

Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина

А.В.Будневский, Е.С.Овсянников, Я.С.Шкатова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Шкатова Янина Сергеевна — ординатор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 249-87-31; e-mail: yankashkat@gmail.com

Резюме

Представлен обзор литературы, в котором приводятся результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению влияния ожирения на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), патофизиологические механизмы этого влияния, а также взаимосвязи уровня мелатонина в крови и течения ХОБЛ. Рассматриваются данные исследований, в которых оцениваются наличие связи между степенью тяжести ХОБЛ, частотой обострений и уровнями в крови важнейших адипокинов — лептина и адипонектина, а также взаимное влияние уровней мелатонина и данных адипокинов. При изучении влияния ожирения на клиническое течение ХОБЛ получены противоречивые результаты: в ряде исследований выявлен т. н. парадокс ожирения, т. к. при наличии ожирения в ряде случаев снижается смертность у пациентов с ХОБЛ. В некоторых исследованиях также отмечалась менее сильная обструкция воздушного потока при наличии ожирения. Несмотря на наличие противоречивых результатов, при ожирении, вероятно, улучшается прогноз течения ХОБЛ за счет снижения системного воспаления на патофизиологическом уровне. При обострениях ХОБЛ отмечается повышение уровней лептина и адипонектина, которые затем возвращаются к исходному уровню. Помимо гормонов жировой ткани, немаловажное значение последние десятилетия придается и влиянию гормона шишковидной железы мелатонина на течение ХОБЛ, в первую очередь — за счет воздействия на системное воспаление и антиоксидантной активности. Согласно результатам ряда исследований, мелатонин оказывает влияние на уровни адипонектина и лептина в крови, что может опосредованно влиять на уровень системного воспаления при ХОБЛ. Требуется дальнейшие исследования в этой области, т. к. на данный момент результаты противоречивы.

Ключевые слова: ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, мелатонин, адипокины.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С. Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367

A relationship between chronic obstructive pulmonary disease, obesity and melatonin level

Andrey V. Budnevskiy, Evgeniy S. Ovsyannikov, Yanina S. Shkatova

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394036, Russia

Author information

Andrey V. Budnevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Evgeniy S. Ovsyannikov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Yanina S. Shkatova, Resident Physician, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 249-87-31; e-mail: yankashkat@gmail.com

Abstract

This is a review of experimental and clinical studies investigated effects of obesity on clinical course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD); pathophysiological mechanisms of this effect, and relationships between melatonin level and the course of COPD have been also discussed. Associations between severity of COPD, rate of exacerbations and blood levels of most important adipokines, such as leptin and adiponectin, and relationships between melatonin levels and those adipokines were published. Conflicting results were obtained in studies of effects of obesity on clinical course of COPD. The "obesity paradox", that is a reduction in mortality and milder bronchial obstruction in obese COPD patients, has been identified in several studies. Despite contradictory results, obesity is likely to improve prognosis of COPD due to decrease in the systemic inflammation. Levels of leptin and adiponectin increase in acute exacerbation of COPD and then decrease to the baseline. Moreover, melatonin is suggested to play a great role for COPD course, mostly due to antiinflammatory and antioxidant activities. According to results of several studies, melatonin could affect blood levels of adiponectin and lectin; this could indirectly influence on the systemic inflammation in COPD. Further studies are needed to elicit these relationships.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, melatonin, obesity, adipokines.

For citation: Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Shkatova Ya.S. A relationship between chronic obstructive pulmonary disease, obesity and melatonin level. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 359–367 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в мире. По данным Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2017), на данный момент ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смерти; по прогнозам, к 2020 г. данный показатель переместится на 3-е место, обусловив 6 млн летальных исходов. В последние годы особое внимание уделяется коморбидным патологиям при ХОБЛ, т. к. доказано, что наличие сопутствующих заболеваний способствуют более тяжелому течению ХОБЛ, повышению уровня заболеваемости и смертности [1]. Коморбидные заболевания могут возникать у пациентов с любой степенью ограничения воздушного потока, а не только при наличии ХОБЛ тяжелой степени [2–5].

Одной из наиболее часто встречающихся коморбидных патологий у больных ХОБЛ является ожирение, что имеет значительное медицинское и экономическое значение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, с 1975 г. число людей с ожирением в мире почти утроилось. В 2016 г. у > 1,9 млрд взрослых (18 лет и старше) отмечена избыточная масса тела, из них > 650 млн страдали ожирением. Согласно обновленным статистическим данным Организации экономического сотрудничества и развития (*Organization for Economic Cooperation and Development – Obesity Update*, 2017), устойчивое увеличение показателей ожирения по крайней мере до 2030 г. прогнозируется во всех странах. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в нашей стране в 2015 г. ожирением страдали 1,31 млн человек, в 2016 г. – 1,39 млн; эти показатели продолжают увеличиваться.

По результатам ряда исследований показано, что ожирение у лиц с заболеваниями дыхательной системы может способствовать неблагоприятным последствиям, включая ухудшение клинического течения бронхиальной астмы (БА), снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), увеличение распространенности синдрома апноэ во сне и рисков периоперационных осложнений [6–8].

При изучении влияния ожирения на клиническое течение ХОБЛ получены противоречивые результаты.

S.Geva et al. в исследовании взаимосвязи ожирения и ХОБЛ установлено, что не страдающие ожирением больные ХОБЛ в 1,6 раза чаще госпитализируются из-за обострения. При этом значения ОФВ₁ и отношения показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (индекс Тиффно) были выше у больных с ожирением. Различий во влиянии на смертность не выявлено [9].

J.H.Park et al. проведено исследование влияния ожирения на течение ХОБЛ. Обследованы лица ($n = 618$), среднее значение ОФВ₁ у которых составило $79,47 \pm 0,69$ %. К группе с ожирением были отнесены 30,5 % пациентов. У больных с ожирением отмечены метаболический синдром ($p < 0,001$), гипертензия ($p = 0,02$) и большее число сопутствую-

щих заболеваний по сравнению с лицами без ожирения ($2,3 \pm 0,1$ vs $2,0 \pm 0,1$; $p = 0,02$). Кроме того, при ожирении продемонстрированы более низкие значения ФЖЕЛ по сравнению с лицами без такового (средний показатель ФЖЕЛ – $89,32 \pm 1,26$ vs $92,52 \pm 0,72$ %; $p = 0,037$) [10].

J.Vestbo et al. выявлено, что низкие показатели индекса массы тела (ИМТ) и индекса обезжиренной массы тела были независимыми предикторами смерти при ХОБЛ [11].

A.Blum et al. установлена более высокая продолжительность жизни у пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ без такового; таким образом, сформирован «парадокс ожирения» [12]. Несмотря на большее число коморбидных патологий, более низкий риск смерти также отмечен *J.Miguel Divo et al.* у страдающих ХОБЛ и ожирением по сравнению с таковыми у лиц с низким показателем ИМТ [13].

R.G.Galesanu et al. обследованы пациенты ($n = 190$) с ХОБЛ в течение среднего периода 72 ± 34 мес. За период наблюдения констатированы 72 (38 %) летальных исхода. Выживаемость была лучше среди пациентов с избыточной массой тела / ожирением, при этом также отмечались лучшие показатели легочной функции по сравнению с больными с нормальным ИМТ ($p < 0,001$) [14].

Помимо снижения уровня смертности у больных ХОБЛ с ожирением, в некоторых исследованиях также отмечалась менее сильная обструкция воздушного потока при наличии ожирения. У больных ХОБЛ с ожирением и избыточной массой тела *L.M.Cecere et al.* [15] выявлены лучшие показатели функции легких: в группе с ожирением средний показатель ОФВ₁ составил $55,4 \pm 19,9$ %, а в группе с избыточной массой тела – $50,0 \pm 20,4$ % (по сравнению с пациентами с нормальной массой тела: средний показатель ОФВ₁ – $44,2 \pm 19,4$ %). Однако различия в клиническом исходе между пациентами с избыточной и нормальной массой тела не обнаружено. В исследовании *I.Cekerevac et al.* также установлено, что воздушная обструкция была наименьшей при ожирении ($p = 0,023$). Обнаружена выраженная позитивная корреляция между ОФВ₁ и ИМТ ($r = 0,326$; $p = 0,003$) [16].

В то же время в некоторых исследованиях наличие ожирения у больных ХОБЛ способствовало неблагоприятному прогнозу.

A.A.Lambert et al. проведено исследование с участием пациентов ($n = 3\,631$) с наличием подтвержденного спирометрией диагноза ХОБЛ, значениями постбронходилатационного ОФВ₁ < 80 % и ИМТ $\geq 18,5$ кг / м²; ожирением страдали 35 %: 21 % – I степени (ИМТ = 30–34,9 кг / м²); 9 % – II степени (ИМТ = 35–39,9 кг / м²) и 5 % – III степени (ИМТ ≥ 40 кг / м²). Количество коморбидных патологий увеличивалось с повышением степени ожирения ($p < 0,001$). Более высокая степень ожирения независимо коррелировала с низким качеством жизни, ухудшением показателей 6-минутного шагового теста (6-МШТ), увеличением одышки и более высокой вероятностью острых осложнений ХОБЛ [17].

В работе *F.Garcia-Rio et al.* у больных с ожирением продемонстрированы более выраженная одышка и менее выраженный хронический кашель по сравнению с лицами с нормальной массой тела. В то же время при ожирении отмечен более высокий уровень С-реактивного белка в плазме крови ($p = 0,002$) [18].

Взаимодействие ожирения и течения / прогноза хронической обструктивной болезни легких в ряде исследований изучалось на патофизиологическом уровне, с учетом важности жировой ткани как эндокринного органа. На данный момент известно, что белая жировая ткань — источник > 600 биоактивных молекул, получивших название адипокинов. Адипокины — сигнальные и медиаторные белки, осуществляющие взаимосвязь жировой ткани с другими тканями, — скелетной мышечной тканью, сердцем, печенью, мозгом, мышечными волокнами сосудов. Наиболее важными и активно исследуемыми адипокинами являются адипонектин и лептин [19].

Лептин и хроническая обструктивная болезнь легких

В экспериментальных исследованиях на мышах выявлено, что лептин по-разному влияет на врожденный и приобретенный иммунный ответ дыхательных путей у мышей после воздействия сигаретного дыма. У мышей с дефицитом лептина (линии мышей *ob / ob*, у которых отсутствует лептин, и *db / db* — животные с отсутствующими функциональными лептин-рецепторами *Ob-Rb*) при воздействии сигаретного дыма наблюдался больший набор нейтрофилов (врожденный иммунный ответ) и меньший набор CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов (приобретенный иммунный ответ) в их легочной ткани, чем у диких мышей, аналогично подвергнутых воздействию сигаретного дыма. Эти данные свидетельствуют о том, что активация рецептора лептина играет важную роль в регулировании воспалительной реакции в легких, индуцируемой курением [20].

Сигаретный дым также увеличивает экспрессию лептина в бронхиальных эпителиальных клетках. Это было доказано экспериментами *in vivo* на мышах [20], а также подтверждено *in vitro* экспериментами на культивируемых бронхиальных эпителиальных клетках человека [21].

M.K.Breyer et al. обнаружены более высокие уровни лептина в крови у женщин со стабильной ХОБЛ по сравнению со здоровыми с соответствующей повышенной массой тела; эта закономерность не наблюдалась у мужчин [22]. В другом исследовании также не найдено различий в уровне лептина крови среди мужчин с наличием ХОБЛ и без таковой с учетом массы тела [23]. В исследовании *N.Takabatake et al.* показана более низкая, а не более высокая концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин с ХОБЛ по сравнению с мужчинами, не страдающими бронхолегочной патологией [24].

Экспрессия лептина дыхательных путей может быть предиктором ХОБЛ. У курильщиков, страдаю-

щих ХОБЛ, экспрессия лептина, а также CD8-лимфоцитов в бронхиальной подслизистой оболочке выше в сравнении со здоровыми курильщиками или некурящими, что указывает на роль лептина в регуляции воспаления дыхательных путей при ХОБЛ [25].

В ряде исследований выявлена закономерность между уровнем лептина и тяжестью течения ХОБЛ. *M.K.Breyer et al.* продемонстрирована положительная корреляция между концентрациями лептина и С-реактивного белка в сыворотке крови у женщин с ХОБЛ [22]. *A.M.Schols et al.* выявлена положительная корреляция между концентрациями лептина в плазме (с учетом массы тела) и фактора некроза опухоли (TNF)-55, маркером системного воспаления у мужчин с эмфиземой [26]. В то же время в других исследованиях такая связь между лептином и активностью системы TNF- α не подтвердилась [22–24].

Выявлена также взаимосвязь между уровнем лептина и обострениями ХОБЛ. Согласно результатам ряда исследований, концентрации сывороточного лептина нарастают во время обострения ХОБЛ и возвращаются к исходному уровню в период от нескольких дней до нескольких недель после его разрешения [27–29].

Адипонектин и хроническая обструктивная болезнь легких

В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению значения адипонектина у генетически адипонектин-дефицитных мышей продемонстрирована большая экспрессия TNF- α и матричных металлопротеиназ в их альвеолярных макрофагах и аномальная альвеоляризация, напоминающая эмфиземоподобный фенотип [30, 31]. Описанные изменения вернулись к норме после приема адипонектина, поддерживая теорию о его противовоспалительной роли [31]. Кроме того, у адипонектин-дефицитных мышей выявлены увеличение внелегочного воспаления, васкулярная эндотелиальная дисфункция и сопутствующие заболевания (кахексия и остеопороз). Однако когда те же самые адипонектин-дефицитные мыши дополнительно подверглись воздействию табачного дыма, дальнейшего увеличения воспалительного процесса в легких и увеличения воздушного пространства не происходило, в отличие от диких мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма [32].

B.Thyagarajan et al. установлена положительная связь между сывороточным адипонектином и спирометрической функцией легких у молодых здоровых взрослых больных ХОБЛ, независимо от пола, ожирения и курения [33].

По результатам небольшого числа исследований, в которых оценивалось влияние адипонектина в сыворотке крови на риск развития ХОБЛ, независимо от ИМТ, выявлено, что концентрация адипонектина в сыворотке крови у мужчин с ХОБЛ была выше, чем в контрольной группе [34–36]. Показано также, что уровни адипонектина в бронхоальвео-

лярном лаваже и экспрессия адипонектина в эпителиальных клетках дыхательных путей у пациентов с эмфиземой были выше, чем в группе контроля, которую составили некурящие пациенты [37]. Интересно, что, в отличие от пациентов с эмфиземой, у которых уровень адипонектина в бронхоальвеолярном лаваже был высоким, у курильщиков, не страдающих ХОБЛ, уровень адипонектина в бронхоальвеолярном лаваже был понижен [37]. Молекулярный механизм, посредством которого воздействие табачного дыма снижает экспрессию адипонектина и то, каким образом наличие ХОБЛ регулирует экспрессию адипонектина, остается неясным.

В ряде исследований анализировалась взаимосвязь между уровнем адипонектина и спирометрическими показателями в соответствии с ИМТ. В одном из этих исследований доказано, что адипонектин плазмы ассоциируется с более низкими спирометрическими параметрами [34], тогда как в исследованиях [35, 36] подобной корреляции не выявлено. В исследовании, посвященном анализу взаимосвязи концентрации адипонектина в сыворотке крови и уровнем TNF- α , у пациентов с ХОБЛ выявлена положительная корреляция [36].

В исследовании *G.Krommidas* также анализировалось влияние обострений ХОБЛ на концентрацию адипонектина в крови. Согласно полученным результатам, во время обострений ХОБЛ содержание адипонектина в крови повышается и возвращается к исходному уровню в период от нескольких дней до нескольких недель после разрешения обострения [29].

Таким образом, исходя из результатов исследований, посвященных анализу взаимосвязи ХОБЛ и ожирения, можно сделать вывод о том, что, несмотря на противоречивые результаты, при наличии ожирения, вероятно, улучшается прогноз течения ХОБЛ за счет снижения системного воспаления на патофизиологическом уровне, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения данной теории и возможного использования адипонектина и лептина в лечении ХОБЛ.

Помимо гормонов жировой ткани, немаловажное значение в последние десятилетия придается и влиянию гормона шишковидной железы — мелатонина на течение ХОБЛ, в первую очередь — за счет воздействия на системное воспаление и антиоксидантной активности. *N.Gumral et al.* доказано, что окислительный стресс в период обострения у пациентов с БА и ХОБЛ повышается, тогда как уровень антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается [38].

I.S.Shin et al. в экспериментальном исследовании на мышах [39] проанализированы эффекты мелатонина на прогрессирование ХОБЛ с использованием сигаретного дыма и липополисахаридов. Мыши подвергались интраназальному введению липополисахаридов, а затем — воздействию сигаретного дыма в течение 1 ч в день (8 сигарет в день) с 1-го по 7-й день. Мелатонин (10 или 20 мг / кг) вводился внут-

рибрюшинно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма. При воздействии препарата значительно уменьшалось количество нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Наблюдалось также уменьшение провоспалительных медиаторов. Мелатонин ингибировал фосфорилирование ERK и экспрессию Sp1, индуцированную воздействием сигаретного дыма и липополисахаридов. Мелатонин также замедлял воспаление дыхательных путей с уменьшением экспрессии миелопероксидазы в легких. По результатам экспериментов *in vitro* показано, что мелатонин подавляет повышенную экспрессию провоспалительных медиаторов, вызванных воздействием сигаретного дыма.

Мелатонин испытан в качестве антиоксиданта при ХОБЛ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при различных вариантах течения ХОБЛ — от клинически стабильной умеренной до очень тяжелой. Окислительный стресс оценивался по уровню 8-изопростана в выдыхаемом конденсате в начале исследования и после 1, 2 и 3 мес. введения 3 мг мелатонина. Кроме того, уровень интерлейкина (IL)-8, выраженность одышки, данные спирометрии и 6-МШТ также сравнивались в начале исследования и после проведенного лечения. У пациентов, принимавших мелатонин, показано снижение 8-изопростана со значительными отличиями от исходного уровня после 2 ($p = 0,03$) и 3 мес. ($p = 0,01$) лечения. При воздействии мелатонина, несмотря на отсутствие значительных изменений в спирометрии или 6-МШТ, улучшалась одышка ($p = 0,01$) [40].

Кроме того, в последующих исследованиях показано, что α , β -ненасыщенный альдегид-акролеин у курильщиков индуцирует продукцию IL-8, которая связана с бронхитом, ринитом, фиброзом легких и БА [41–43]. Помимо этого, легочные фибробласты секретируют IL-8, который оказывает хемотаксическое действие на лейкоциты, которые, в свою очередь, играют решающую роль в воспалении легких. *G.D.Kim et al.* исследован вопрос о том, подавляет ли мелатонин индуцированную акролеином секрецию IL-8 в легочных фибробластах человека [41]. Выявлено, что индуцированная акролеином продукция IL-8 сопровождалась повышением уровня фосфорилирования Akt и внеклеточных сигнально-регулируемых киназ (ERK1 / 2) в легочных фибробластах человека; таким образом мелатонин подавлял продукцию IL-8. Эти данные свидетельствуют о том, что мелатонин подавляет индуцированную акролеином продукцию IL-8 посредством ингибирования ERK1 / 2 и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) / Akt.

Таким образом, можно сделать вывод, что исследование роли мелатонина в снижении воспалительного ответа при ХОБЛ остается актуальным. Согласно ряду исследований, мелатонин также оказывает влияние на уровни адипонектина и лептина в крови, что может опосредованно влиять на уровень системного воспаления при ХОБЛ. Однако требуются дальнейшие исследования в этой области, т. к. на

данный момент результаты противоречивы. В ряде экспериментальных исследований на животных продемонстрировано снижение уровня лептина под воздействием мелатонина, в то время как в других исследованиях получен обратный эффект [44–49]. Противоречия в описанных результатах могут быть объяснены вариациями дизайна экспериментальных исследований (различные пути введения мелатонина) и разными видами экспериментальных животных. В некоторых исследованиях мелатонин вводился непрерывно, тогда как в других случаях — периодически. *M.I.Alonso-Vale et al.* [50] продемонстрировано, что именно прерывистое, а не непрерывное, добавление мелатонина к изолированному адипоциту в инкубационной среде модулировало эффект инсулина, значительно увеличивая синтез и секрецию лептина. В исследовании *S.S.Puchalski et al.* [51], мелатонин вводился ночью, в жидкой пище (0,2 мкг / мл) в течение 8 нед., что привело к снижению ночного, но не дневного уровня лептина у крыс, выдерживаемых на диете с высоким содержанием жиров. Влияние времени введения мелатонина на концентрации лептина также обнаружено *B.Prunet-Marcassus et al.* [52]. Эти результаты подтверждают важность циркадианных ритмов мелатонина для его воздействия. Кроме того, из-за непрерывного введения мелатонина может развиваться десенсибилизация рецепторов мелатонина [44].

Проведено несколько клинических исследований, связанных с взаимодействиями между мелатонином и лептином при ожирении. Полученные результаты также противоречивы. У женщин с метаболическим синдромом наблюдалось снижение циркадианной амплитуды мелатонина. Циркадианная амплитуда мелатонина обратно коррелировала с уровнем лептина в крови, а также с соотношением утреннего / вечернего артериального давления и уровнем липидов крови [53]. В исследовании *M.Gonciarz et al.* [54] 28-дневное добавление мелатонина (5 мг в утробе и 5 мг вечером) при избыточной массе тела у пациентов со стеатогепатитом неалкогольного генеза привело к повышению уровня плазменного лептина. В соответствии с данными исследования *K.Celinski et al.* [55], разовая доза мелатонина (10 мг) приводила к снижению уровня лептина у пациентов с циррозом печени и увеличению концентрации лептина у здоровых.

Следует подчеркнуть, что не только мелатонин оказывает влияние на уровень лептина, но также лептин может влиять на синтез мелатонина. В культуре клеток шишковидной железы крысы введение лептина оказывало ингибирующий эффект на опосредованный норэпинефрином синтез мелатонина [56]. Эти данные указывают на то, что лептин является частью сложной системы регулирования, важной для модуляции секреции мелатонина шишковидной железой.

Темой ряда исследовательских работ также являлся анализ взаимовлияния адипонектина и мелатонина. Обнаружено, что удаление эпифиза не приводило к изменению уровней мРНК адипонектина

в эпидидимальных адипоцитах крыс [57]. При длительном добавлении мелатонина (1 мг / кг за 1 ночь к питьевой воде в течение 8 нед.) повышался уровень адипонектина, снижались толерантность к глюкозе и резистентность к инсулину у крыс [58]. Это благоприятное влияние мелатонина на толерантность к глюкозе может быть, по крайней мере частично, результатом наблюдаемого увеличения секреции адипонектина. Положительный эффект лечения мелатонином на уровень циркулирующего адипонектина и экспрессию гена адипонектина подтвержден в некоторых работах [59].

Заключение

Таким образом, исходя из противоречивых результатов исследований, имеющихся на сегодняшний день, можно сделать следующие выводы:

- наличие ожирения у больных ХОБЛ, вероятно, способствует более гладкому течению заболевания (снижению количества обострений) и увеличению продолжительности жизни по сравнению с пациентами с низкими показателями ИМТ за счет противовоспалительного эффекта адипокинов — гормонов жировой ткани;
- мелатонин оказывает благоприятное влияние на клиническое течение ХОБЛ за счет антиоксидантных и противовоспалительных эффектов;
- мелатонин также влияет на уровни лептина и адипокина, возможно, оказывая опосредованное влияние на их противовоспалительный эффект.

Для разработки возможных новых подходов к улучшению прогноза и клинического течения заболевания, в частности у пациентов с коморбидными патологиями, а именно — ожирением (в связи с его высокой распространенностью) необходимы дальнейшие исследования, посвященные анализу взаимосвязей уровня адипокинов, мелатонина при ХОБЛ.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (НШ 4994.2018.7).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was supported by grant of President of Russian Federation for leading research centers of Russian Federation.

Литература

1. Houghton A.M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13 (4): 233–245. DOI: 10.1038/nrc3477.
2. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
3. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология.* 2017; 57 (4): 89–93.
4. Будневский А.В., Воронина Е.В., Овсянников Е.С. и др. Анемия хронических заболеваний как проявление

- ние хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 201–206.
5. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет: взгляд на эпидемиологию, патогенетические механизмы, лечение. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60 (4): 122–127.
 6. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
 7. McClean K.M., Kee F., Young I.S. et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008; 63 (7): 649–654. DOI: 10.1136/thx.2007.086801.
 8. Katz P., Iribarren C., Sanchez G., Blanc P.D. Obesity and functioning among individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD*. 2016; 13 (3): 352–359. DOI: 10.3109/15412555.2015.1087991.
 9. Geva S., Yaakoby M., Kalchiem-Dekel O. et al. [The association between obesity and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Harefuah*. 2016; 155 (9): 554–558 (in Israel).
 10. Park J.H., Lee J.K., Heo E.Y. et al. The effect of obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES 2010 to 2012. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 757–763. DOI: 10.2147/COPD.S126192.
 11. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
 12. Blum A., Simsolo C., Sirchan R. Haiek S. “Obesity paradox” in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (11): 672–675.
 13. Divo M.J., Casanova C., Marin J.M. et al. COPD comorbidities network. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 640–650. DOI: 10.1183/09031936.00171614.
 14. Galesanu R.G., Bernard S., Marquis K. et al. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can. Respir. J.* 2014; 21 (5): 297–301. DOI: 10.1155/2014/181074.
 15. Cecere L.M., Littman A.J., Slatore C.G. et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD*. 2011; 8 (4): 275–284. DOI: 10.3109/15412555.2011.586660.
 16. Cekerevac I., Lazic Z. [Obesity and chronic obstructive pulmonary disease]. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2011; 139 (5-6): 322–327 (in Serbian).
 17. Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B. et al. Obesity Is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*. 2017; 151 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1432.
 18. Garcia-Rio F., Soriano J.B., Miravittles M. et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105220. DOI: 10.1371/journal.pone.0105220.
 19. Bluher M., Mantzoros C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015; 64 (1): 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016.
 20. Vernooij J.H., Bracke K.R., Drummen N.E. et al. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice. *J. Immunol.* 2010; 184 (12): 7169–7177. DOI: 10.4049/jimmunol.0900963.
 21. Vernooij J.H., Drummen N.E., van Suylen R.J. et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. 2009; 64 (1): 26–32. DOI: 10.1136/thx.2007.085423.
 22. Breyer M.K., Rutten E.P., Vernooij J.H. et al. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1046–1053. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.001.
 23. Shin I.H., Lee J.H., Kim H.C. Ubiquitous monitoring system for chronic obstructive pulmonary disease and heart disease patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med Biol. Soc.* 2007; 2007: 3689–3692. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353132.
 24. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4, Pt 1): 1215–1219. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9806134.
 25. Bruno A., Chanez P., Chiappara G. et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 398–405. DOI: 10.1183/09031936.05.00092404.
 26. Schols A.M., Creutzberg E.C., Buurman W.A. et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (4): 1220–1226. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.9811033.
 27. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M. et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1239–1245. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912016.
 28. Kythreotis P., Kokkini A., Avgeropoulou S. et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-9-11.
 29. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104 (1): 40–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.012.
 30. Parameswaran H., Fine A., Walsh K. et al. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294 (6): 1035–1042. DOI: 10.1152/ajplung.00397.2007.
 31. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin null mice: implications for therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (9): 1164–1175. DOI: 10.1164/rccm.201007-1091OC.
 32. Miller M., Pham A., Cho J.Y. et al. Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (6): 834–842. DOI: 10.1152/ajplung.00326.2009.
 33. 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. DOI: 10.1186/1465-9921-11-176.
 34. Chan K.H., Yeung S.C., Yao T.J. et al. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pul-

- monary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (9): 1193–200.
35. 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): 219–224. DOI: 10.1080/00365510802474400.
 36. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest.* 2007; 132 (1): 135–140. DOI: 10.1378/chest.07-0227.
 37. Miller M., Cho J.Y., Pham A. et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2009; 182 (1): 684–691. DOI: 10.4049/jimmunol.182.1.684.
 38. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283. DOI: 10.1002/cbf.1569.
 39. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal Res.* 2015; 58 (1): 50–60. DOI: 10.1111/jpi.12192.
 40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal Res.* 2012; 53 (3): 238–244. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
 41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
 42. Hales C.A., Musto S.W., Janssens S. et al. Smoke aldehyde component influences pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72 (2): 555–561. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.2.555.
 43. Finkelstein E.I., Nardini M., Van Der Vliet A. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobacco-related lung disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281 (3): 732–739. DOI: 10.1152/ajplung.2001.281.3.L732.
 44. Agil A., Rosado I., Ruiz R. et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (2): 203–210. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.
 45. Canpolat S., Sandal S., Yilmaz B. et al. Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 428 (1): 145–148. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01230-4.
 46. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (4): 403–413. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x.
 47. Baltaci A.K., Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta. Biol. Hung.* 2007; 58 (4): 335–343. DOI: 10.1556/ABiol.58.2007.4.1.
 48. Rios-Lugo M.J., Cano P., Jimenez-Ortega V. et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J. Pineal Res.* 2010; 49 (4): 342–348. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00798.x.
 49. Song Y.M., Chen M.D. Effects of melatonin administration on plasma leptin concentration and adipose tissue leptin secretion in mice. *Acta. Biol. Hung.* 2009; 60 (4): 399–407. DOI: 10.1556/ABiol.60.2009.4.6.
 50. Alonso-Vale M.I., Andreotti S., Borges-Silva C.D. et al. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 28–34. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00328.x.
 51. Puchalski S.S., Green J.N., Rasmussen D.D. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age. *Endocrine.* 2003; 21 (2): 163–167. DOI: 10.1385/ENDO:21:2:163.
 52. Prunet-Marcassus B., Desbazeille M., Bros A. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2003; 144 (12): 5347–5352. DOI: 10.1210/en.2003-0693.
 53. Corbalan-Tutau D., Madrid J.A., Nicolas F., Garaulet M. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. *Physiol. Behav.* 2014; 123:231–235. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.06.005.
 54. Gonciarz M., Biekanski W., Partyka R. et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in non-alcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (2): 154–161. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01023.x.
 55. Celinski K., Konturek P.C., Slomka M. et al. Altered basal and postprandial plasma melatonin, gastrin, ghrelin, leptin and insulin in patients with liver cirrhosis and portal hypertension without and with oral administration of melatonin or tryptophan. *J. Pineal Res.* 2009; 46 (4): 408–414. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00677.x.
 56. Pelicari-Garcia R.A., Andrade-Silva J., Cipolla-Neto J. et al. Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 546516. DOI: 10.1155/2013/546516.
 57. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
 58. de Oliveira A.C., Andreotti S., Farias Tda S. et al. Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment. *Endocrinology.* 2012; 153 (5): 2178–2188. DOI: 10.1210/en.2011-1675.
 59. Huang L., Zhang C., Hou Y. et al. Blood pressure reducing effects of piromelatin and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (18): 2449–2456.

Поступила 06.03.18

References

1. Houghton A.M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13 (4): 233–245. DOI: 10.1038/nrc3477.
2. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
3. Budnevsky A.V., Malysh E.Y. Clinical and pathogenic relationships between cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya.* 2017; 57 (4): 89–93 (in Russian).
4. Budnevskiy A.V., Voronina E.V., Ovsyannikov E.S. et al. Chronic anemia as a sign of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina.* 2017; 95 (3): 201–206 (in Russian).

5. Kozhevnikova S.A., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: issues of epidemiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60 (4): 122–127 (in Russian).
6. Kozhevnikova S.A., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Belov V.N. Clinical course and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006 (in Russian).
7. McClean K.M., Kee F., Young I.S. et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008; 63 (7): 649–654. DOI: 10.1136/thx.2007.086801.
8. Katz P., Iribarren C., Sanchez G., Blanc P.D. Obesity and functioning among individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD*. 2016; 13 (3): 352–359. DOI: 10.3109/15412555.2015.1087991.
9. Geva S., Yaakoby M., Kalchiem-Dekel O. et al. [The association between obesity and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Harefuah*. 2016; 155 (9): 554–558 (in Israel).
10. Park J.H., Lee J.K., Heo E.Y. et al. The effect of obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES 2010 to 2012. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 757–763. DOI: 10.2147/COPD.S126192.
11. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
12. Blum A., Simsolo C., Sirchan R. Haiek S. “Obesity paradox” in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr. Med. Assoc. J*. 2011; 13 (11): 672–675.
13. Divo M.J., Casanova C., Marin J.M. et al. COPD comorbidities network. *Eur. Respir. J*. 2015; 46 (3): 640–650. DOI: 10.1183/09031936.00171614.
14. Galesanu R.G., Bernard S., Marquis K. et al. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can. Respir. J*. 2014; 21 (5): 297–301. DOI: 10.1155/2014/181074.
15. Cecere L.M., Littman A.J., Slatore C.G. et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD*. 2011; 8 (4): 275–284. DOI: 10.3109/15412555.2011.586660.
16. Cekerevac I., Lazic Z. [Obesity and chronic obstructive pulmonary disease]. *Srp. Arh. Celok. Lek*. 2011; 139 (5-6): 322–327 (in Serbian).
17. Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B. et al. Obesity Is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*. 2017; 151 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1432.
18. Garcia-Rio F., Soriano J.B., Miravittles M. et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105220. DOI: 10.1371/journal.pone.0105220.
19. Bluher M., Mantzoros C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015; 64 (1): 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016.
20. Vernooy J.H., Bracke K.R., Drummen N.E. et al. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice. *J. Immunol*. 2010; 184 (12): 7169–7177. DOI: 10.4049/jimmunol.0900963.
21. Vernooy J.H., Drummen N.E., van Suylen R.J. et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. 2009; 64 (1): 26–32. DOI: 10.1136/thx.2007.085423.
22. Breyer M.K., Rutten E.P., Vernooy J.H. et al. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir. Med*. 2011; 105 (7): 1046–1053. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.001.
23. Shin I.H., Lee J.H., Kim H.C. Ubiquitous monitoring system for chronic obstructive pulmonary disease and heart disease patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*. 2007; 2007: 3689–3692. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353132.
24. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 159 (4, Pt 1): 1215–1219. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9806134.
25. Bruno A., Chanez P., Chiappara G. et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (3): 398–405. DOI: 10.1183/09031936.05.00092404.
26. Schols A.M., Creutzberg E.C., Buurman W.A. et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (4): 1220–1226. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.9811033.
27. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M. et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162 (4, Pt 1): 1239–1245. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912016.
28. Kythreotis P., Kokkini A., Avgeropoulou S. et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med*. 2009; 9: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-9-11.
29. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med*. 2010; 104 (1): 40–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.012.
30. Parameswaran H., Fine A., Walsh K. et al. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2008; 294 (6): 1035–1042. DOI: 10.1152/ajplung.00397.2007.
31. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectinnull mice: implications for therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (9): 1164–1175. DOI: 10.1164/rccm.201007-1091OC.
32. Miller M., Pham A., Cho J.Y. et al. Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2010; 299 (6): 834–842. DOI: 10.1152/ajplung.00326.2009.
33. 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. DOI: 10.1186/1465-9921-11-176.
34. Chan K.H., Yeung S.C., Yao T.J. et al. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2010; 14 (9): 1193–200.
35. 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): 219–224. DOI: 10.1080/00365510802474400.
36. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest.* 2007; 132 (1): 135–140. DOI: 10.1378/chest.07-0227.
 37. Miller M., Cho J.Y., Pham A. et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2009; 182 (1): 684–691. DOI: 10.4049/jimmunol.182.1.684.
 38. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283. DOI: 10.1002/cbf.1569.
 39. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal Res.* 2015; 58 (1): 50–60. DOI: 10.1111/jpi.12192.
 40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal Res.* 2012; 53 (3): 238–244. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
 41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
 42. Hales C.A., Musto S.W., Janssens S. et al. Smoke aldehyde component influences pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72 (2): 555–561. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.2.555.
 43. Finkelstein E.I., Nardini M., Van Der Vliet A. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobacco-related lung disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281 (3): 732–739. DOI: 10.1152/ajplung.2001.281.3.L732.
 44. Agil A., Rosado I., Ruiz R. et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (2): 203–210. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.
 45. Canpolat S., Sandal S., Yilmaz B. et al. Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 428 (1): 145–148. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01230-4.
 46. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (4): 403–413. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x.
 47. Baltaci A.K., Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta. Biol. Hung.* 2007; 58 (4): 335–343. DOI: 10.1556/ABiol.58.2007.4.1.
 48. Rios-Lugo M.J., Cano P., Jimenez-Ortega V. et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J. Pineal. Res.* 2010; 49 (4): 342–348. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00798.x.
 49. Song Y.M., Chen M.D. Effects of melatonin administration on plasma leptin concentration and adipose tissue leptin secretion in mice. *Acta. Biol. Hung.* 2009; 60 (4): 399–407. DOI: 10.1556/ABiol.60.2009.4.6.
 50. Alonso-Vale M.I., Andreotti S., Borges-Silva C.D. et al. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 28–34. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00328.x.
 51. Puchalski S.S., Green J.N., Rasmussen D.D. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age. *Endocrine.* 2003; 21 (2): 163–167. DOI: 10.1385/ENDO:21:2:163.
 52. Prunet-Marcassus B., Desbazeille M., Bros A. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2003; 144 (12): 5347–5352. DOI: 10.1210/en.2003-0693.
 53. Corbalan-Tutau D., Madrid J.A., Nicolas F., Garaulet M. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. *Physiol. Behav.* 2014; 123:231–235. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.06.005.
 54. Gonciarz M., Biekanski W., Partyka R. et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in non-alcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (2): 154–161. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01023.x.
 55. Celinski K., Konturek P.C., Slomka M. et al. Altered basal and postprandial plasma melatonin, gastrin, ghrelin, leptin and insulin in patients with liver cirrhosis and portal hypertension without and with oral administration of melatonin or tryptophan. *J. Pineal Res.* 2009; 46 (4): 408–414. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00677.x.
 56. Peliciari-Garcia R.A., Andrade-Silva J., Cipolla-Neto J. et al. Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 546516. DOI: 10.1155/2013/546516.
 57. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
 58. de Oliveira A.C., Andreotti S., Farias Tda S. et al. Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment. *Endocrinology.* 2012; 153 (5): 2178–2188. DOI: 10.1210/en.2011-1675.
 59. Huang L., Zhang C., Hou Y. et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (18): 2449–2456.

Received March 06, 2018