УДК 616-056.527+612.015.38+616.23/.24-008.444-092+615.8+616.233/.248-002+616.131

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

© Татьяна Михайловна Лалаева, Василий Иванович Трофимов, Наталия Леонидовна Шапорова, Кирилл Аркадьевич Лалаев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Татьяна Михайловна Лалаева — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого.
E-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Поступила: 18.02.2021 ***Одобрена: 20.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. В многочисленных исследованиях последних лет показано, что метаболический синдром ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических заболеваний. В данной статье рассматриваются патогенетические связи метаболического синдрома с бронхолегочной патологией: бронхообструктивными заболеваниями, синдромом обструктивного апноэ сна, легочной гипертензии. Рассматриваются также терапевтические подходы к ведению данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхолегочная патология; бронхиальная астма; синдром обструктивного апноэ сна; легочная гипертензия.

BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES AND THERAPEUTIC TACTICS

© Tatyana M. Lalaeva, Vasily I. Trofimov, Natalia L. Shaporova, Kirill A. Lalaev

First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Tatyana M. Lalaeva — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology, M.V. Chernorutsky.
E-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Received: 18.02.2021 ***Revised: 20.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. Numerous studies in recent years have shown that the metabolic syndrome is associated with the development of cardiovascular, endocrine and oncological diseases. This article discusses the pathogenetic relationships of metabolic syndrome with bronchopulmonary pathology: bronchoobstructive diseases, obstructive sleep apnea syndrome, pulmonary hypertension. Therapeutic approaches to the management of this category of patients are also considered.

KEY WORDS: bronchopulmonary pathology; bronchial asthma; obstructive sleep apnea syndrome; pulmonary hypertension.

Метаболический синдром, являясь проблемой мультидисциплинарного характера, привлекает внимание врачей различных специальностей. В многочисленных исследованиях последних лет было показано, что метаболический синдром (МС) связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) и рака различной локализации [50]. Многие данные свидетельствуют о том, что МС также может быть связан с нарушением функции и структуры легких, но взаимосвязь этих состояний по прежнему требует уточнения.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БРОНХООБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Несколько крупных исследований, опубликованных за последние 10 лет, изучали взаимосвязь между МС и нарушением функции легких у взрослых и детей. Одно из крупнейших перекрестных исследований французской популяции (121 965 взрослых субъектов) показало, что МС был ассоциирован более всего с изменениями показателей функции внешнего дыхания (ФВД): снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) или с объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) с поправкой на пол, возраст, статус курения, потребление алкоголя, образование, индекс массы тела (ИМТ), физическую активность или сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, отдельные компоненты МС, такие как дислипидемия, гипергликемия натощак, абдоминальное ожирение и гипертензия, были независимо связаны с нарушением функции внешнего дыхания, при этом абдоминальное ожирение более всего коррелировало со снижением потоковых показателей спирограммы [29]. В норвежском исследовании в проспективной когорте, состоящей из 23 191 взрослых, МС увеличил риск возникновения бронхиальной астмы (БА) после поправки на возраст, пол и наследственность по БА, курению, физической активности, образованию и социально-экономическому статусу [11]. Подобные результаты были опубликованы в большом перекрестном исследовании детей с БА. В исследовании из Западной Вирджинии, было показано, что среди детей в возрасте от 4 до 12 лет с БА, по сравнению с детьми без БА, повышены уровни триглицеридов (ТГ) и наблюдаются изменения кожи в виде *acanthosis nigricans*, маркера инсулинорезистентности, анализ проводился с поправкой на ИМТ, пол и воздействия табачного дыма [17].

Эта взаимосвязь между МС, нарушением функции легких и риском развития БА, по-видимому, является устойчивой, поскольку в нескольких других исследованиях были получены аналогичные результаты [5]. Однако степень, в которой МС оказывает влияние на взаимосвязь между БА и ожирением, остается спорной. МС может обсуждаться в качестве фактора риска возникновения БА, при этом поправка на окружность талии, гипергликемию или СД не оказывала влияния на полученный результат [17]. В исследовании CARDIA была продемонстрирована более сильная связь между МС (в целом или в связи с его отдельными компонентами) и БА у женщин, чем у мужчин [4]. Однако после поправки на ИМТ как на постоянную переменную у женщин эта связь уменьшалась. Напротив, ожирение увеличивало частоту возникновения астмы у женщин после коррекции МС.

МС также оценивали как фактор риска при других хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и рестриктивные заболевания легких. Авторы [8] суммировали литературу последних лет в отношении ХОБЛ, МС и СД и подтвердили, что МС может увеличить риск обострения ХОБЛ, ассоциированной гипергликемией, гипертриглицеридемией и повышением уровня С-реактивного белка. Гипергликемия также может быть связана с худшими исходами после обострения ХОБЛ. Исследователи предположили, что эти результаты могут быть обусловлены уровнем системного воспаления [34]. В целом существуют много эпидемиологических и клинических данных, подтверждающих важную связь между МС и нарушением функции легких, но точный характер этой связи до сих пор проясняется.

Среди возможных механизмов, которые могут лежать в основе этой взаимосвязи, обсуждается комплексное воздействие инсулина и рецепторов инсулина на легкие и дыхательные пути, взаимодействие которых начинается в раннем возрасте, учитывая их роль в нормальном развитии легких [57].

Легкие плода интенсивно экспрессируют рецепторы инсулина на ранних этапах развития, в то время как на позднем этапе они подавляются, поэтому уровень гликемии у матери в начале гестационного периода может влиять на созревание легких [56]. Возможно, что гипергликемия у матери приводит к гипергликемии у плода и гиперинсулинемии. Избыток инсулина плода может повлиять на экспрессию рецептора инсулина и, следовательно, нарушить нормальное созревание легких плода. Однако точный механизм, с помощью которого эти рецепторы могут влиять на развивающееся легкое, остается неясным. Предполагают, что изменения в развитии легких могут иметь тесную взаимосвязь, которая существует между материнским ожирением, одышкой и астмой у детей. Эта версия подтверждается результатами недавно опубликованных исследований [38], которые продемонстрировали величину данной ассоциации в метаанализе 108 321 пары мать — дитя, показавшего, что для каждого увеличения ИМТ

у матери имеется соответствующее увеличение риска на 2–3% астмы у потомства. Кроме того, существует большое количество исследований, посвященных влиянию инсулина на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, результаты которых указывают на то, что инсулин может вызывать гиперреактивность гладкой мускулатуры бронхов посредством экспрессии ламинина на модели гладких мышц бычьей трахеи посредством фосфоинозитид-3-киназы и Rho-киназы-зависимых путей. Взаимодействие между инсулином и мускариновыми рецепторами дыхательных путей также может быть важным фактором влияния МС на функцию легких. Так, в недавнем исследовании с использованием индуцированных диет у крыс с ожирением *in vivo* и гладкой мускулатуры трахеи человека *in vitro* было показало, что гиперинсулинемия (либо из-за ожирения, либо из-за добавления экзогенного инсулина) приводила к вагально-опосредованной бронхоконстрикции и потере функции ингибирующего $м_2$-мускаринового рецептора парасимпатических нервов [20, 44].

Таким образом, нарушение регуляции инсулина может отрицательно влиять на дыхательные пути через различные механизмы, вызывая ухудшение функции легких. Данные трехлетнего рандомизированного контролируемого исследования безопасности и прямого воздействия ингаляционного человеческого инсулина (Exubera) показали, что те, кто получал препарат, с большей вероятностью имели респираторные симптомы, включая кашель и легкую одышку, а также снижение $ОФВ_1$ и диффузионную способность легких [48]. Результаты этого исследования подтверждают мнение о том, что инсулин может оказывать прямое влияние на дыхательные пути человека, воздействуя на гладкую мускулатуру бронхов или эпителиальные клетки дыхательных путей. Кроме того, ингибирование мускариновых рецепторов или индукция вторичного эффектора также может вызывать гиперреактивность бронхов. Данные Национального обследования состояния здоровья и питания (США) свидетельствуют о том, что чувствительность или резистентность к инсулину связана с функцией легких [19]. Независимо от наличия или отсутствия БА, чувствительность к инсулину была положительно связана с $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ. Напротив, инсулинорезистентность обратно коррелировала с этими параметрами функции внешнего дыхания. МС был связан с большим снижением $ОФВ_1$/ФЖЕЛ среди пациентов с БА (12,6%) по сравнению с пациентами без БА (2,3%). Даже у здоровых людей без диагностированного СД нарушения метаболизма глюкозы могут быть ассоциированы со снижением легочной функции. В Корейском национальном обследовании здоровья и питания у лиц с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c > 5,7) наблюдалось снижение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, и вероятность их дальнейшего снижения была в два раза выше по сравнению с теми, у которых HbA1c составлял 5,3 или меньше [42].

Таким образом, воздействие повышенных уровней инсулина во время созревания легких плода или в более позднем возрасте может вызывать морфологические или функциональные изменения в гладкой мускулатуре бронхов или усиливать реакцию дыхательных путей на парасимпатическую стимуляцию, которая может снижать функцию легких или повышать гиперреактивность бронхов. У взрослых длительное повышение уровня инсулина связано со снижением функции легких как с диагнозом СД, так и без него.

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, АДИПОКИНЫ И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА I

Среди компонентов МС с нарушением функции легких наиболее выражена связь с абдоминальным ожирением [17]. Существуют данные, подтверждающие концепцию механического, а также метаболического воздействия ожирения на показатели функции внешнего дыхания. Пациенты с БА, страдающие ожирением, имеют более высокую экспрессию и уровни воспалительных маркеров и адипокинов в висцеральном жире. Среди них лептин и адипонектин [55] являются лишь двумя из множества гормонов, вырабатываемых жировой тканью [22], которые могут оказывать метаболическое воздействие на легкие. Уровень лептина увеличивается при ожирении и зависит от массы жировой ткани. Рецепторы лептина присутствуют в дыхательных путях на эпителиальных клетках бронхов [12], повышенные уровни лептина могут модулировать иммунную реакцию дыхательных путей, вызывая выраженный провоспалительный ответ [32] или смещая клеточный ответ к Т-1 фенотипу [18]. Возможно также, что лептин увеличивает гиперреактивность бронхов через рецепторы, экспрессированные на эпителиальных клетках дыхательных путей. Действительно, было

показано, у пациентов с астмой, страдающих ожирением, реактивность дыхательных путей тесно коррелирует с экспрессией лептина в висцеральном жире [27]. Известно также, что адипонектин экспрессируется эпителиальными клетками дыхательных путей. В отличие от лептина уровни адипонектина снижаются при ожирении и резистентности к инсулину. Многочисленные экспериментальные исследования на мышах и клинические на людях показали противоречивые результаты, касающиеся влияния уровней адипонектина на функцию легких [27, 58, 62, 64, 67], включая одно большое перекрестное исследование в подгруппе пациентов. Так, в исследовании CARDIA было обнаружено, что после поправки на ИМТ уровни адипонектина были положительно связаны с функцией легких [58].

К настоящему времени хорошо известно, что лептин рассматривается как связующее звено между иммунной и эндокринной системами [45]. Предполагается, что лептин как провоспалительный гормон может быть независимым предиктором развития БА [54]. Содержание лептина в крови возрастает с увеличением тучности и снижается при уменьшении количества жировой ткани. При этом предполагается иммуномодулирующее влияние лептина как центрального медиатора воспаления при ожирении на активацию и пролиферацию Th1 и Th2-лимфоцитов, а также привлечение и активацию моноцитов и макрофагов.

Исследование баланса системы провоспалительных и противовоспалительных адипокинов приобретает большое значение для понимания особенностей течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением. В.Н. Минеевым и Т.М. Лалаевой и соавт. [1] исследовались клиническое и патогенетическое значение изменений уровней ключевых адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) в плазме крови и мокроте при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела.

Как видно из таблицы 1, уровни лептина плазмы крови больных БА превышают эти показатели в контрольной группе.

При этом наиболее высокие значения выявлены при неаллергической БА (НАБА) в отличие от здоровых лиц и больных аллергической БА (АБА). Наибольший уровень лептина отмечался у больных, принимающих системные пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), хотя при этом и не достигалась статистическая достоверность. Это повышение может быть связано с резистентностью к лептину и нарушениями в сигнальном пути лептин — рецептор лептина — ObRb, включающие повышенную экспрессию супрессора сигнального пути SOCS3 [37]. Вместе с тем выраженная гиперлептинемия является предиктором снижения противовоспалительных эффектов ГКС и свидетельствует о тяжести течения. В мононуклеарах периферической крови, а также мононуклеарах, выделенных из содержимого бронхоальвеолярного лаважа больных БА с ожирением, установлено снижение индукции митоген-активированной протеинкиназфосфатазы-1 (МКР-1) в ответ на терапию дексаметазоном. МКР-1 — медиатор противовоспалительной активности кортикостероидов, снижающий транскрипцию провоспалительных генов. Низкий уровень МКР-1 в ответ на введение кортикостероидов может уменьшать эффективность терапии [59].

Таблица 1

Уровни лептина плазмы крови при бронхиальной астме, нг/мл

Группа обследования	Медиана и процентили (25 75)	Р-значение по критерию Манна–Уитни
Контрольная группа (1), n = 44	20,0 (5,74 36,0)	1–2: p > 0,05 1–3: p = 0,0001* 2–3: p = 0,0007**
Больные АБА (2), n = 83	23,3 (7,67 65,2)	
Больные НАБА (3), n = 79	45,8 (19,5 87,2)	
Получают системные пероральные ГКС (4), n = 9	52,7 (13,7 125,0)	1–4: p > 0,05

* p < 0,05; ** p < 0,01

Примечание: АБА — аллергическая бронхиальная астма; НАБА — неаллергическая бронхиальная астма; ГКС — глюкокортикостероиды (здесь и далее в таблицах).

Анализ уровней лептина плазмы крови при различных вариантах БА в зависимости от возраста, ИМТ и пола представлен в таблицах 2 и 3. Выявлены отличия уровня лептина при АБА между женщинами в старшей возрастной группе по ИМТ (после 45 лет, с избытком массы тела — против лиц с нормальной массой тела), а также в группе женщин молодого возраста (до 45 лет с избытком массы тела — против больных с нормальной массой тела). Сравнение уровня лептина плазмы крови у женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м^2 в зависимости от возраста (до 45 лет и после

45 лет) не выявило существенных отличий, аналогичные результаты получены и в группе женщин с нормальным ИМТ до и после 45 лет. Таким образом, наибольшие значения уровней лептина отмечаются у женщин в старшей возрастной группе с ИМТ≥25 кг/м^2, наименьшие — у женщин того же возраста с ИМТ<25 кг/м^2. Указанные различия уровней лептина плазмы крови как у женщин, так и у мужчин связаны с ИМТ и в меньшей степени с возрастом.

Результаты уровней лептина плазмы у мужчин при АБА выявляли отличия значений лептина только в зависимости от ИМТ (см. табл. 3).

Анализ уровня лептина плазмы крови в динамике при БА выявил существенные отличия как в группах сравнения в целом, так и с учетом ИМТ. При АБА в фазе обострения (19,97; 12,7–105,19; n=19) в фазе ремиссии (11,1; 7,29–45,1; n=19) p=0,001. При НАБА в фазе обострения (78,08; 45,31–14,87; n=19) в фазе ремиссии (40,65; 26,29–66,79; n=19) p=0,008. В ряде работ показано, что лептин усиливает синтез и продукцию моноцитами и макрофагами ряда провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL)-1, IL-2, IL-6, фактора некроза опухоли (TNF) α, колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF), относящихся к Th1-цитокиновому профилю. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1, TNFα, IL-6, непосредственно индуцируют секрецию лептина мононуклеарными фагоцитами, причем выявлена строгая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием гормона в сыворотке крови. Снижение уровня лептина в фазе ремиссии БА независимо от ИМТ отражает факт уменьшения активности провоспалительных цитокинов в целом, вследствие этого уменьшается лептин плазмы крови.

При всех вариантах БА отмечались высокодостоверные положительные корреляционные связи уровня лептина с ИМТ у больных НАБА $\rho=0,59$; n=79; $p=9,76\times10^{-9}$, у больных АБА $\rho=0,73$; n=83; $p=1,67\times10^{-15}$; уровня лептина с возрастом больных при АБА $\rho=0,83$; n=43; $p=1,28\times10^{-5}$. У больных АБА обращало внимание наличие отрицательных корреляционных связей уровня лептина плазмы и эозинофилии периферической крови ($\rho=-0,27$; n=78; p=0,01), а также параметров ФВД как объемных, так и скоростных, что, несомненно, указывало на влияние лептина на бронхиальную проходимость: ЖЕЛ ($\rho=-0,55$; n=87; $p=7,26\times10^{-8}$); $ОФВ_1$ ($\rho=-0,39$; n=81; $p=2,29\times10^{-4}$); МОС 50выд. ($\rho=-0,30$; n=80; p=0,006). МОС 75выд. ($\rho=-0,30$; n=80; $p=1,60\times10^{-4}$). Механизм этой связи, по-видимому, заключается в эффекте лептина, индуцирующем активность провоспалительных

Таблица 2

Уровень лептина плазмы крови больных аллергической бронхиальной астмой у женщин в зависимости от индекса массы тела и возраста, нг/мл

Группа сравнения	Медиана и процентили (25 75)		Р-значение по критерию Манна–Уитни
	ИМТ≥25 кг/м^2	ИМТ<25 кг/м^2	
Женщины старше 45 лет	n=22 (1) 62,3(31,0 87,0)	n=6 (2) 15,7 (6,89 38,3)	1–2: p=0,007**
Женщины моложе 45 лет	n=8 (3) 59,4 (30,4 114,0)	n=7 (4) 19,6 (9,43 36,9)	3–4: p=0,094* 1–3: p>0,74 2–4: p>0,56

* p<0,05; ** p<0.

Таблица 3

Уровень лептина плазмы крови при аллергической бронхиальной астме у мужчин в зависимости от индекса массы тела и возраста, нг/мл

Группа сравнения	Медиана и процентили (25 75)		Р-значение по критерию Манна–Уитни
	ИМТ≥25 кг/м^2	ИМТ<25 кг/м^2	
Мужчины старше 45 лет	n=6 (1) 40,0 (16,4 68,3)	n=3 (2) 11,2 (1,24 16,7)	1–2: p=0,07
Мужчины моложе 45 лет	n=13 (3) 16,8 (10,8 66,1)	n=18 (4) 1,43(1,11 4,34)	3–4: p=0,00004* 1–3: p>0,66 2–4: p>0,16

* p<0,001.

цитокинов TNFα, IL-6. Выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня лептина плазмы с возрастом больных АБА, возрастом дебюта заболевания (ρ = 0,31; n = 78; p = 0,005); уровнями резистина плазмы (ρ = 0,28; n = 83; p = 0,008) общим белком (ρ = 0,23; n = 78; p = 0,04) и общим холестерином плазмы крови (ρ = 0,28; n = 78; p = 0,02), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (ρ = 0,25; n = 78; p = 0,02); нейтрофилами периферической крови (ρ = 0,23; n = 78; p = 0,04). И хотя коэффициенты этих корреляций были невысоки, но достоверны. У больных АБА с ИМТ <25 кг/м^2 выявлена положительная корреляционная связь уровня лептина плазмы крови и скорости оседания эритроцитов (ρ = 0,42; n = 42; p = 0,001), что также указывает на участие лептина в воспалительном ответе у лиц с нормальным ИМТ. При НАБА спектр параметров ФВД, отрицательно коррелировавших с уровнем лептина плазмы, оказался значительно «беднее» по сравнению с больными АБА. Сохранялись аналогичные прямые корреляционные связи уровня лептина плазмы с гранулоцитарными клетками периферической крови (ρ = 0,26; n = 73; p = 0,02).

Ассоциированные с ожирением провоспалительные цитокины TNFα и IL-6, продуцируемые жировой тканью, ингибируют экспрессию м-РНК в адипоцитах и снижают продукцию адипонектина адипоцитами. Предполагают, что уровень адипонектина и экспрессия его рецепторов в легких снижены при ожирении, что приводит к утрате противовоспалительных свойств этого адипокина и, возможно, усилению тяжести БА [53]. Предполагают, что низкий уровень адипонектина в плазме или даже в мокроте, связан с риском развития БА у женщин в перименопаузе и у девочек в пубертатном возрасте, но не у мужчин.

Адипонектин ингибирует действие провоспалительных цитокинов (TNFα и IL-6), молекул эндотелиальной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, и NF-κβ в эндотелиальных клетках, а также индуцирует экспрессию противовоспалительных цитокинов IL-10 и антагониста рецептора IL-1, циркулируя в букетоподобной и глобулярной формах. Помимо этих противовоспалительных эффектов, уменьшаются поглощение и хранение липидов в макрофагах. Адипонектин-скомпрометированные макрофаги снижают активность фагоцитоза, ингибируют экспрессию рецепторов класса фагоцитов, а также снижают ацил-CoA: изобилие холестерин-ацилтрансферазы-1. В дополнение к этим антиатерогенным и иммунорегуляторным функциям адипонектин ингибирует пролиферацию клеток путем индукции апоптоза в клетках-предшественниках миеломоноцитов [3] низкомолекулярные формы (HMM) подавляют LPS-индуцированную секрецию IL-6 и усиливают высвобождение IL-10, в то время как высокомолекулярные (BMM) не изменяют секрецию этих цитокинов. В норме концентрация адипонектина в крови у женщин примерно в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин (9 и 6 мкг/мл соответственно по данным [25], [4] и [57] по данным [41]. При этом, по-видимому, главные различия наблюдаются при сравнении уровня высокомолекулярных (HMW) форм адипонектина, в то время как концентрации среднемолекулярных (MMW) и низкомолекулярных (LMW) форм у обоих полов примерно одинаковы. Данные различия связывают с ингибиторным влиянием тестостерона на продукцию адипонектина (рис. 1).

Уровень адипонектина плазмы при БА в зависимости от тяжести представлен на рис. 2.

У мужчин при АБА было установлено уменьшение уровня адипонектина при легком течении и повышение этого адипокина при средней степени тяжести в отличие от женщин, у которых отмечалось противоположное, «зеркальное» уменьшение уровня адипонектина с увеличением степени тяжести заболевания. Эти результаты согласуются с выводами [58] о том, что повышенный сывороточный уровень адипонектина обратно коррелирует с эпизодами обострения БА у женщин в пременопаузе и у девочек в пубертате, тогда как у мужчин высокий уровень сывороточного адипонектина ассоциируется с тяжелым течением БА, что связано, по-видимому, с половым диморфизмом различных изоформ адипонектина.

В целом исследования, касающиеся участия адипонектина в воспалении при БА, крайне противоречивы, особенно при изучении уровня системного адипонектина и концентрации его в дыхательных путях у взрослых. Большинство исследований у детей говорит о том, что повышение системной концентрации адипонектина связано с большей распространенностью и тяжестью астмы, особенно у мальчиков препубертатного периода и у девочек постпубертатного [24]. Эти отличия авторы связывают с ингибирующим влиянием тестостерона на адипонектин и его изоформы. Расширенное исследование в 2015 году показало, что снижение

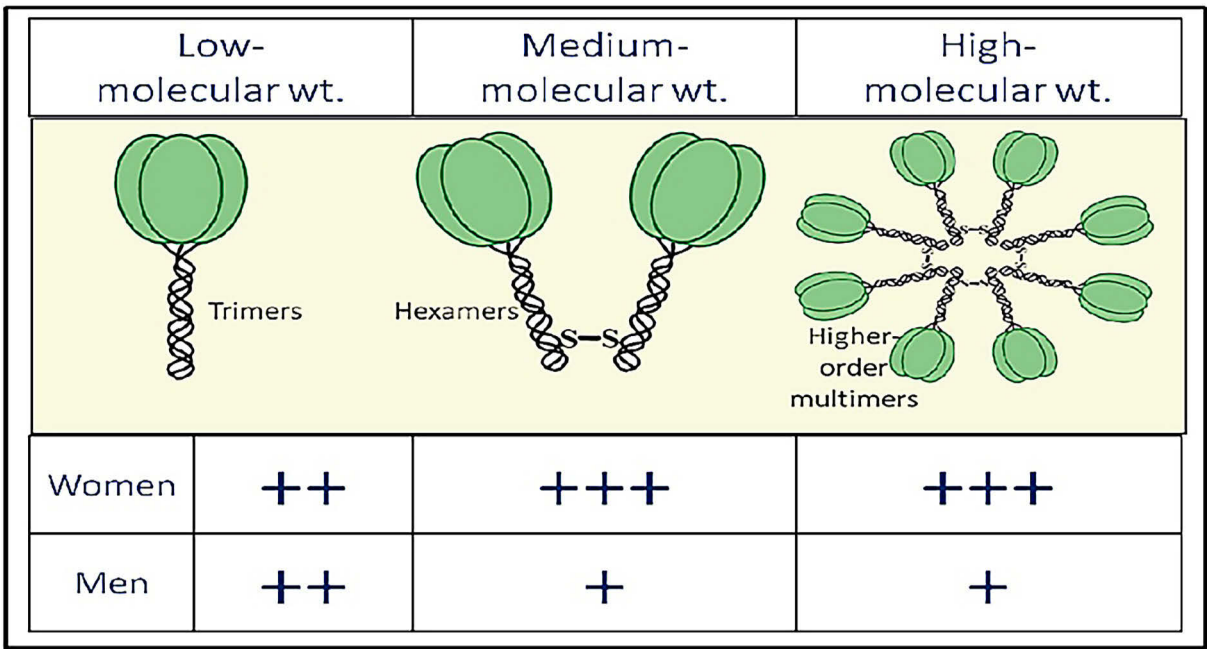


Рис. 1. Изоформы адипонектина [58]

высокомолекулярных изоформ превалирует у мужчин, тогда как у мальчиков, девочек и женщин в перименопаузе, напротив, отмечается их преобладание в связи с ослаблением ингибирующего влияния эстрогенов на высокомолекулярные изоформы адипонектина. С другой стороны, у женщин в постменопаузе уровень общего адипонектина был выше, чем у женщин в репродуктивном возрасте, за счет высокомолекулярной фракции, имеющей обратно пропорциональную связь с половыми стероидами (эстрадиолом и прогестероном), также эстрогены снижали экспрессию адипонектина в адипоцитах [16]. У мужчин уровень адипонектина плазмы увеличивался при дефиците тестостерона, тогда как собственно тестостерон тормозит индукцию адипонектина [43]. При индуцированном гонадотропин-рилизинг-гормоном дефиците тестостерона у мужчин молодого возраста от 18 до 35 лет уровень адипонектина плазмы крови возрастал в течение 28 дней и сохранялся еще до 30 дней, при этом ИМТ оставался прежним, а уровень лептина плазмы снижался. В другой группе мужчин от 55 до 85 лет индуцировали гипоадипонектинемию введением высоких доз тестостерона, при этом уровень адипонектина значительно снижался, масса тела незначительно увеличилась, а уровень лептина повышался. Эти данные нашли свое отражение в изучении зависимости концентрации изоформ адипонектина от полового диморфизма.

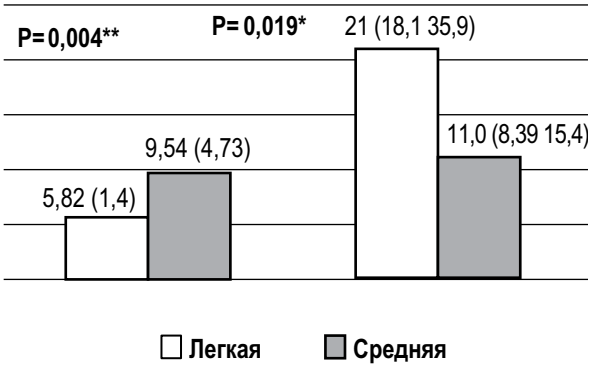


Рис. 2. Уровень адипонектина плазмы крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Предполагают, что уровень адипонектина зависит также от возраста. Как показывают исследования, концентрация адипонектина у мужчин линейно возрастает, у женщин же увеличение концентрации наблюдается до пятидесяти лет, а затем наблюдается временный спад с постепенным увеличением, не достигающим уровня концентрации гормона у мужчин той же возрастной группы. Данные гендерные различия объясняются в первую очередь уменьшением концентрации половых гормонов с возрастом, так как тестостерон и эстроген могут ингибировать продукцию адипонектина, но роль эстрогена в регуляции гормона много слабее, чем тестостерона.

Концентрация адипонектина у мужчин и женщин меняется по мере взросления и старения. Однако последние исследования пока-

зывают, что колебание уровня адипонектина связано не только с изменением концентрации половых гормонов в разных возрастных группах, но и с изменением концентрационной функции почек. Таким образом, снижение клиренса адипонектина в почках наравне с половыми гормонами объясняет линейное возрастание адипонектина у мужчин старше 65 лет и женщин старше 50 лет [33].

Еще один из гормонов, участвующих в воспалении жировой ткани при БА, изученных авторами Т.М. Лалаевой [1] и В.Н. Минеевым и соавт. [2], — резистин. Резистин принадлежит к RELM/FIZZ — семейству цистеин-секретирующих протеинов, гомологичных резистину, называемых резистин-подобными молекулами, или RELM, RELM-α, RELM-β, RELM-γ. В исследованиях на моделях животных было показано, что резистин-подобные молекулы могут индуцировать воспаление, ангиогенез, пролиферацию гладкой мускулатуры бронхов и, возможно, участвовать в патогенезе БА. Имеется совсем немного исследований, где изучалась роль резистина при БА. В литературе были описаны противоречивые результаты при изучении резистина при БА у людей. У детей с атопической БА уровень резистина в плазме был ниже, чем у детей с БА без атопии и в контрольной группе [26]. Выявились отрицательные корреляционные связи между уровнем резистина плазмы, эозинофилией крови и IgE и положительные взаимосвязи между уровнем резистина плазмы крови и результатами пробы с метахолином (гиперреактивностью) бронхов [39, 58]. Применив регрессионный анализ с поправкой на ИМТ, лептин и адипонектин, установили, что низкая концентрация резистина в плазме может быть предиктором БА.

В исследовании Т.М. Лалаевой [1] и В.Н. Минеева и соавт. [2], уровень резистина плазмы крови в контрольной группе практически здоровых лиц отрицательно коррелировал с уровнем противовоспалительного IL-10 ($\rho = -0{,}74$; $p = 0{,}003$). Результаты уровней резистина плазмы крови при БА представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, при БА уровень резистина плазмы крови был достоверно выше по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц, преимущественно за счет больных НАБА.

Анализ уровня резистина плазмы крови в зависимости от фазы заболевания показал снижение уровня этого адипокина в фазе ремиссии заболевания только в группе больных НАБА, отражая тяжесть течения заболевания (таблица 5).

Уровни резистина при АБА в целом обратно коррелировали с показателями бронхиальной проходимости, в особенности у больных АБА с нормальным ИМТ (ЖЕЛ $\rho = -0{,}27$, $p = 0{,}01$; $ОФВ_1$ $\rho = -0{,}29$; $p = 0{,}007$), тогда как положительные взаимосвязи устанавливались между уровнем резистина плазмы и ИМТ ($\tau = 0{,}24$; $p = 0{,}02$) возрастом больных АБА ($\tau = 0{,}24$; $p = 0{,}02$), уровнем лептина плазмы крови ($\rho = 0{,}24$; $p = 0{,}028$) и уровнем растворимого рецептора лептина в плазме, что, по-видимому, указывает на патогенетическую взаимосвязь между избыточной массой тела, возрастом, уровнем лептинемии и уровнем резистина плазмы. С увеличением ИМТ при АБА, от избыточной массы тела до ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), отмечалось постепенное «обеднение» и отсутствие корреляционных связей между уровнем резистина плазмы крови и параметрами ФВД, аналогичное данным, полученным при анализе корреляционных связей, между уровнем лептина и показателями легочной функции, что может указывать на отсутствие влияния резистина на бронхиальную проходимость по мере увеличения массы тела, но при этом не исключает влияния резистина на гиперреактивность бронхов у больных с избыточной массой тела и ожирением. В группе женщин АБА с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 была выявлена отрицательная корреляционная связь уровня резистина с уровнем адипонектина, ключевым адипокином с известными протективными эффектами при БА($\rho = -0{,}56$; $p = 0{,}02$).

Таким образом, выделяют два фенотипа БА в сочетании с ожирением: БА с ранним и поздним дебютом, возникающим на фоне уже имеющегося ожирения. Последний чаще встречается у женщин после 40 лет, характеризуется низким уровнем маркеров воспаления дыхательных путей (по оценке клеточности и уровню цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже), увеличением маркеров метаболического воспаления жировой ткани (лептин, резистин, TNF-α, IL-6) в плазме крови, снижением уровня адипонектина плазмы крови и уровня рецепторов лептина в эпителии дыхательных путей, выраженным воспалительным и оксидантным стрессом на фоне гиперлептинемии. Фенотип с ранним дебютом БА в детстве характеризуется атопией, ТН-2 доминирующим механизмом воспаления. Ожирение возникает в детском возрасте, встречается чаще у девочек, при этом установлено принципиальное

отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых. У детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличению объема жировой ткани. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства. Жировые отложения могут депонироваться в подкожной клетчатке вокруг внутренних органов, образовывая эктопические очаги.

Другой терапевтический подход к БА, который был описан, основан на возрастающем количестве доказательств инсулиноподобного фактора роста (IGF) I и IGF-связывающего белка-3 как причины субэпителиального фиброза, гиперчувствительности дыхательных путей, воспаления дыхательных путей и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов; в частности, IGF-I усиливает эти патологические изменения, тогда как IGF-связывающий белок-3 противодействует им [28]. Хорошо также известно, что ожирение индуцирует низкие уровни гормона роста, тем самым потенциально вызывая повышенную регуляцию IGF-I, так как он функционирует в отрицательной обратной связи с гормоном роста [7, 62].

Таким образом, нарушение регуляции адипокинов является потенциальным механизмом, опосредованным ожирением, влияющим на состояние дыхательных путей при БА. Учитывая, что у пациентов с БА, страдающих ожирением, имеются данные о повышенном воспалении висцерального жира, изменения уровня адипокинов также могут играть роль в опосредованных МС эффектах функции легких.

ВОСПАЛЕНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

Одной из определяющих особенностей МС является гиперлипидемия, которая обеспечивает еще один потенциальный механизм, связывающий МС и нарушение функции легких вследствие воспаления, вызванного жирными кислотами. Циркулирующие уровни жирных кислот регулируются инсулиновым стимулированным поглощением и выделением триглицеридов (ТГ) и свободных жирных кислот (ЖК) адипоцитами [2]. Однако при МС жировая ткань не способна эффективно регулировать накопление жира, и избыточные ТГ и ЖК остаются в плазме крови. Развивается липотоксическое состояние [28], так как эти ЖК могут активировать врожденные иммунные ответы через множество воспалительных механизмов, таких как активация PRR-рецептора, внутриклеточные сигнальные пути эндоплазматического ретикулума. Жирные кислоты инициируют

Таблица 4

Уровень резистина плазмы крови больных бронхиальной астмой, нг/мл

Группа сравнения	N	Медиана и процентили (25 75)	Р-значение по критерию Манна–Уитни
Практически здоровые (1)	44	5,04 (4,05 6,8)	1:2 p > 0,05 1:3 p = 0,01* 1:4 p > 0,05
АБА (2)	83	5,55 (4,31 7,1)	2:3 p = 0,09 2:4 p > 0,05 3:4 p > 0,05
НАБА (3)	79	6,0 (4,56 8,8)	
Получающие системные пероральные ГКС (4)	9	5,84 (4,46 7,52)	

* p < 0,05.

Таблица 5

Уровень резистина в зависимости от фазы заболевания

Группа сравнения		N	Медиана и процентили (25 75)	Р-значение по критерию Вилкоксона
АБА	Обострение	15	7,13 (6,3 8,9)	p ≥ 0,05*
	Ремиссия	15	4,93 (3,7 6,74)	
НАБА	Обострение	19	8,03 (5,7 14,8)	p = 0,008**
	Ремиссия	19	6,01 (3,9 8,3)	
АБА Женщины	Обострение	9	7,25 (6,4 10,1)	p ≥ 0,05
	Ремиссия	9	5,25 (4,0 11,2)	
НАБА Женщины	Обострение	17	8,17 (6,8 15,5)	p = 0,0003***
	Ремиссия	17	6,01 (3,9 7,6)	

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

врожденные иммунные ответы посредством активации PRR, которые стимулируют различные внутриклеточные сигнальные пути, что приводит к повышенной активности факторов транскрипции, таких как ядерный фактор κB (NF-κB) и белок-активатор 1, которые контролируют экспрессию воспалительных генов. Лучше всего описанный PRR по отношению к пищевому жиру представляет собой toll-подобный рецептор-4, который активируется насыщенными жирными кислотами, такими как лауриновая и пальмитиновая кислоты [7], приводя к активации NF-κB и высвобождению провоспалительных медиаторов, таких как TNF-pα и IL-6 [52]. Насыщенные жирные кислоты также активируют другие врожденные иммунные рецепторы, такие как семейство NLR, пуриновый 3 содержащий домен (NLRP3), что приводит к образованию молекулярных платформ, называемых воспалительными опухолями (инфламмасомы), которые позволяют созревать медиаторам воспаления, необходимым для ответа на клеточный оксидантный стресс, в частности IL-1b. Избыток жирных кислот также может запустить развернутый белковый ответ, активируя воспалительные пути [35] и стимулируя выработку активных форм кислорода, которые дополнительно усиливают активность белка-активатора факторов транскрипции 1 и NF-κB, тем самым увеличивая выработку медиаторов воспаления [65]. Различные исследования сообщали о связи между гиперлипидемией и ухудшением респираторных исходов. В двух недавних крупных перекрестных исследованиях сообщалось, что гиперлипидемия была связана с нарушением функции легких у взрослых и риском развития астмы у детей [17]. Другие исследования показали, что повышенные уровни ТГ были связаны с гиперреактивностью дыхательных путей [52] и одышкой у взрослых [53, 68]. Кроме того, у пациентов мужского пола с БА процент нейтрофилов в мокроте был положительно связан с уровнем насыщенных жирных кислот в плазме [23], что согласуется с гипотезой о том, что избыток жирных кислот стимулирует врожденные иммунные реакции дыхательных путей. Только в одном интервенционном исследовании непосредственно изучалось влияние жирных кислот на врожденные иммунные реакции в дыхательных путях больных БА. Один прием пищи с высоким содержанием жира привело к повышению уровня циркулирующих жирных кислот через 4 часа, что соответствует увеличению процента нейтрофилов в дыхательных путях и экспрессии мРНК toll-подобного рецептора-4 в клетках мокроты [6]. В этих исследованиях подчеркивается возможность гиперлипидемии вызывать воспаление с помощью различных механизмов, которые могут способствовать связи между МС и заболеванием дыхательных путей.

Таким образом, различные механизмы могут играть роль между компонентами МС и нарушениями функции легких и, вероятно, включают взаимодействие между изменениями, вызванными ожирением на различных уровнях и дыхательными путями.

На рисунке 3 показаны возможные механизмы влияния метаболического синдрома на функцию легких. Множественные пути, связанные с метаболическим синдромом, могут влиять на функцию легких: изменения уровня адипокинов, жирных кислот, изменения циркулирующего гормона роста и инсулиноподобного фактора роста I, эффект гипергликемии и гиперинсулинемии, механическое воздействие абдоминального ожирения.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Существует тесная связь между синдромом обструктивного апноэ сна (ОАС) и МС либо в целом, либо с ее отдельными компонентами [21]. Распространенность МС у пациентов с ОАС составляет 60%, что значительно выше, чем в общей популяции [8]. Эта связь частично объясняется тем фактом, что у пациентов с ОАС, кроме аномального метаболизма глюкозы, чаще наблюдается повышенное висцеральное ожирение. Механизмы, с помощью которых ОАС увеличивает риск развития СД, могут зависеть от прерывистой гипоксии и фрагментарного сна [8, 9]. Перемежающаяся гипоксия приводит к широкому спектру физиологических изменений, включая активацию симпатической и гипоталамо-гипофизарной осей, которые приводят к аномальному метаболизму, характеризующемуся гипергликемией и резистентностью к инсулину [66]. С другой стороны, фрагментация сна, определяемая как количество пробуждений во сне, была связана с более высоким уровнем инсулина натощак и большим ожирением [30, 36].

CPAP (Constant Positive Airway Pressure), снижает системные биомаркеры окислительного стресса, но оказывает только небольшое

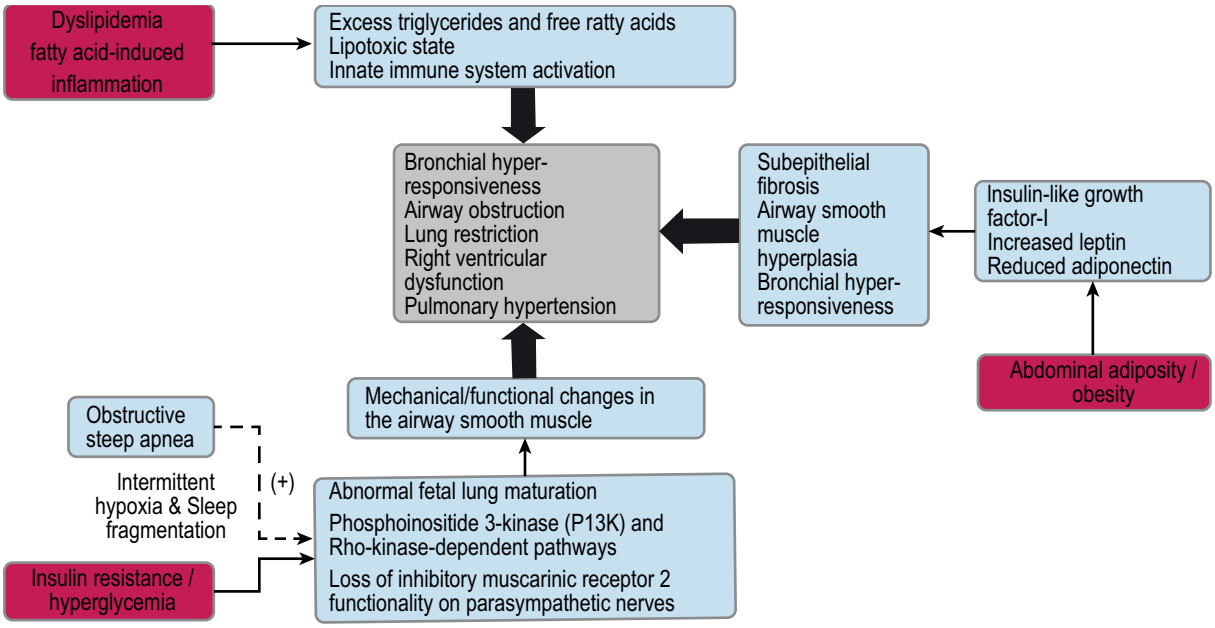


Рис. 3. Механизмы влияния метаболического синдрома на функцию легких [61]

улучшение в повышении контроля глюкозы у пациентов с МС [31, 51]. Указанная терапия была эффективной в снижении артериального давления у пациентов с резистентной гипертонией и ОАС [47]. Таким образом, имеется достаточно доказательств того, что ОАС может вызывать или усугублять большинство, если не все, компоненты МС. Некоторые из этих эффектов могут быть улучшены с помощью CPAP [49].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Метаболический синдром, возраст и женский пол тесно связаны с развитием легочной венозной гипертензии, определяемой увеличением среднего давления в легочной артерии (25 мм рт. ст.), высоким давлением заполнения левого желудочка (давление окклюзии > 15 мм рт. ст.) [14]. Легочная венозная гипертензия чаще всего возникает в условиях диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), с сохраненной систолической функцией левого сердца и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), называемой сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [60, 63]. У пациентов с указанной патологией прекапиллярные легочные артериолы могут подвергаться вазоконстрикции и ремоделированию как следствие хронического повышения легочного венозного давления, приводящего к увеличению легочного сосудистого сопротивления, даже в условиях повышенного диастолического давления в левом желудочке. Это заболевание в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм легочной гипертонии, наблюдаемое при легочной гипертензии и сердечной недостаточности.

Особенности МС, включая системную гипертензию, ожирение, СД и гиперлипидемию, представляют факторы риска для развития всех форм легочных сосудистых заболеваний и дисфункции правого желудочка (ПЖ) [46].

Кроме того, у пациентов с легочной артериальной гипертензией наблюдается повышенная распространенность непереносимости глюкозы (повышенный уровень HbA1c) и резистентности к инсулину, что связано с изменениями структуры и функции ПЖ. Потенциальные механизмы, с помощью которых МС вызывает дисфункцию ПЖ, включают митохондриальную дисфункцию со сдвигом в использовании энергии кардиомиоцитов от окисления жирных кислот к глюкозе. Это сокращает использование липидов в митохондриях, что приводит к цитоплазматическому отложению липидных посредников, состоянию, известному как «липотоксическая кардиомиопатия» [13, 46].

В настоящее время нет утвержденных методов лечения ДДЛЖ с сохранной ФВЛЖ. Было показано, что большинство препаратов, одобренных для легочной артериальной гипертензии I группы, неэффективны у пациентов с заболеванием левого сердца. Новые методы лечения, которые нацелены как на МС, так и на легочную сосудистую сеть, тестиру-

ются на доклинических моделях и на пациентах, включая активаторы рецептора G, активируемые пролифератором пероксисом, метформин, а также нитраты и нитриты [15, 40].

Каждый компонент МС может способствовать развитию или утяжелению заболеваний легких. Оптимальное лечение каждого компонента МС является разумным способом минимизировать риск развития и утяжеления коморбидной респираторной патологии. Такие пациенты, несомненно, требуют мультидисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лалаева Т.М. Клинические и патогенетические аспекты адипокиновой сигнализации при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела. Дис…. д-ра мед. наук. Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. СПб.; 2015.
2. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Ассоциация аппелина 12, адипонектина, лептина и резистина при бронхиальной астме — использование интегральных индексов. Иммунология, аллергология, инфектология. 2015; 1: 30–4.
3. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. Journal of Immunology Research. 2014: 14.
4. Assad N., Qualls C., Smith L.J. et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. Am J RespirCrit Care Med. 2013; 188(3): 319–26.
5. Bae M.S., Han J.H., Kim J.H. et al. The relationship between metabolic syndrome and pulmonary function. Korean J FamMed. 2012; 33(2): 70–8.
6. Baffi W., Wood E., Winnica D. et al. Metabolic Syndrome and the Lung CHEST. 2016; 149(6): 1525–34.
7. Berryman D.E., Glad C.A., List E.O., Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9(6): 346–56.
8. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barcelo A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. EurRespir J. 2012; 39(5): 1136–43.
9. Bonsignore M.R., McNicholas W.T., Montserrat J.M., Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. EurRespir J. 2012; 39(3): 746–67.
10. Brian-on-Marjollet A., Weiszenstein M., Henri M. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. Diabetol Metab Syndr. 2015; 7: 25.
11. Brumpton B.M., Camargo C.A. Jr, Romundstad P.R. et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. EurRespir J. 2013; 42(6): 1495–1502.
12. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. J Allergy ClinImmunol. 2009; 124(2): 230–7.
13. Bueno M., Wang J., Mora A.L., Gladwin M.T. Nitrite signaling in pulmonary hypertension: mechanisms of bioactivation, signaling, and therapeutics. Antioxid Redox Signal. 2013; 18(14): 1797–1809.
14. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA. 2006; 296(18): 2209–16.
15. Carlstrom M., Larsen F.J., Nystrom T. et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. Proc Natl AcadSci USA. 2010; 107(41): 17716–20.
16. Combs T.P. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. Diabetes. 2003; 52(2): 268–76.
17. Cottrell L., Neal W.A., Ice C. et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(4): 441–8.
18. Dixon A.E., Johnson S.E., Griffes L.V. et al. Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women. J Asthma. 2011; 48(8): 811–7.
19. Forno E., Han Y.Y., Muzumdar R.H., Celedon J.C. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. J Allergy ClinImmunol. 2015; 136(2): 304–11.
20. Forno E., Young O.M., Kumar R. et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. Pediatrics. 2014; 134(2): 535–46.
21. Gil J.S., Drager L.F., Guerra-Riccio G.M. et al. The impact of metabolic syndrome on metabolic, pro-inflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(12): 1495–1501.
22. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. J Endocrinol Invest. 2002; 25(10): 855–61.
23. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell. 2010; 140(6): 900–17.
24. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000; 6:1595–9.
25. Kattan M. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125(3): 584–92.
26. Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there link between obesity and asthma. Allergy Asthma Immunol. Res. 2014; 6(3): 189–95.
27. Kirdar S., Serter M., Ceylan E. et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in

smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. Scand J Clin Lab Invest. 2009; 69(2): 219–24.
28. Lee H., Kim S.R., Oh Y. et al. Targeting insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling pathways. A novel therapeutic approach for asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014; 50(4): 667–77.
29. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179(6): 509–16.
30. Lesser D.J., Bhatia R., Tran W.H. et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. Pediatr Res. 2012; 72(3): 293–8.
31. Liu L., Cao Q., Guo Z., Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens (Greenwich). DOI:10.1111/jch.12639.
32. Mancuso P., Canetti C., Gottschalk A. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004; 287(3): 497–502.
33. Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than highmolecular-weight adiponectin. Endocr J.2013; 60: 119–25.
34. Mirrakhimov A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11(1): 132.
35. Mook S., Halkes C.C., Bilecen S., Cabezas M.C. In vivo regulation of plasma free fatty acids in insulin resistance. Metabolism. 2004; 53(9): 1197–1201.
36. Murri M., Garcia-Delgado R., Alcazar-Ramirez J. et al. Continuous positive airway pressure therapy reduces oxidative stress markers and blood pressure in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. Biol Trace Elem Res. 2011; 143(3): 1289–1301.
37. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. Annu Rev Physiol. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. 2008; 70: 537–56.
38. Naveed B., Weiden M.D., Kwon S. et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(4): 392–9.
39. Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014; 51(2): 251–61.
40. Nisbet R.E., Graves A.S., Kleinhenz D.J. et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 40(5): 601–9.
41. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. 2002. Diabetes. 51(9): 2734–41.
42. Oh I.H., Park J.H., Lee C.H., Park J.S. The association of normal range glycated hemoglobin with restrictive lung pattern in the general population. PLoSOne. 2015; 10(2): 34–7.
43. Page S.T. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. J. Andrology. 2005; 26(1): 85–92.
44. Park H.Y., Lim S.Y., Hwang J.H. et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. Respir Med. 2010; 104(9): 1326–35.
45. Parsons T.J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999; 23(8): 1–107.
46. Pugh M.E., Robbins I.M., Rice T.W. et al. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(8): 904–11.
47. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F. et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. Chest. 2009; 136(1): 31–6.
48. Rosenstock J., Cefalu W.T., Hollander P.A. et al. Safety and efficacy of inhaled human insulin (exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 2 diabetes: a 3-year randomized controlled trial. Diabetes Technol Ther. 2009; 11(11): 697–705.
49. Salord N., Fortuna A.M., Monasterio C. et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2016; 39(1): 35–41.
50. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014; 43(1): 1–23.
51. Schlatzer C., Schwarz E.I., Kohler M. The effect of continuous positive airway pressure on metabolic variables in patients with obstructive sleep apnoea. Chron-Respir Dis. 2014; 11(1): 41–52.
52. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest. 2006; 116(11): 3015–25.
53. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment. Curr. Opin. Pulm. Med. 2001; 13: 56–62.
54. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 1087–93.
55. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. 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.
56. Singh S., Prakash Y.S., Linneberg A., Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. J Allergy (Cairo). 2013: 627384.

57. Sodoyez-Goffaux F.R., Sodoyez J.C., De Vos C.J. Insulin receptors in the fetal rat lung. A transient characteristic of fetal cells? Pediatr Res. 1981; 15(9): 1303–7.
58. Sood A., Qualls C., Schuyler M. et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. Am J RespirCrit Care Med. 2012; 186(1): 41–7.
59. Sutherland T.J. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. Annals of Allergy, Asthma and immunology. 2009; 103(2): 101–7.
60. Talati M., Hemnes A. Fatty acid metabolism in pulmonary arterial hypertension: role in right ventricular dysfunction and hypertrophy. Pulm Circ. 2015; 5(2): 269–78.
61. Tasali E., Ip M.S. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5(2): 207–17.
62. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr, Smith L.J. et al. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. Respir Res. 2010; 11(1): 176.
63. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2011; 4(3): 257–65.
64. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. Chest. 2007; 132(1): 135–40.
65. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. Endocrinology. 2003; 144(12): 5159–65.
66. van den Berg J.F., Knvistingh Neven A., Tulen J. et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. Int J Obes. 2008; 32(7): 1083–90.
67. Verbout N.G., Benedito L., Williams A.S. et al. Impact of adiponectin overexpression on allergic airways responses in mice. J Allergy (Cairo). 2013; 2013: 349520.
68. Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. Nat Immunol. 2011; 12(5): 408–15.

REFERENCES

1. Lalayeva T.M. Klinicheskiye i patogeneticheskiye aspekty adipokinovoy signalizatsii pri bronkhial'noy astme v sochetanii s izbytochnoy massoy tela. [Clinical and pathogenetic aspects of adipokine signaling in bronchial asthma in combination with overweight]. Dis. ... d-ra med. nauk. Pervyy SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. Sankt-Peterburg; 2015. (in Russian)
2. Mineyev V.N., Lalayeva T.M., Kuz'mina A.A. Assotsiatsiya appelina 12, adiponektina, leptina i rezistina pri bronkhial'noy astme — ispol'zovaniye integral'nykh indeksov. [Association of appellin 12, adiponectin, leptin and resistin in bronchial asthma — using integral indices]. Immunologiya, allergologiya, infektologiya. 2015; 1: 30–4. (in Russian)
3. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. Journal of Immunology Research. 2014: 14.
4. Assad N., Qualls C., Smith L.J. et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. Am J RespirCrit Care Med. 2013; 188(3): 319–26.
5. Bae M.S., Han J.H., Kim J.H. et al. The relationship between metabolic syndrome and pulmonary function. Korean J FamMed. 2012; 33(2): 70–8.
6. Baffi W., Wood E., Winnica D. et al. Metabolic Syndrome and the Lung CHEST. 2016; 149(6): 1525–34.
7. Berryman D.E., Glad C.A., List E.O., Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9(6): 346–56.
8. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barcelo A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. EurRespir J. 2012; 39(5): 1136–43.
9. Bonsignore M.R., McNicholas W.T., Montserrat J.M., Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. EurRespir J. 2012; 39(3): 746–67.
10. Brian-on-Marjollet A., Weiszenstein M., Henri M. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. Diabetol Metab Syndr. 2015; 7: 25.
11. Brumpton B.M., Camargo C.A. Jr, Romundstad P.R. et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. EurRespir J. 2013; 42(6): 1495–1502.
12. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. J Allergy ClinImmunol. 2009; 124(2): 230–7.
13. Bueno M., Wang J., Mora A.L., Gladwin M.T. Nitrite signaling in pulmonary hypertension: mechanisms of bioactivation, signaling, and therapeutics. Antioxid Redox Signal. 2013; 18(14): 1797–1809.
14. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA. 2006; 296(18): 2209–16.
15. Carlstrom M., Larsen F.J., Nystrom T. et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. Proc Natl AcadSci USA. 2010; 107(41): 17716–20.
16. Combs T.P. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. Diabetes. 2003; 52(2): 268–76.
17. Cottrell L., Neal W.A., Ice C. et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(4): 441–8.

18. Dixon A.E., Johnson S.E., Griffes L.V. et al. Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women. J Asthma. 2011; 48(8): 811–7.
19. Forno E., Han Y.Y., Muzumdar R.H., Celedon J.C. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. J Allergy ClinImmunol. 2015; 136(2): 304–11.
20. Forno E., Young O.M., Kumar R. et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. Pediatrics. 2014; 134(2): 535–46.
21. Gil J.S., Drager L.F., Guerra-Riccio G.M. et al. The impact of metabolic syndrome on metabolic, pro-inflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(12): 1495–1501.
22. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. J Endocrinol Invest. 2002; 25(10): 855–61.
23. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell. 2010; 140(6): 900–17.
24. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000; 6:1595–9.
25. Kattan M. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125(3): 584–92.
26. Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there link between obesity and asthma. Allergy Asthma Immunol. Res. 2014; 6(3): 189–95.
27. Kirdar S., Serter M., Ceylan E. et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. Scand J Clin Lab Invest. 2009; 69(2): 219–24.
28. Lee H., Kim S.R., Oh Y. et al. Targeting insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling pathways. A novel therapeutic approach for asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014; 50(4): 667–77.
29. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179(6): 509–16.
30. Lesser D.J., Bhatia R., Tran W.H. et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. Pediatr Res. 2012; 72(3): 293–8.
31. Liu L., Cao Q., Guo Z., Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens (Greenwich). DOI:10.1111/jch.12639.
32. Mancuso P., Canetti C., Gottschalk A. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004; 287(3): 497–502.
33. Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than highmolecular-weight adiponectin. Endocr J.2013; 60: 119–25.
34. Mirrakhimov A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11(1): 132.
35. Mook S., Halkes C.C., Bilecen S., Cabezas M.C. In vivo regulation of plasma free fatty acids in insulin resistance. Metabolism. 2004; 53(9): 1197–1201.
36. Murri M., Garcia-Delgado R., Alcazar-Ramirez J. et al. Continuous positive airway pressure therapy reduces oxidative stress markers and blood pressure in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. Biol Trace Elem Res. 2011; 143(3): 1289–1301.
37. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. Annu Rev Physiol. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. 2008; 70: 537–56.
38. Naveed B., Weiden M.D., Kwon S. et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(4): 392–9.
39. Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014; 51(2): 251–61.
40. Nisbet R.E., Graves A.S., Kleinhenz D.J. et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 40(5): 601–9.
41. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. 2002. Diabetes. 51(9): 2734–41.
42. Oh I.H., Park J.H., Lee C.H., Park J.S. The association of normal range glycated hemoglobin with restrictive lung pattern in the general population. PLoSOne. 2015; 10(2): 34–7.
43. Page S.T. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. J. Andrology. 2005; 26(1): 85–92.
44. Park H.Y., Lim S.Y., Hwang J.H. et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. Respir Med. 2010; 104(9): 1326–35.
45. Parsons T.J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999; 23(8): 1–107.
46. Pugh M.E., Robbins I.M., Rice T.W. et al. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(8): 904–11.

47. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F. et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. Chest. 2009; 136(1): 31–6.
48. Rosenstock J., Cefalu W.T., Hollander P.A. et al. Safety and efficacy of inhaled human insulin (exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 2 diabetes: a 3-year randomized controlled trial. Diabetes Technol Ther. 2009; 11(11): 697–705.
49. Salord N., Fortuna A.M., Monasterio C. et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2016; 39(1): 35–41.
50. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014; 43(1): 1–23.
51. Schlatzer C., Schwarz E.I., Kohler M. The effect of continuous positive airway pressure on metabolic variables in patients with obstructive sleep apnoea. ChronRespir Dis. 2014; 11(1): 41–52.
52. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest. 2006; 116(11): 3015–25.
53. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment. Curr. Opin. Pulm. Med. 2001; 13: 56–62.
54. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 1087–93.
55. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. 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.
56. Singh S., Prakash Y.S., Linneberg A., Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. J Allergy (Cairo). 2013: 627384.
57. Sodoyez-Goffaux F.R., Sodoyez J.C., De Vos C.J. Insulin receptors in the fetal rat lung. A transient characteristic of fetal cells? Pediatr Res. 1981; 15(9): 1303–7.
58. Sood A., Qualls C., Schuyler M. et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. Am J RespirCrit Care Med. 2012; 186(1): 41–7.
59. Sutherland T.J. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. Annals of Allergy, Asthma and immunology. 2009; 103(2): 101–7.
60. Talati M., Hemnes A. Fatty acid metabolism in pulmonary arterial hypertension: role in right ventricular dysfunction and hypertrophy. Pulm Circ. 2015; 5(2): 269–78.
61. Tasali E., Ip M.S. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5(2): 207–17.
62. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr, Smith L.J. et al. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. Respir Res. 2010; 11(1): 176.
63. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2011; 4(3): 257–65.
64. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. Chest. 2007; 132(1): 135–40.
65. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. Endocrinology. 2003; 144(12): 5159–65.
66. van den Berg J.F., Knvistingh Neven A., Tulen J. et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. Int J Obes. 2008; 32(7): 1083–90.
67. Verbout N.G., Benedito L., Williams A.S. et al. Impact of adiponectin overexpression on allergic airways responses in mice. J Allergy (Cairo). 2013; 2013: 349520.
68. Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. Nat Immunol. 2011; 12(5): 408–15.