

УДК 616.248:616-056.52]575.21

DOI: 10.12737/article\_5c89ab4f8523c5.66345570

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ****А.А.Уксуменко, М.В.Антонюк**

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

**РЕЗЮМЕ**

В настоящее время параллельно росту распространенности бронхиальной астмы (БА) наблюдается увеличение числа больных ожирением. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что фенотип БА в сочетании с ожирением имеет четко очерченные клинические особенности – более тяжелое течение с частыми обострениями и снижением контроля над заболеванием. В статье рассматриваются основные патогенетические механизмы, обуславливающие развитие фенотипа БА в сочетании с ожирением. Описаны влияние избытка жировой ткани в грудной клетке на механику дыхания, взаимосвязь с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и нарушением дыхания во сне. Показано, что для фенотипа БА с ожирением характерны воспаление жировой ткани, адипокиновый дисбаланс, инсулинорезистентность, нарушение обмена витамина D. Рассмотрены гендерные особенности и генетическая обусловленность БА, ассоциированной с ожирением. Понимание общих механизмов, лежащих в основе формирования БА и ожирения, несомненно, будет способствовать разработке новых терапевтических стратегий.

*Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение.*

**SUMMARY****PATHOGENETIC ASPECTS OF THE PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY****A.A.Uksumenko, M.V.Antonyuk**

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

Currently, in parallel with the increase in the prevalence of asthma, there is an increase in the number of obese patients. The results of numerous studies indicate that the asthma phenotype in combination with obesity has well-defined clinical features – a more severe course with frequent exacerbations and reduced control of the disease. The article considers the main pathogenetic mechanisms that determine the development of the asthma phenotype in combination with obesity. The influence of excess adipose tissue in the chest on respiratory mechanics, the correlation of gastroesophageal reflux disease and respiratory depression in sleep are

described. It is shown that the phenotype of asthma with obesity is characterized by inflammation of adipose tissue, adipokine imbalance, insulin resistance, and disturbance of vitamin D metabolism. Gender peculiarities and genetic condition of asthma associated with obesity are considered. Understanding general mechanisms underlying the formation of asthma and obesity will undoubtedly contribute to the development of new therapeutic strategies.

*Key words: bronchial asthma, obesity.*

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, и частота ее продолжает расти. Известно, что БА – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей, причем эта гетерогенность проявляется не только в различиях между отдельными больными, но и в динамике патологического процесса у каждого больного [8, 21]. Именно гетерогенность заболевания указывает на необходимость индивидуализированного подхода к лечению. Большую практическую ценность в этом отношении оказала концепция клинико-патогенетических вариантов БА, разработанная Г.Б.Федосеевым в 1983 году, сохранившая свое важное значение и в настоящее время [5].

Гетерогенности БА уделено внимание и в рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с БА пересмотра 2010-2016 гг. [21], в которых указывается разнообразие как клинических проявлений астмы, так и ответа на проводимую терапию. При этом данное явление описывают с точки зрения так называемого «фенотипа» и даже «субфенотипа» БА, т.е. совокупности характеристик, формирующихся в результате взаимодействия между генетическими свойствами организма и факторами окружающей среды [3, 5]. Результаты многих научных исследований позволили предположить, что пациенты с БА и ожирением имеют особый фенотип, который характеризуется более тяжелым течением с частыми обострениями и снижением контроля над заболеванием [14, 16, 35, 38].

Связь между БА и ожирением описывалась еще в 1837 году Чарльзом Диккенсом в его романе «Посмертные записки Пиквикского клуба». В 1889 году доктор R.Caton описал больного с выраженным ожирением, у которого наблюдались неконтролируемые приступы засыпания, сопровождающиеся храпом и остановками дыхания. Чуть позже W.Osler при описании пациента, страдающего ожирением и гиперсомнией, использовал термин «пиквикский». В 1956 году Burwell описывает

Пиквикский синдром как чрезвычайное ожирение, ассоциированное с альвеолярной гиповентиляцией. Этот синдром чаще наблюдали у мужчин 40-60 лет, имеющих крайнюю степень ожирения и не способных дышать достаточно глубоко и быстро, при этом наблюдался низкий уровень кислорода и высокий уровень углекислого газа в крови. В дальнейшем клиницистами неоднократно отмечалось более тяжелое течение БА у больных с повышенной массой тела.

В настоящее время около 300 млн человек в разных странах страдают БА. Многие исследователи предполагают, что к 2025 году число больных увеличится до 400 млн [2, 29, 43]. По распространенности астма превосходит такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (в 300 раз), рак легких (в 33 раза), рак молочной железы (в 20 раз), инсульт (в 15 раз) и ВИЧ-инфекция (в 5 раз). Больше всего больных БА в Шотландии – 18,4% от всего населения страны, меньше всего больных в Макао – 0,7% от всего населения страны. В различных странах ежегодно около 2 млн пациентов с БА нуждаются в лечении в реанимационных отделениях, умирают от астмы более 250 тыс. человек. В России заболеваемость БА составляет 2,2% (7 млн человек), в то же время показатель смертности равен 28,6 случаев на 100 тыс. населения, то есть порядка 43 тыс. человек ежегодно погибают от БА в России [2, 7].

Параллельно росту распространенности БА наблюдается увеличение больных ожирением [1]. В настоящее время более 30% населения в мире страдает ожирением. В 2016 году более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением. К 2025 году во всем мире у 50% женщин и 40% мужчин будут регистрировать ожирение [8].

Россия по данным ВОЗ находится на 4 месте в мире по количеству пациентов, имеющих ожирение. В 2016 году в России у 1,39 млн человек было зарегистрировано ожирение. В 2015 году показатель заболеваемости ожирением в России составил 284,8 случая на 100 тыс. человек, что в 2,3 раза больше чем в 2011 году, когда он составлял 123,65 случая на 100 тыс. человек [6, 7]. Таким образом, в настоящее время наблюдается синхронный рост, как ожирения, так и БА. При этом, по данным эпидемиологических исследований, ожирение повышает риск развития характерной БА [4]. Даже при умеренном увеличении веса риск возрастает, что делает необходимой разработку специального терапевтического подхода при лечении больных с особым фенотипом «бронхиальная астма – ожирение» [5].

В настоящее время продолжается поиск характерных патологических и молекулярных особенностей фенотипов БА, которые могут стать основой для разработки индивидуальной терапии и для прогнозирования лечения [3, 31, 41, 42].

Одной из самых ранних теорий, предложенной для объяснения наличия особенностей течения БА у взрослых с повышенной массой тела, были избыток жировой ткани в грудной клетке и измененная в связи с этим механика дыхания. В состоянии покоя эта дополнительная жировая ткань оказывает давление на легкие,

и при дыхании легким приходится преодолевать дополнительное сопротивление, что и приводит к усилению одышки и других симптомов астмы. Действительно, в результате ожирения происходит сокращение жизненной емкости легких, уменьшаются функциональная остаточная емкость и другие объемы легких [21]. Это приводит к характерному «поверхностному» дыханию, тучные люди более склонны к коллапсу дыхательных путей и развитию ателектазов, которые усугубляют диспноэ и другие респираторные симптомы. Уменьшение объема легких в какой-то степени снижает проходимость мелких бронхов и бронхиол за счет их сжатия [9, 10, 11].

У больных с ожирением и избыточной массой тела может повышаться риск развития БА посредством таких состояний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и нарушение дыхания во сне. Многие исследователи полагают, что ГЭРБ утяжеляет проявление астмы у больных с ожирением, это может быть обусловлено стимуляцией блуждающего нерва кислым содержимым желудка при рефлюксе в дистальной части пищевода и микроаспирацией кислоты в бронхи. В настоящее время исследователи продолжают искать взаимосвязь между БА и ГЭРБ, доказывая, что ГЭРБ вносит значительный вклад в патогенез БА. Во время сна у больных с тяжелой формой астмы и ожирением наблюдается нарушение дыхания, что также приводит к усугублению проявлений заболевания. Это связано с повышенным тонусом блуждающего нерва, развитием бронхokonстрикции, воспалением верхних и нижних отделов дыхательных путей, нарушением центрального контроля над тонусом бронхов [4, 5].

O.Sideleva et al. [32] выдвинули гипотезу, согласно которой астма является воспалительным заболеванием не столько воздухоносных путей, сколько жировой ткани. Жировая ткань обладает эндо-, ауто- и паракринными функциями, в ней вырабатываются различные адипокины с про- и противовоспалительным эффектом: лептин, интерлейкин-6 (IL-6), стимулирующий ацилирование протеин, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий ростовой фактор В; ангиотензиноген и др. Жировая ткань содержит важные регуляторы липопротеинового метаболизма: липопротеиновую липазу, гормоночувствительную липазу, протеин, переносящий эфиры холестерина.

Результаты исследований последних лет подтверждают важную роль хронического воспаления жировой ткани, которое рассматривается как следствие и причина ожирения и связанных с ним многочисленных заболеваний. Это воспаление характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, нарушением секреции адипокинов и метаболизма жировой ткани, повышением в крови уровня таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, выдыхаемый оксид азота (NO) [12, 22, 32, 45].

Предполагается, что в ходе развития ожирения гипертрофия жировой ткани приводит к местной тканевой гипоксии, фокальному некрозу адипоцитов и, как следствие этого процесса, к усилению рекрутирования

макрофагов через активацию toll-подобных рецепторов. В результате активации макрофагов повышается секреция фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-6, активируются молекулы адгезии, фагоцитоз, развивается оксидативный стресс, который представляет собой важнейшее звено в молекулярном механизме развития многих хронических воспалительных заболеваний, в том числе и БА [9–11, 14, 33, 34, 45]. Имеются сведения, что CXCL5 – цитокин, который производится жировыми клетками в ответ на повышенную продукцию резидентными макрофагами TNF- $\alpha$ , может вызвать несколько связанных с ожирением осложнений, таких как астма, атеросклероз, заболевания кишечника, колиты, сахарный диабет и ретинопатии [17].

Важную роль в ассоциативной связи ожирения и астмы играет баланс между противовоспалительными (адипонектин) и провоспалительными (лептин, резистин) адипокинами [4, 9, 11, 23, 28, 37, 46]. Лептин в физиологических условиях регулирует потребление энергии и ее расходование. Первоначально описанный как «гормон антитучности», лептин в настоящее время рассматривается как регулятор основного обмена, кроветворения, термогенеза, репродукции, ангиогенеза. Несмотря на то, что лептин действует в качестве гормона, способствующего снижению массы тела, у людей и животных, страдающих ожирением, его концентрация в крови резко повышена, а инъекции экзогенного лептина не дают никакого клинического эффекта. Вероятно, в этом случае наблюдается нарушение каких-либо других компонентов сигнального пути данного гормона, а организм безуспешно пытается компенсировать это, повышая уровень секреции собственного лептина. Как цитокин, лептин обеспечивает химический гомеостаз и может влиять на секрецию цитокинов острой фазы, таких как IL-1 и TNF- $\alpha$ . Лептин связан со статусом питания и провоспалительным Th1-иммунным ответом. Снижение концентрации лептина в плазме во время лишения пищи приводит к нарушению иммунной функции. Подобно другим провоспалительным цитокинам лептин, способствуя дифференциации Th1-клеток, может модулировать начало и прогрессирование аутоиммунных реакций [11, 14, 24, 25].

По мнению ряда исследователей лептин влияет на воспаление путем усиления синтеза и высвобождения лейкотриенов из альвеолярных макрофагов и лимфоцитов [4, 5, 28]. Такую гипотезу подтверждают результаты исследований, где было продемонстрировано, что лептин *in vitro* и *in vivo* регулирует систему интерлейкинов [21]. Отмечено, что в детстве уровень лептина выше у мальчиков, чем у девочек, что может объяснять превалирование астмы у мальчиков. Уровень лептина среди взрослых выше у женщин, чем у мужчин, как и уровень заболеваемости БА.

Несмотря на значительное количество исследований, специфическая роль лептина в развитии астмы еще не до конца определена. Адипонектин является одним из значимых адипокинов, который может ингибировать TNF- $\alpha$ , IL-1 и нуклеарный фактор каппа В

(NF $\kappa$ B), а также индуцировать синтез IL-10, антагониста рецептора к IL-1. Адипонектин своими рецепторами (R1, R2, T-кадгерин, кальретикулин) экспрессируется на клетках легочной ткани. Показана также способность легочного эндотелия транспортировать адипонектин в просвет альвеол с помощью T-кадгерина. При этом важно, что концентрация адипонектина в организме при ожирении, как правило, снижается, несмотря на то, что его источником являются адипоциты. Данный парадокс объясняют тем, что макрофаги жировой ткани у пациентов с ожирением активно продуцируют IL-6 и TNF- $\alpha$ , которые способны напрямую ингибировать секрецию адипонектина. Участие адипонектина в воспалении подтверждается сведениями о том, что в условиях *in vitro* он способен модулировать функцию эозинофилов [46]. При воспалении жировой ткани, как и при других воспалительных процессах, развивается фиброз. Адипоциты и преадипоциты под влиянием активированных макрофагов продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, локализующиеся в виде аморфной зоны вокруг адипоцитов и свидетельствующие о повреждении жировой ткани. Примечательно, что снижение веса в результате хирургического лечения больных с ожирением приводило к уменьшению системных параметров воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами, но не снижало степень фиброза. Подобная необратимость фиброза в определенной степени объясняет безуспешность терапии ожирения у части больных, несмотря на адекватность проводимого лечения.

Представленные данные указывают на патогенетическое значение жировой ткани в развитии БА у больных с ожирением, что связано с медиаторами воспаления, которые вырабатываются жировой тканью и могут модулировать иммунные реакции в легких, а также влиять на готовность дыхательных путей к развитию обструкции. Это становится важным механизмом усугубляющего воздействия ожирения на течение астмы и тяжесть ее проявлений [22, 27, 32, 45].

Во многих исследованиях, посвященных связи БА и ожирения, отмечено гендерное влияние, которое может частично объяснить особенности течения астмы при ожирении у мужчин и женщин. Известно, что эстрогены увеличивают адгезию, миграцию и дегрануляцию эозинофилов, а тестостерон, напротив, снижает эти процессы [36, 39]. Эстрогены стимулируют выработку IL-3 и IL-4 в моноцитах. Повышенная концентрация эстрадиола способствует поляризации иммунного ответа по Th2-пути, характерному для атопической астмы, а прогестерон усиливает воспаление дыхательных путей [25]. Клиницистами давно описан феномен менструально-связанной БА, в результате которого отдельные симптомы астмы усиливаются или проявляются исключительно во время менструации. Ароматазы – последний фермент, который преобразует андрогены в эстрогены, найдены в высоких концентрациях в жировой ткани. Они способствуют повышению уровня циркулирующих эстрогенов у тучных людей, что, в свою очередь, приводит к увеличению ак-

тивации эозинофилов и последующему усилению воспаления дыхательных путей и симптомов БА.

Одним из основных метаболических эффектов ожирения является развитие резистентности к инсулину. Инсулинорезистентность и, как следствие, увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) глубоко затрагивают несколько органов и систем, в том числе дыхательную. Инсулин и ИФР-1 влияют на развитие бронхиальной обструкции и БА [15, 20, 40], повышают пролиферацию легочных фибробластов, тем самым ускоряя ремоделирование дыхательных путей. Снижение чувствительности к инсулину сопровождается относительным увеличением доли белка в рационе тучных лиц, в результате может подняться уровень метаргинина, также как асимметричного диметиларгинина (АДМА). Повышение уровня АДМА и аналогичных молекул действует в качестве конкурентных ингибиторов эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). У здоровых людей eNOS обеспечивает низкие уровни NO, который регулирует несколько гомеостатических процессов посредством циклического гуанозинмонофосфата, включая релаксацию дыхательных путей. Однако увеличение АДМА ингибирует eNOS, что приводит к снижению производства NO и нарушению расслабления мускулатуры бронхиального дерева. В дополнение к бронхиальному тону и реактивности, NO также играет роль в других биологических процессах, в том числе функционировании эндотелиальных клеток и тромбоцитов, а также иммунной модуляции. В работах на мышах показано, что подкожная инъекция АДМА приводит к увеличению реактивности дыхательных путей и фиброзу дыхательных путей. Таким образом, ожирение влияет на метаболизм инсулина и/или аргинина, и это нарушение регуляции влияет на дыхательные пути. Инсулин и ИФР-1 увеличивают спазм дыхательных путей, пролиферацию фибробластов и отложение коллагена. Инсулинорезистентность, связанная с ожирением, приводит к снижению синтеза NO, нарушению механизмов релаксации и воспалению дыхательных путей и, возможно, нарушению иммунной регуляции [18–20, 40].

В последние годы активно обсуждается участие в патогенезе БА и ожирения нарушения обмена витамина D [26]. Поскольку витамин D является липофильным, тучные люди подвергаются более высокому риску развития его дефицита. Низкий уровень витамина D у пациентов с БА ассоциирован с повышением тяжести и снижением контроля БА, повышением частоты тяжелых обострений, значимым снижением функции легких и увеличением гиперреактивности дыхательных путей. Как показано на группе свыше 1000 больных астмой детей, исследованных в течение четырех лет, оба фактора – низкий уровень витамина D и избыточный вес/ожирение – связаны со снижением ответа на ингаляционные глюкокортикоиды по результатам оценки ОФВ1. Это свидетельствует о независимом, но потенциально синергичном влиянии ожирения и недостаточности витамина D на течение БА. Исследования влияния витамина D на течение БА продолжаются, но

однозначного ответа пока нет. Результаты этих исследований могут иметь непосредственное отношение к модификации лечения БА у тучных пациентов, которые обычно имеют недостаточность витамина D.

В настоящее время подробно изучено несколько десятков генов, определяющих течение болезни и фенотипы БА, среди которых можно назвать «главные» гены, гены-«модификаторы» и гены-«кандидаты». Учитывая сложность патогенеза астмы, предполагают, что число генов-кандидатов заболевания достаточно велико [3]. Идентификация кандидатных и других генов, полногеномный поиск генов с анализом сцепления БА с большими наборами высокоинформативных генетических маркеров позволили выявить сцепление БА с локусами, в которых расположены наиболее важные гены заболевания, контролирующие ключевые звенья его патогенеза. Кроме того, геномный скрининг установил еще около 10-15 хромосомных участков, сцепленных с БА. Эти данные свидетельствуют о том, что в развитие астматического синдрома включено множество различных генов, каждый из которых способен вносить небольшой вклад в общую генетическую базу заболевания. Количество, а также относительная важность генов и эффектов окружающей среды или генов-модификаторов в развитии БА варьирует в зависимости от этнического фона. Эти различия лежат в основе межпопуляционной варибельности заболеваемости астмой. Подтверждается различие молекулярных основ БА и атопии. Ассоциации индекса массы тела и астмы на генетическом уровне изучались многими исследователями, но ни одна из этих ковариаций не была значительной (после коррекции для многократного тестирования), никакой преобладающей ассоциации не обнаружено. Это объясняет гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые влияют на характер течения астмы, определяют или модифицируют подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани [3, 10, 13, 44].

Таким образом, в настоящее время возрастает число пациентов с сочетанием астмы и ожирения. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ассоциация между БА и ожирением является не обычным статистическим совпадением, а фенотипом, проявляющимся трудно контролируемым течением. Обсуждаемые гипотезы патогенеза БА с ожирением отвечают не на все вопросы о механизмах взаимного влияния. Дальнейшие исследования общих механизмов позволят расширить существующие представления о фенотипах БА и, несомненно, будут способствовать разработке новых терапевтических стратегий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонюк М.В., Царева У.В., Виткина Т.И., Ходосова К.К. Состояние иммунного статуса у больных бронхиальной астмой и ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.55. С.15–20.

2. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.64. С.94–100. doi: 10.12737/article\_5936346fdcf1f3. 32482903
3. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. №1. С.15–24.
4. Минеев В.Н., Лалаева Т.М. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины // Врач. 2011. №4. С.53–56.
5. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. 2012. №2. С.102–107. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>
6. Ожирение в России: статистическая информация Министерства здравоохранения РФ (2017г.). URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya>
7. Бронхиальная астма: статистическая информация Министерства здравоохранения РФ (2014г.). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya>
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2013). URL: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
9. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // Пульмонология. 2014. №6. С.94–100. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>
10. Шарганова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме // Эффективная фармакотерапия. 2015. №2-3(48). С.40–49.
11. Шарганова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Бронхиальная астма и ожирение: проблемы и врачебная тактика // Справочник поликлинического врача. 2016. №2. С.45–50.
12. Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol.44, №3. P.270–275. doi: 10.1165/rcmb.2010-0141TR
13. Boulet L.P. Asthma and obesity // *Clin. Exp. Allergy.* 2013. Vol.43, №1. P.8–21. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x
14. Bradding P., Green R.H. Subclinical phenotypes of asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol.10, №1. P.54–59. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833489a9
15. Brumpton B.M., Camargo C.A. Jr., Romundstad P.R., Langhammer A., Chen Y., Mai X.M. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol.42, №6. P.1495–1502. doi: 10.1183/09031936.00046013
16. Carpaij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018. Vol.24. №1. P.42–49. doi: 10.1097/MCP.0000000000000446
17. Chavey C., Fajas L. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further // *Aging.* 2009. Vol.1, №7. P.674–677.
18. Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2014. Vol.157, №8. P.821–827.
19. Dekkers B. G., Schaafsma D., Tran T., Zaagsma J., Meurs H. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009. Vol.41, №4. P.494–504. doi: 10.1165/rcmb.2008-0251OC
20. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., de Giorgis T., Petrosino I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol.31, №1. P.45–51. doi: 10.1515/jpem-2017-0182
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2016). URL: <http://www.ginasthma.com>.
22. Kasteleyn M.J., Bonten T.N., de Mutsert R., Thijs W., Hiemstra P.S., le Cessie S., Rosendaal F.R., Chavannes N.H., Taube C. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study // *Respir. Res.* 2017. Vol.18, №1. P.205. doi: 10.1186/s12931-017-0684-9
23. Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there a link between obesity and asthma? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014. Vol.6, №3. P.189–195. doi: 10.4168/aa.2014.6.3.189
24. Leiria L.O., Martins M.A., Saad M.J. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation // *Metab. Clin. Exp.* 2015. Vol.64, №2. P.172–181. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.002
25. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again // *Immunol. Rev.* 2011. Vol.242, №1. P.220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x
26. Paul G., Brehm J. M., Alcorn J. F., Holguín F., Aujla S.J., Celedón J.C. Vitamin D and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol.185, №2. P.124–132. doi: 10.1165/rccm.201108-1502CI
27. Prakash Y.S., Pabelick C.M., Sieck G.C. Mitochondrial Dysfunction in Airway Disease // *Chest.* 2017. Vol.152, № 3. P.618–626. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.020
28. Procaccini C.L., Jirillo E., Matarese G. Leptin as an immunomodulator // *Mol. Aspects Med.* 2012. Vol.33, №1. P.35–45. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.012
29. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action // *World Allergy Organ. J.* 2014; 7(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12
30. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014. Vol.43, №1. P.1–23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
31. Scott S., Currie J., Albert P., Calverley P., Wilding J.P. Risk of misdiagnosis, health-related quality of life, and BMI in patients who are overweight with doctor-diagnosed asthma // *Chest.* 2012. Vol.141, №3. P.616–624. doi: 10.1378/chest.11-0948
32. Sideleva O., Suratt B., Black K., Tharp W., Pratley

R., Forgione P., Dienz O., Irvin C.G., Dixon A.E. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol.186, №7. P.598–605. doi: 10.1164/rccm.201203-0573OC

33. Singh V.P., Aggarwal R., Singh S., Banik A., Ahmad T., Patnaik B.R., Nappanveetil G., Singh K.P., Aggarwal M.L., Ghosh B., Agrawal A. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Oxo-Nitrative Stress and Asthma-Like Changes in Lungs // *PlosOne*. 2015. Vol.10, №6. P.e0129850. doi: 10.1371/journal.pone.0129850

34. Sismanopoulos N., Delivanis D.A., Mavrommati D., Hatziagelaki E., Conti P., Theoharides T.C. Do mast cells link obesity and asthma? // *Allergy*. 2013. Vol.68, №1. P.8–15. doi: 10.1111/all.12043

35. Shapiro H., Kagan I., Shalita-Chesner M., Singer J., Singer P. Inhaled aerosolized insulin: a “topical” anti-inflammatory treatment for acute lung injury and respiratory distress syndrome? // *Inflammation*. 2010. Vol.33, №5. P.315–319. doi: 10.1007/s10753-010-9187-2

36. Song Y., Klevak A., Manson J.E., Buring J.E., Liu S. Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Type 2 Diabetes in the Women’s Health Study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; Vol.90, №3. P.365–371. doi: 10.1016/j.diabres.2010.09.010

37. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies // *J. Allergy*. 2013. Article ID 785835. doi: 10.1155/2013/785835

38. Sutherland E.R., Goleva E., King T.S., Lehman E., Stevens A.D., Jackson L.P., Stream A.R., Fahy J.V., Leung D.Y. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes // *PLoS One*. 2012. Vol.7, №5. P.36631. doi: 10.1371/journal.pone.0036631

39. Tam A., Morrish D., Wadsworth S., Dorscheid D., Man S.F., Sin D.D. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases // *BMC Womens Health*. 2011. №11. P.24. doi: 10.1186/1472-6874-11-24

40. Thuesen B.H., Husemoen L.L., Hersoug L.G., Pisinger C., Linneberg A. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults // *Clin. Exp. Allergy*. 2009. Vol.39, №5. P.700–707. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03197.x

41. Uzunlulu M., Oguz A., Gedik C., Aslan G., Arik S. Is prevalence of metabolic syndrome high in patients with asthma? // *Acta Clin. Belg.* 2011. Vol.66, №1. P.49–52.

42. van Huisstede A., Castro Cabezas M., van de Geijn G.J., Mannaerts G.H., Njo T.L., Taube C., Hiemstra P.S., Braunstahl G.J. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese // *Respir. Med.* 2013. Vol.107, №9. P.1356–1364. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.007

43. vanSchayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma // *Prim.Care Respir. J.* 2013. Vol.22, №2. P.239–243. doi: 10.4104/pcrj.2013.00052

44. Vrachnis N., Antonakopoulos N., Iliodromiti Z., Dafopoulos K., Siristatidis C., Pappa K.I., Deligeoroglou E., Vitoratos N. Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring // *J. Diabetes Res.* 2012. Article ID 538474. doi: 10.1155/2012/538474

10.1155/2012/538474

45. Zhang X., Zheng J., Zhang L., Liu Y., Chen G.P., Zhang H.P., Wang L., Kang Y., Wood L.G., Wang G. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control // *Allergy Asthma Proc.* 2018. Vol.39, №1. P.43–50. doi: 10.2500/aap.2018.39.4096

46. Yamamoto R., Ueki S., Moritoki Y., Kobayashi Y., Oyamada H., Konno Y., Tamaki M., Itoga M., Takeda M., Ito W., Chihara J. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implication in allergic inflammation // *J. Asthma*. 2013. Vol.50, №8. P.828–835. doi: 10.3109/02770903.2013.816725

## REFERENCES

1. Antonyuk M.V., Tsareva U.V., Vitkina T.I., Khodosova K.K. State of the immune status in patients with bronchial asthma and obesity. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2015; 55:15–20 (in Russian).

2. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2017; 64: 94–100 (in Russian). doi: 10.12737/article\_5936346fdcf1f3.32482903

3. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Russian Allergology Journal* 2013; 1:15–24 (in Russian).

4. Mineyev V.N., Lalayeva T.M. Asthma, obesity, and adipokines. *Vrach* 2011; 4:53–56 (in Russian).

5. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasilyeva T.S., Trofimov V.I. Phenotype of bronchial asthma with obesity. *Russian Pulmonology* 2012; (2):102–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>

6. Obesity in Russia: statistical information of the Ministry of Health of the Russian Federation 2017 (in Russian). Available at: [www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya](http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya)

7. Bronchial asthma: statistical information of the Ministry of Health of the Russian Federation 2014 (in Russian). Available at: [www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya](http://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya)

8. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma 2013 (in Russian). Available at: [www.pulmonology.ru/publications/guide.php](http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php).

9. Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Y.G., Bobrikova E.N. Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models. *Russian Pulmonology* 2014; (6):94–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>

10. Shartanova N.V., Surovenko T.N., Glushkova Ye.F. Bronchial asthma combined with obesity: modern understanding. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2015; 2-3:40–49 (in Russian).

11. Shartanova N.V., Surovenko T.N., Glushkova E.F. Bronchial asthma and obesity: problems and medical tactics. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2016; 2:45–50 (in Russian).

12. Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and

- asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 44(3):270–275. doi: 10.1165/rcmb.2010-0141TR
13. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43(1):8–21. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x
14. Bradding P., Green R.H. Subclinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10(1):54–59. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833489a9
15. Brumpton B.M., Camargo C.A. Jr., Romundstad P.R., Langhammer A., Chen Y., Mai X.M. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(6):1495–1502. doi: 10.1183/09031936.00046013
16. Carpaij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1):42–49. doi: 10.1097/MCP.0000000000000446
17. Chavey C., Fajas L. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further. *Aging (Albany NY)*. 2009; 7(1):674–677.
18. Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2014; 157(8):821–827.
19. Dekkers B. G., Schaafsma D., Tran T., Zaagsma J., Meurs H. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41(4):494–504. doi: 10.1165/rcmb.2008-0251OC
20. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., de Giorgis T., Petrosino M.I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31(1):45–51. doi: 10.1515/jpem-2017-0182
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2016). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
22. Kasteleyn M.J., Bonten T.N., de Mutsert R., Thijs W., Hiemstra P.S., le Cessie S., Rosendaal F.R., Chavannes N.H., Taube C. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2017; 18(1):205. doi: 10.1186/s12931-017-0684-9
23. Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6(3):189–195. doi: 10.4168/air.2014.6.3.189
24. Leiria L.O., Martins M.A., Saad M.J. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. *Metab. Clin. Exp.* 2015; 64(2):172–181. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.002
25. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1):220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
26. Paul G., Brehm J. M., Alcorn J. F., Holguín F., Aujla S.J., Celedón J.C. Vitamin D and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(2):124–132. doi: 10.1164/rccm.201108-1502CI
27. Prakash Y.S., Pabelick C.M., Sieck G.C. Mitochondrial Dysfunction in Airway Disease. *Chest* 2017; 152(3):618–626. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.020
28. Procaccini C.L., Jirillo E., Matarese G. Leptin as an immunomodulatory. *Mol. Aspects Med.* 2012; 33 (1): 35–45. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.012
29. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ. J.* 2014; 7(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12
30. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014; 43(1):1–23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
31. Scott S., Currie J., Albert P., Calverley P., Wilding J.P. Risk of misdiagnosis, health-related quality of life, and BMI in patients who are overweight with doctor-diagnosed asthma. *Chest* 2012; 141(3):616–624. doi: 10.1378/chest.11-0948
32. Sideleva O., Suratt B., Black K., Tharp W., Pratley R., Forgione P., Dienz O., Irvin C.G., Dixon A.E. 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
33. Singh V.P., Aggarwal R., Singh S., Banik A., Ahmad T., Patnaik B.R., Nappanveetil G., Singh K.P., Aggarwal M.L., Ghosh B., Agrawal A. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Oxo-Nitrative Stress and Asthma-Like Changes in Lungs. *PlosOne* 2015; 10(6):e0129850. doi: 10.1371/journal.pone.0129850
34. Sismanopoulos N., Delivanis D.A., Mavrommati D., Hatziagelaki E., Conti P., Theoharides T.C. Do mast cells link obesity and asthma? *Allergy* 2013; 68(1):8–15. doi: 10.1111/all.12043
35. Shapiro H., Kagan I., Shalita-Chesner M., Singer J., Singer P. Inhaled aerosolized insulin: a “topical” anti-inflammatory treatment for acute lung injury and respiratory distress syndrome? *Inflammation* 2010; 33(5):315–319. doi: 10.1007/s10753-010-9187-2
36. Song Y., Klevak A., Manson J.E., Buring J.E., Liu S. Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Type 2 Diabetes in the Women’s Health Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 90 (3): 365–371. doi: 10.1016/j.diabres.2010.09.010
37. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *J. Allergy* 2013; 78:5835. doi: 10.1155/2013/785835
38. Sutherland E.R., Goleva E., King T.S., Lehman E., Stevens A.D., Jackson L.P., Stream A.R., Fahy J.V., Leung D.Y. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012; 7(5):e36631. doi: 10.1371/journal.pone.0036631
39. Tam A., Morrish D., Wadsworth S., Dorscheid D., Man S.F., Sin D.D. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health* 2011; 11:24. doi: 10.1186/1472-6874-11-24
40. Thuesen B.H., Husemoen L.L., Hersoug L.G., Pisinger C., Linneberg A. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39(5):700–707. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03197.x.
41. Uzunlulu M., Oguz A., Gedik C., Aslan G., Arik S.

Is prevalence of metabolic syndrome high in patients with asthma? *Acta Clin. Belg.* 2011; 66(1):49–52.

42. van Huisstede A., Castro Cabezas M., van de Geijn G.J., Mannaerts G.H., Njo T.L., Taube C., Hiemstra P.S., Braunstahl G.J. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir. Med.* 2013; 107(9):1356–1364. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.007

43. vanSchayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22(2):239–243. doi: 10.4104/pcrj.2013.00052

44. Vrachnis N., Antonakopoulos N., Iliodromiti Z., Dafopoulos K., Siristatidis C., Pappa K.I., Deligeoroglou E., Vitoratos N. Impact of maternal diabetes on epigenetic

modifications leading to diseases in the offspring. *J. Diabetes Res.* 2012:538474. doi: 10.1155/2012/538474

45. Zhang X., Zheng J., Zhang L., Liu Y., Chen GP., Zhang HP., Wang L., Kang Y., Wood LG., Wang G. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39(1):43–50. doi: 10.2500/aap.2018.39.4096

46. Yamamoto R., Ueki S., Moritoki Y., Kobayashi Y., Oyamada H., Konno Y., Tamaki M., Itoga M., Takeda M., Ito W., Chihara J. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implication in allergic inflammation. *J. Asthma.* 2013; 50(8):828–835. doi: 10.3109/02770903.2013.816725

Поступила 02.10.2018

Контактная информация

Анна Анатольевна Уксуменко,  
аспирант,

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: [anna\\_uksumenko@mail.ru](mailto:anna_uksumenko@mail.ru)

Correspondence should be addressed to

Anna A. Uksumenko,

MD, Postgraduate student,

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,  
73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: [anna\\_uksumenko@mail.ru](mailto:anna_uksumenko@mail.ru)