов данной ассоциативной связи только начинает активно изучаться [10, 11].

В связи с открытием секреторной функции жировой ткани ее метаболические эффекты рассматриваются в фокусе патофизиологической ассоциации с социально значимыми заболеваниями современности, в частности БА и ожирением [12]. Гормоны жировой ткани ответственны за энергетический гомеостаз организма, поэтому избыточное накопление жировой ткани сопровождается развитием дисбаланса метаболических процессов в различных органах и тканях. Адипоциты, как полноценный эндокринный орган, секретируют гормоны-модуляторы метаболизма и воспаления, представляющие собой семейство адипокинов.

Метаболическая активность адипокинов при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением

К наиболее изученным адипокинам относят резистин, ретинолсвязывающий белок, лептин и адипонектин [13].

Резистин

Резистин (адипоцит-специфический секреторный фактор – ADSF/FIZZ), или «гормон инсулинорезистентности», является пептидом, состоящим из 114 аминокислотных остатков [14]. Пептид принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков, называемых резистиноподобными молекулами RELM (RELM- α , RELM- β и RELM- γ) или FIZZ. В отличие от экспрессии резистина у грызунов, которая ограничивается только адипоцитами, резистин человека секретируется преадипоцитами, адипоцитами и трофобластами плаценты в конце беременности, выполняя роль регулятора углеводного обмена [15]. Резистин человека также синтезируется макрофагами и нейтрофилами в присутствии цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-6 [16]. Повышенная экспрессия резистина наблюдается при метаболических, иммунных расстройствах, развитии сердечно-сосудистой патологии [17]. Установлена положительная связь между экспрессией резистина, ИМТ и инсулинорезистентностью. Метаболическое действие резистина проявляется повышением чувствительности к инсулину в гепатоцитах и ее снижением в периферических тканях, что сопровождается снижением толерантности к глюкозе. Человеческий резистин обладает провоспалительным действием, высвобождая большее количество провоспалительных медиаторов (ФНО- α) при активации нейтрофилов [18]. Доклинические исследования M. Pirvulescu и соавт. показали, что повышенная экспрессия резистина человека коррелирует с появлением других воспалительных биомаркеров, включая ИЛ-6 и ИЛ-12 [19]. Гораздо меньше в литературе научно-исследовательских данных, касающихся возможной взаимосвязи между уровнем резистина и БА, несмотря на то что значительное количество резистина содержится в легких [18]. Кроме того, данные, полученные в исследованиях *in vitro*, существенно отличаются от данных *in vivo*. Резистиноподобные молекулы могут индуцировать воспалительные реакции, вызванные толл-подобным рецептором 4 (TLR4), стимулировать ангиогенез и пролиферацию гладких мышц, а значит, данные молекулы могут быть причастны к патогенезу БА и могут являться важной терапевтической мишенью для методов, направленных на снижение степени тяжести воспаления [20]. В исследовании S. Kwak и соавт. показано, что резистин влияет на экспрессию муцина в эпителиальных клетках дыхательных путей человека [14]. В работе D. Ballantyne

и соавт. отмечено, что уровень резистина и соотношение резистина и адипонектина статистически значимо выше у больных БА, чем у условно здоровых лиц и пациентов с более тяжелой степенью заболевания [21]. В то же время у детей с БА уровень резистина существенно ниже, чем в группе здоровых лиц [22]. В исследовании А.Ф. Вербового и соавт. установлено, что повышение уровня резистина наблюдается не только при БА и сахарном диабете 2-го типа (СД 2), но и при коморбидном течении данных заболеваний [23]. При этом множественный регрессионный анализ показал, что коррекция ИМТ у таких больных существенно не влияет на уровень резистина [22]. Стоит отметить, что если сведения о динамике изменения уровня данного адипокина у больных БА крайне немногочисленны, то научно-исследовательские работы, посвященные изучению роли резистина в развитии БА, сочетанной с ожирением, в доступной литературе отсутствуют. Перспективность данного направления для науки обусловлена возможностью выявления новых терапевтических мишеней для больных с коморбидным течением БА и ожирения и разработки новой лечебной стратегии.

Ретинолсвязывающий белок

Ретинолсвязывающий белок (retinol binding protein-4 – RBP4) принадлежит к семейству липокалинов и экспрессируется в печени и жировой ткани. Впервые RBP4 открыт и детально изучен как специфический транспортный белок для ретинола [24]. Позднее появились результаты исследований, связывающие повышенный уровень RBP4 с развитием СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [25]. В настоящее время установлено, что данный белок играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности и в ряде научных исследований признан потенциальным фактором риска развития МС и ожирения [26]. В работе S.-A. Lee и соавт. показано, что RBP4-индуцированное воспаление жировой ткани стимулировало липолиз в адипоцитах, что сопровождалось повышением уровня триглицеридов в печени [27]. В исследовании M. Majerczyk и соавт. продемонстрирована прочная взаимосвязь между наличием МС и повышенным уровнем RBP4 как у мужчин (в 3 раза), так и у женщин (в 4 раза) старше 65 лет [28]. Наиболее сильная корреляционная связь с уровнем данного белка установлена авторами для гипертриглицеридемии, как одного из компонентов МС. В то же время значительное количество научных исследований не подтвердило повышения уровня RBP4 в сыворотке крови пациентов с МС и ожирением [29]. Данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между уровнем ретинолсвязывающего белка и БА, крайне немногочисленны и противоречивы. Так, результаты работы F. Huang и соавт. продемонстрировали, что для пациентов с БА трудоспособного возраста характерны более высокие уровни RBP4, чем у лиц без БА [8]. Тем не менее снижение отношения объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких не коррелировало с уровнем RBP4. Результаты исследований Y. Park и соавт. показали отсутствие различий в уровне RBP4 между детьми 6–10 лет с БА и контрольной группой здоровых [30]. В то же время этим же коллективом исследователей продемонстрирована статистически значимая связь между уровнем RBP4 и легочной функцией у мальчиков, что может косвенно влиять на высокую распространенность БА у мальчиков и мужчин. Таким образом, известные в настоящее время данные о роли ретинолсвязывающего белка в патогенезе

МС, ожирения и БА крайне противоречивы и нуждаются в дополнительном изучении и детализации. Работы, посвященные изучению роли данного белка в развитии БА, сочетанной с ожирением, в доступной литературе отсутствуют, что обуславливает проведение дополнительных исследований.

Адипонектин

Адипонектин (GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30) является коллагеноподобным белком, который синтезируется и секретируется адипоцитами [31]. В крови адипонектин представлен в виде тримеров (low molecular weight – LMW-форма), гексамеров (medium molecular weight – MMW-форма) и 12–18-меров (high molecular weight – HMW-форма). Адипонектин способен связываться с T-кадгерином (экспрессируется в клетках эпителия, эндотелия, гладкой мускулатуры и нервной ткани) и рецепторами AdipoR-1 (экспрессируются в подкожной жировой клетчатке, коже и мышечной ткани, в меньшей степени – в тимусе и кишечнике) и AdipoR-2 (экспрессируются в печени). При связывании HMW и MMW-форм адипонектина с T-кадгерином активируются тирозинкиназа (ERK1 и ERK2) и ядерный фактор каппа-би (NF-κB). Посредством передачи сигнала по данному пути адипонектин участвует в миграции, дифференциации, регуляции роста и деления клеток, а также в пролиферации эндотелиальных клеток и стимуляции ангиогенеза. Адипонектин оказывает противовоспалительный, антиатерогенный, ангиопротекторный эффект, вовлечен в регуляцию энергетического гомеостаза организма. Угнетая секрецию ФНО-α, данный адипокин тормозит развитие системного воспаления, а также контролирует высвобождение адипокинами ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), обеспечивая фибринолитическую активность плазмы крови. Концентрация адипонектина в плазме крови имеет отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, уровнем аполипопротеина В, а также положительную корреляцию с липопротеинами высокой плотности и аполипопротеином А-I. У больных БА, сочетанной с ожирением, наряду со снижением уровня адипонектина отмечается снижение синтеза ИЛ-10. Адипонектин является основной детерминантой развития резистентности к инсулину. Снижение уровня адипонектина на фоне ожирения и генетических полиморфизмов гена адипонектина (ADIPOQ) влечет за собой изменение метаболического профиля, создавая риск развития СД 2 [32]. В работе А.Ф. Вербового и соавт. показано, что уровень адипонектина снижается не только при БА, но и при СД 2 и коморбидном течении данных заболеваний [23]. Введение стволовых клеток жировой ткани (adipose tissue-derived stem cells – ADSCs) через венозный путь улучшает резистентность к инсулину, частично благодаря снижению уровня провоспалительных цитокинов у животных с диабетом. Так, уровни адипонектина плазмы крови и ФНО-α значительно снижались в результате трансплантации ADSC у мышей [33].

Учитывая наличие рецепторов адипонектина в легких и снижение концентрации данного белка при ожирении, ряд исследователей предполагают, что потеря противовоспалительного действия адипонектина при ожирении способствует развитию БА и увеличению степени ее тяжести [34]. Стоит отметить, что данные об уровне адипонектина при БА крайне ограничены. В исследовании A. Sood и соавт. продемонстрирована четкая взаимосвязь низкого уровня адипонектина и БА. Так, низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови (<7 мг/л) связаны с повышенным риском развития БА [34].

Уровень адипонектина зависит от фазы заболевания и пола больных [35]. Низкий уровень адипонектина в сыворотке крови связан с повышенным риском развития БА у женщин, и данная ассоциация значительно выше среди курящих [34]. При обострении БА уровень адипонектина в плазме крови повышается как у мужчин, так и у женщин. В ремиссии заболевания уровень адипонектина повышается у женщин и снижается у мужчин. Кроме того, низкий уровень адипонектина в сыворотке является более сильным предиктором, чем ИМТ для женщин с БА [34].

Доказана роль адипонектина в прогрессировании БА, сочетанной с ожирением [36]. В ряде исследований также проанализированы взаимосвязи между уровнем адипонектина при БА, независимо от наличия ожирения. В одних исследованиях ассоциаций не выявлено [22, 37], в других показано, что низкий уровень адипонектина в сыворотке крови связан с риском развития БА у женщин в перименопаузе и пациентов в пубертатном периоде [38]. Стоит отметить, что уровень адипонектина зависит от возраста больных. Известно, что ожирение матери во время беременности независимо связано с повышенным риском развития БА у детей на 15–30% [4]. Высокий уровень адипонектина и избыточная масса тела являются предикторами развития БА у детей [39]. Низкий уровень адипонектина у девочек пубертатного возраста, а также у женщин в перименопаузе также связан с риском развития БА [34].

Таким образом, в литературе имеются существенные противоречия в результатах исследований различных научных коллективов о влиянии адипонектина на развитие и течение БА, зависимости уровня данного адипокина от пола и возраста больных. В единичных исследованиях доказана роль адипонектина в прогрессировании БА, сочетанной с ожирением, что позволяет считать дальнейшее изучение специфической роли адипонектина в развитии БА, сочетанной с ожирением, крайне актуальным вопросом.

Лептин

Лептин (от греч. leptos – тонкий) – пептидный гормон, продуцируемый преимущественно подкожной жировой клетчаткой и в незначительном количестве человеческой плацентой [40]. Данный гормон является регулятором множества физиологических функций организма. Лептин играет ключевую роль в контроле энергетического гомеостаза за счет связывания с рецепторами лептина (leptin receptors – LepR) в гипоталамусе. Эффект насыщения, регулируемый лептином, обусловлен его способностью стимулировать экспрессию анорексигенных нейропептидов и снижать экспрессию орексигена в гипоталамусе. Являясь центральным медиатором воспаления при ожирении и МС, лептин оказывает влияние на процессы Т-клеточной пролиферации [41], систему интерлейкинов, продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α) [42]. Экзогенный лептин в условиях *in vivo* индуцирует миграцию и накопление нейтрофилов благодаря механизму, зависящему от ФНО- α и хемокина CXCL1 [43].

Роль данного гормона в физиологии и патологии легких активно изучается. Установлено, что лептин играет важную регуляторную роль в различных биологических процессах, связанных с секрецией слизи, участвует в синтезе фосфолипидов легочного сурфактанта. В исследовании А. Tsagoucha и соавт. показано, что дефицит лептина ассоциируется с развитием альвеолярной гиповентиляции [44]. Учитывая известные эффекты влияния лептина на иммунную систему и легкие, можно предположить, что увеличение уровня гормона, связанное с ожирением, может инициировать

или ухудшать течение БА. Повышение уровня лептина установлено при БА [23]. Обострение БА сопровождается повышением уровня лептина в плазме крови, при ремиссии заболевания наблюдается его снижение [45]. Существуют гендерные и возрастзависимые различия уровня лептина периферической крови у больных БА, имеющих нормальный ИМТ и страдающих ожирением. Лептин и ИМТ участвуют в патогенезе БА у детей [39]. В исследованиях F. Gurkan и соавт. показано, что концентрация сывороточного лептина значительно повышалась у детей с БА, независимо от ИМТ [46]. Кроме того, данная корреляционная связь была наиболее сильной у мальчиков. Результаты клинических исследований в группах взрослых пациентов менее убедительны. Исследования А. Lessard и соавт. выявлены более высокие концентрации лептина в мокроте у взрослых больных БА в сравнении с контрольной группой здоровых лиц [47]. Во время как в исследовании А. Tsagoucha и соавт. отмечались более высокие концентрации лептина в сыворотке крови у взрослых больных БА в сравнении с группой здоровых (24,8 нг/мл против 13,7 нг/мл) [44], данные других исследователей не продемонстрировали каких-либо различий в концентрациях лептина в сыворотке крови между этими двумя группами [47, 48]. С.Ю. Чубриевой и соавт. показано, что наиболее высокий уровень лептина отмечается у больных БА женщин старшего возраста с ИМТ \geq 25 кг/м² [49]. В работе F. Huang и соавт. установлено, что для больных БА с сопутствующим ожирением характерны более высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина, чем у пациентов с БА или без БА, но имеющих нормальную массу тела, однако снижение отношения объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких не коррелировало с уровнем адипонектина [8]. Изучается потенциальная терапевтическая способность лептина корректировать ожирение и другие нарушения обмена веществ не только благодаря его насыщающему эффекту, но и благодаря его способности участвовать в термогенезе [50].

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют о важной иммунопатофизиологической роли лептина в развитии БА и ожирении. Однако на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты лептина при БА, сочетанной с ожирением, до конца не изучены и являются важной и перспективной темой дальнейших научных изысканий, нацеленных на разработку эффективных методов лечения [51, 52].

Заключение

Наличие взаимосвязи между БА и ожирением в настоящее время не вызывает сомнения, однако патогенетические механизмы сочетанного течения данных заболеваний требуют дальнейшего изучения и детализации. Несмотря на многообразие механизмов патогенетического действия ожирения на развитие и течение БА, метаболические аспекты взаимосвязи данных заболеваний не изучены. Наряду с общими патофизиологическими и клиническими особенностями течения БА и ожирения существуют различия в возрастных и гендерных группах больных. В связи с появлением новых научных данных о роли и функции жировой ткани в организме метаболические эффекты адипокинов рассматриваются в фокусе их патофизиологической ассоциации с ожирением и БА. Данная область медицинских исследований является крайне актуальной, в частности, изучение метаболической активности адипокинов при БА позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии у больных БА с ожирением в зависимости от пола и возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
МС – метаболический синдром

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
RBP4 – ретинолсвязывающий белок-4 (retinol binding protein-4)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2014.
- Peterson CM, Su H, Thomas DM, et al. Tri-Ponderal Mass Index vs Body Mass Index in Estimating Body Fat During Adolescence. *JAMA Pediatr.* 2017;171:629-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0460
- Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространённости хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2017;64:94-100 [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases. *Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology.* 2017;64:94-100 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903
- Dumas O, Varraso R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy.* 2016;71:1295-304. doi: 10.1111/all.12876
- Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Роль системного воспаления при бронхиальной астме и ожирении. *Клин. мед.* 2018;96(9):784-90 [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. The role of systemic inflammation in bronchial asthma and obesity. *Klin. med.* 2018;96(9):784-90 (In Russ.)].
- Forno E. Moving Beyond the Confines of Body Mass Index in the Quest to Understand Obese Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):271-2. doi: 10.1164/rccm.201910-2031ED
- Kang M, Sohn S-J, Shin M-H. Association between Body Mass Index and Prevalence of Asthma in Korean Adults. *Chonnam Med J.* 2020;56(1):62-7. doi: 10.4068/cmj.2020.56.1.62
- Huang F, Del-Río-Navarro BE, Torres-Alcántara S, et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J Asthma.* 2017;54(2):153-61. doi: 10.1080/02770903.2016.1200611
- Sideleva O, Suratt B, Black K, et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(7):598-605. doi: 10.1164/rccm.201203-0573oc
- Кыткова О.Ю. Взаимоотношения иммунной, липопероксидной и антиоксидантной систем при хроническом воспалении. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014;8:64-5 [Kytikova OYu. The relationship of the immune, lipoperoxide and antioxidant systems in chronic inflammation. *International Journal of Experimental Education.* 2014;8:64-5 (In Russ.)].
- Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, et al. Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1536-47.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.038
- Кыткова О.Ю. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15 (4):9-14 [Kytikova OYu, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodceva TP. Metabolic aspects of the relationship between obesity and bronchial asthma. *Ozhirenie i metabolizm.* 2018;15 (4):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9578
- De Lima Azambuja R, da Costa Santos Azambuja L, Costa S, et al. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? *Lung.* 2015;193(5):749-55. doi: 10.1007/s00408-015-9793-8
- Kwak S, Kim YD, Na HG, et al. Resistin upregulates MUC5AC/B mucin gene expression in human airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. pii: S0006-291X(18)30735-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.206
- Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:259-65. doi: 10.1016/j.tem.2011.03.005
- Osborne LC, Joyce KL, Alenghat T, et al. Resistin-like molecule alpha promotes pathogenic Th17 cell responses and bacterial-induced intestinal inflammation. *J Immunol.* 2013;190:2292-300. doi: 10.4049/jimmunol.1200706
- Kang S, Chemaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Resistin promotes cardiac hypertrophy via the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin (AMPK/mTOR) and c-Jun N-terminal kinase/insulin receptor substrate 1 (JNK/IRS1) pathways. *J Biol Chem.* 2011;286:18465-73. doi: 10.1074/jbc.M110.200022
- Jiang S, Park DW, Tadie JM, et al. Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases severity of acute lung injury. *J Immunol.* 2014;192(10):4795-803. doi: 10.4049/jimmunol.1302764
- Pirvulescu M, Manduteanu I, Gan AM, et al. A novel pro-inflammatory mechanism of action of resistin in human endothelial cells: up-regulation of SOCS3 expression through STAT3 activation. *Biochem Biophys Res Communications.* 2012;422:321-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04.159
- Fang C, Meng Q, Wu H. Resistin-like molecule- β is a human airway remodelling mediator. *Eur Respir J.* 2012;39(2):458-66. doi: 10.1183/09031936.00107811
- Ballantyne D, Scott H, MacDonald-Wicks L, et al. Resistin is a predictor of asthma risk and resistin: adiponectin ratio is a negative predictor of lung function in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(8):1056-65. doi: 10.1111/cea.12742
- Kim KW, Shin YH, Lee KE, et al. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Ped Allergy Immunol.* 2008;19(6):535-40. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00690.x
- Вербовой А.Ф., Косарева О.В., Ахмерова Р.И. Лептин, резистин и гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и при его сочетании с бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2015;87(10):37-41 [Verbovoy AF, Kosareva OV, Akhmerova RI. Leptin, resistin, and hormonal and metabolic parameters in women with type 2 diabetes and in those with its concurrence with asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(10):37-41 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015871037-41
- Blaner WS. Retinol-binding protein: The serum transport protein for vitamin A. *Endocr Rev.* 1989;10:308-16. doi: 10.1210/edrv-10-3-308
- Klisić A, Kavarić N, Bjelaković B, et al. The Association Between Retinol-Binding Protein 4 and Cardiovascular Risk Score is Mediated by Waist Circumference in Overweight/Obese Adolescent Girls. *Acta Clin Croat.* 2017;56(1):92-8. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.14
- Ulgen F, Herder C, Kühn MC, et al. Association of serum levels of retinol-binding protein 4 with male sex but not with insulin resistance in obese patients. *Arch Physiol Biochem.* 2010;116:57-62. doi: 10.3109/13813451003631421
- Lee S-A, Yuen JJ, Jiang H, et al. Adipocyte-specific overexpression of retinol-binding protein 4 causes hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2016;64:1534-46. doi: 10.1002/hep.28659
- Majerczyk M, Kocelak P, Choreża P, et al. Components of metabolic syndrome in relation to plasma levels of retinol binding protein 4(RBP4) in a cohort of people aged 65 years and older. *J Endocrinol Invest.* 2018. doi: 10.1007/s40618-018-0856-6
- Comerford KB, Buchan W, Karakas SE. The effects of weight loss on FABP4 and RBP4 in obese women with metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2014;46:224-31. doi: 10.1055/s-0033-1353204
- Park YH, Kim KW, Lee KE, et al. Clinical implications of serum retinol-binding protein 4 in asthmatic children. *J Korean Med Sci.* 2009;24(6):1010-4. doi: 10.3346/jkms.2009.24.6.1010

31. Yamamoto R, Ueki S, Moritoki Y, et al. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implication in allergic inflammation. *J Asthma*. 2013;50(8):828-35. doi: 10.3109/02770903.2013.816725
32. Palit SP, Patel R, Jadeja SD, et al. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: Association with obesity and type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):2904. doi: 10.1038/s41598-020-59845-z
33. Ishida M, Tatsumi K, Okumoto K, Kaji H. Adipose tissue-derived stem cell sheet improves glucose metabolism in obese mice. *Stem Cells Dev*. 2020. doi: 10.1089/scd.2019.0250
34. Sood A, Shore SA. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy*. 2013; p. 1–15. doi: 10.1155/2013/785835
35. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Адипонектин в плазме крови при бронхиальной астме. *Уральский научный вестник*. 2014;34(113):34-41 [Mineev VN, Lalaeva TM, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA. Plasma adiponectin in asthma. 2014;34(113):34-41 (In Russ.)] doi: 10.24884/1607-4181-2014-21-3-34-40
36. Nigro E, Daniele A, Scudiero O, et al. Adiponectin in Asthma: Implications for Phenotyping. *Curr Protein Pept Sci*. 2015;16(3):182-7. doi: 10.2174/1389203716666150120095342
37. Sutherland TJT, Sears MR, McLachlan CR, et al. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(2):101-7. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60161-5
38. Nagel G, Koenig W, Rapp K, et al. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Ped Allergy Immunol*. 2009;20(1):81-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00740.x
39. Ma C, Wang Y, Xue M. Correlations of severity of asthma in children with body mass index, adiponectin and leptin. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6):e22915. doi: 10.1002/jcla.22915
40. Кириллова О.О., Ворожко И.В., Гаппарова К.М., и др. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):45-8 [Kirillova OO, Vorozhko IV, Gapparova KM, et al. Adipokines and the metabolism of key nutrients in patients with obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(1):45-8 (In Russ.)].
41. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18:363-74. doi: 10.1038/nm.2627
42. Muc M, Todo-Bom A, Mota-Pinto A, et al. Leptin and resistin in overweight patients with and without asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(5):415-21. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.004
43. Souza-Almeida G, D'Avila H, Almeida PE, et al. Leptin Mediates In Vivo Neutrophil Migration: Involvement of Tumor Necrosis Factor-Alpha and CXCL1. *Front Immunol*. 2018;9:111. doi: 10.3389/fimmu.2018.00111
44. Tsaroucha A, Daniil Z, Malli F, et al. Leptin, adiponectin and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J Asthma*. 2013;50(2):188-97. doi: 10.3109/02770903.2012.747101
45. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Роль адипокинов при бронхиальной астме. В кн.: Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения». 2014; с. 532-3 [Mineev VN, Lalaeva TM, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA. The role of adipokines in bronchial asthma. In the book: Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference "Health-the basis of human potential. Problems and ways to solve them". 2014; p. 532-3 (In Russ.)].
46. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, et al. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(3):277-80. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61501-3
47. Lessard A, St-Laurent J, Turcotte H, Boulet L-P. Leptin and adiponectin in obese and non-obese subjects with asthma. *Biomarkers*. 2011;16(3):271-3. doi: 10.3109/1354750x.2010.550013
48. Dixon AE, Johnson SE, Griffes LV. Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women. *J Asthma*. 2011;48(8):811-7. doi: 10.3109/02770903.2011.613507
49. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор. *Вестн. С.-Петерб. ун-та*. 2008;11(1):1-43 [Chubrieva SJu, Gluhov NV, Zaichik AM. Adipose tissue as an endocrine regulator. *Vestn. S.-Peterb. un-ta*. 2008;11(1):1-43 (In Russ.)].
50. Seoane-Collazo P, Martínez-Sánchez N, Milbank E, Contreras C. Incidental Leptin. *Nutrients*. 2020;12(2). pii: E472. doi: 10.3390/nu12020472
51. Suratt BT, Ubags NDJ, Rastogi D, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Metabolism. An Emerging Frontier in Lung Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1050-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-263WS
52. Yu Q, Wang D, Wen X, et al. Adipose-derived Exosomes Protect the Pulmonary Endothelial Barrier in Ventilator-induced Lung Injury by Inhibiting the TRPV4/Ca²⁺ Signaling Pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020. doi: 10.1152/ajplung.00255.2019

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.03.2020



OMNIDOCTOR.RU