

Патофизиология дыхания при ожирении

В.А.Сергеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Ожирение в современном мире — важная медико-социальная проблема, при которой требуется междисциплинарный подход ряда медицинских специалистов. Многие заболевания дыхательной системы (ДС) обусловлены именно развитием ожирения. **Целью** обзора явился анализ данных научных источников открытого доступа электронных библиотек *PubMed* и *eLibrary* за последние 15 лет о нарушениях функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ожирением. **Методы.** Проведена сравнительная оценка и систематизация полученных результатов научных работ по приведенной теме. Выделены механические воздействия избыточной массы тела на дыхательную систему, приведены современные представления о клеточных и гуморальных влияниях жировой ткани на развитие патологии органов дыхания. **Заключение.** Получены убедительные данные о наличии многофакторного негативного влияния избыточной массы тела на аппарат дыхания, однако при развитии нарушений ФВД требуется дальнейшее изучение некоторых аспектов роли ожирения. Понимание патогенетических механизмов влияния ожирения на ДС необходимо для выработки дальнейшей стратегии ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ожирение, масса тела, функция внешнего дыхания, обструктивные нарушения, рестриктивные нарушения

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Сергеева В.А. Патофизиология дыхания при ожирении. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 808–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815

Respiratory pathophysiology in obesity

Victoria A. Sergeeva

Federal State Educational Institution of High Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012, Russia

Abstract

In the modern world, obesity is the most important medical and social problem that requires an interdisciplinary approach. Many diseases of the respiratory system are caused by obesity. **Aim.** The review analyzes scientific sources on respiratory disorders in patients with obesity from the open-access electronic libraries PubMed and eLibrary published in the last 15 years. **Methods.** A comparative systematical assessment of the results of these studies was carried out. The mechanical effects of excess body weight on the respiratory apparatus have been singled out. The current views about cellular and humoral effects of adipose tissue on the development of respiratory pathology have been given. **Conclusion.** The analysis results present evidence of the multifactorial negative influence of excessive body weight on the respiratory system. Some aspects of the role of obesity in the development of respiratory disorders require further study. Understanding the pathogenic mechanisms behind the influence of obesity on the respiratory apparatus is essential for developing the patient management strategy.

Key words: obesity, body mass, respiratory function, obstructive disorders, restrictive disorders.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no funding for the study.

For citation: Sergeeva V.A. Respiratory pathophysiology in obesity. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 808–815 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815

За последние десятилетия рост распространенности избыточной массы тела (МТ) и ожирения среди взрослого населения и детей достиг уровня эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 1975–2016 гг. число случаев выявления избыточной МТ и ожирения утроилось, составив в 2016 г. > 1,9 млрд [1]. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани (ЖТ), прогрессирующее при естественном течении, как правило, с высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными с ним сопутствующими заболеваниями [2]. Проблемы коморбидности ожирения и других

заболеваний давно и широко освещаются в научной литературе. Интерес к взаимовлиянию различных патологий друг на друга неслучаен. Именно персонализированный подход к ведению таких пациентов позволяет достигать максимальных успехов в терапии.

Первые упоминания о роли ожирения в развитии вентиляционных нарушений (*C.S.Burwell et al.*, 1956) стали появляться после выделения в отдельный синдром, который на фоне избыточной МТ проявляется дыхательной недостаточностью и дневной сонливостью, названный Пиквикским в честь главного героя романа *Ч.Диккенса* [3].

В настоящее время ожирение рассматривается как фактор риска развития легочной гипертензии,

пневмонии, респираторного дистресс-синдрома [4, 5]. Бронхиальная астма (БА) и синдром обструктивного апноэ сна считаются ассоциированными с ожирением заболеваниями [2]. Ожирение оказывает неоднозначное влияние на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6], при этом избыток МТ способствует более раннему развитию артериальной гипертензии при ХОБЛ¹. При такой тесной связи избыточной МТ и заболеваний дыхательной системы (ДС) требуется не только изучение патогенетических механизмов, принимающих участие в формировании этих коморбидных состояний, но и поиск наиболее эффективных терапевтических стратегий для их коррекции. В последние десятилетия накоплено достаточно информации о связи избыточной МТ и нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), представляющей интерес для специалистов.

Целью данного обзора явилось освещение проблемы взаимосвязи нарушений ФВД и ожирения. Для этого проанализированы результаты международных научных публикаций по представленной тематике

за последние 15 лет при использовании ресурсов электронных библиотек *eLibrary* и *PubMed*.

Нарушения функции внешнего дыхания при ожирении

Первые значимые работы о связи избыточной МТ и нарушений ФВД появились довольно давно. По результатам исследований последних десятилетий полученные ранее сведения закрепились и при этом углубились некоторые представления о влиянии избытка ЖТ на аппарат дыхания. Несмотря на различия подходов к выборке, числу участников и условиям проведения исследований, представленные в обзоре результаты работ авторов из разных стран позволяют получить наиболее глубокое представление о состоянии данной проблемы. По данным анализа большинства публикаций оценивались показатели спирометрии для интерпретации изменений легочной функции. В некоторых исследованиях проводилась бодиплетизмография или использовались оба диагностических метода (табл. 1).

Таблица 1
Исследования по оценке функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением
Table 1
Studies evaluating respiratory function in obese patients

Источник	Год	Место проведения исследования	Выборка	Выявленные нарушения при ожирении
D.Canoy et al. [7]	2004	Великобритания	Мужчины (n = 9 674) и женщины (n = 11 876) в возрасте 45–79 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
S.Wannamethee et al. [8]	2005	Великобритания	Мужчины (n = 2 744) в возрасте 60–79 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
R.Jones, M.Nzekwu [9]	2006	Канада	Мужчины (n = 158) и женщины (n = 215) старше 18 лет	↓ФОЕ, ↓РО _{выд.}
E.Ceylan et al. [10]	2009	Турция	Женщины (n = 31) и мужчины (n = 22) в возрасте 18–66 лет	↓ФОЕ, ↓РО _{выд.}
Y.Chen et al. [11]	2007	Канада	Жители Гумбольдта (Канада) (n = 1 674) в возрасте 18–79 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
B.Thyagarajan et al. [12]	2008	США	Взрослые американцы (n = 5 115) – представители разных рас в возрасте 18–30 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁ , ↓ОФВ ₁ / ФЖЕЛ
R.Steele et al. [13]	2009	Великобритания	Мужчины (n = 120; средний возраст – 40,2 года), женщины (n = 200; средний возраст – 40,8 года)	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
Н.Л.Мерзликина ²	2010	Россия	Пациенты (n = 93) в возрасте 18–50 лет с ожирением 2–3-й степени	↓ЖЕЛ, ↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁ , индекс Тиффно
A.Gabrielsen et al. [14]	2011	Норвегия	Пациенты (n = 149) с морбидным ожирением, средний возраст – 43 года	↓РО _{выд.} , ↓PaO ₂
S.Littleton, A.Tulaimat [15]	2017	США	Взрослые американцы (n = 118)	↓РО _{выд.} , ↓PaO ₂
В.В.Давидович [16]	2013	Белоруссия	Пациенты (n = 86) с морбидным ожирением в возрасте 25–70 лет	↓ДО, ↓ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ФЖЕЛ, индекс Тиффно
L.N.Zou et al. [17]	2014	Китай	Взрослые участники (n = 300)	↓ФОЕ, ↓ЖЕЛ, ↓РО _{выд.}
A.Mehari et al. [18]	2015	США	Взрослые афроамериканцы (n = 339)	↓ФОЕ, ↓РО _{выд.}
M.J.Abramson et al. [19]	2016	Австралия	Лица среднего возраста (n = 318)	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
M.Al Ghobain [20]	2012	Саудовская Аравия	Некурящие участники (n = 294: 178 мужчин, 116 женщин), средний возраст – 32 года	↓ПСВ
J.G.Do et al. [21]	2019	Южная Корея	Жители Сеула (Южная Корея) (n = 282 135) в возрасте 19–94 лет	↓ОФВ ₁ / ФЖЕЛ

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; РО_{выд.} – резервный объем выдоха; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в крови; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ДО – дыхательный объем.

¹ Сергеева В.А. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-функциональные взаимоотношения и возможности медикаментозной коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2010.

² Мерзликина Н.Л. Динамика основных показателей функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы на фоне снижения массы тела у больных с экзогенно-конституциональным ожирением: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.

Результаты одной из значимых работ по изучению взаимосвязи ФВД и ожирения опубликованы *D. Canoy et al.* (2004) в Великобритании. В рамках Европейского проспективного исследования по онкологической патологии и питанию (EPIC – *Norfolk*), включающего мужчин ($n = 9\,674$) и женщин ($n = 11\,876$) в возрасте 45–79 лет без тяжелой сопутствующей патологии, продемонстрирована обратная линейная взаимосвязь степени выраженности ожирения и показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [7].

В 2005 г. опубликованы результаты еще одного исследования, также проведенного в Великобритании. *S. Wannamethee et al.* в качестве объектов изучения выбраны пожилые мужчины ($n = 2\,744$) 60–79 лет из 24 британских городов без значимой сердечно-сосудистой и онкологической патологии [8]. Производились антропометрические измерения, определение композиционного состава тела биоэлектрическим импедансным методом, учитывался характер распределения ЖТ, показатели ФВД оценивались на основании спирометрии. Показано, что у пожилых мужчин с избыточной МТ отмечается достоверное снижение показателей ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, а также обратная взаимосвязь с общим содержанием ЖТ и центральным характером распределения жира. У пожилых мужчин с более развитой мышечной массой продемонстрированы лучшие результаты по показателям ФВД [8].

В работе *R. Jones и M. Nzekwu* (2006) статистически значимого различия по показателю общей емкости легких (ОЕЛ) среди участников исследования с ожирением и нормальной МТ не получено. Однако показатели ОЕЛ у обследованных с нормальной МТ были значительно более высокими по сравнению с таковыми у лиц с выраженным ожирением различной степени всех сравниваемых групп [9]. Также продемонстрировано, что при ожирении показатели функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и резервного объема выдоха ($PO_{\text{выд.}}$) экспоненциально уменьшались с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [9]. Эти выводы подтверждены *E. Ceylan et al.* (2009), которыми также установлено, что наиболее распространенными нарушениями ФВД при ожирении являются снижение ФОЕ и $PO_{\text{выд.}}$ независимо от пола [10].

Канадскими исследователями *Y. Chen et al.* (2007) представлены результаты перекрестного исследования, проведенного среди взрослых жителей ($n = 1\,674$) сельской местности, у которых определялись показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ИМТ и окружности талии. Установлена зависимость показателей легочной функции именно от окружности талии, а не ИМТ. Так, продемонстрировано, что при увеличении окружности талии на 1 см ФЖЕЛ снижалась в среднем на 13 мл, а $ОФВ_1$ – на 11 мл [11].

B. Thyagarajan et al. (2008) опубликованы результаты 10-летнего когортного исследования CARDIA, в котором представлены итоги наблюдения за динамикой дыхательных объемов у взрослых американцев 18–30 лет ($n = 5\,115$) – представителей разных рас. Так, продемонстрировано снижение ФЖЕЛ

и $ОФВ_1$ на фоне набора МТ пациентами молодого возраста [12]. Так, у участников исследования с базовым ИМТ $< 21,3\text{ кг/м}^2$ в течение 10 лет наблюдения отмечен прирост показателя ФЖЕЛ в среднем на 71 мл, а $ОФВ_1$ – на 60 мл. Напротив, у обследованных с исходным ИМТ $\geq 26,4\text{ кг/м}^2$ в течение 10 лет наблюдалось снижение ФЖЕЛ на 185 мл, $ОФВ_1$ – на 64 мл и рост индекса Тиффно ($ОФВ_1 / \text{ФЖЕЛ}$) с увеличением ИМТ. Наибольшее снижение показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ выявлено у лиц, набравших максимальную МТ [12].

Приблизительно в это же время сходные результаты продемонстрированы по данным английского когортного исследования *R. Steele et al.* с участием взрослых жителей Великобритании ($n = 365$) [13]. В отличие от американских коллег, в указанной работе учитывались характер распределения жировых отложений и физическая подготовка участников. Продемонстрировано, что степень выраженности ожирения находится в обратной пропорциональной связи с показателями ФВД, что отражалось в снижении показателей ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ [13]. Также установлено, что абдоминальное ожирение сильнее связано с дыхательной механикой у мужчин по сравнению с женщинами. Эти ассоциации не зависели от степени физической активности и аэробной подготовленности обследованных [13].

В диссертационной работе *Н.Л. Мерзликиной* представлены данные оценки ФВД у пациентов ($n = 93$) с ожирением 2–3-й степени, при этом не исключались пациенты с сахарным диабетом в фазе субкомпенсации обменных процессов, получающие пероральную сахароснижающую терапию. Обследование пациентов проводилось также в динамике – через 6 мес. и 1 год после первичной оценки параметров ФВД, при этом учитывалась динамика в снижении МТ². Установлено исходное умеренное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, индекса Тиффно у всех обследованных пациентов с ожирением. По данным оценки показателей спирографии в динамике показано улучшение большинства показателей ФВД при снижении МТ².

В работе *A. Gabrielsen et al.* (2011) при оценке газового состава крови, динамических показателей спирографии, легочных объемов и ряда антропометрических показателей у пациентов ($n = 149$) с морбидным ожирением выявлено снижение парциального давления кислорода (PaO_2) и $PO_{\text{выд.}}$ вне зависимости от типа распределения жира [14]. Кроме этого, продемонстрирована отрицательная корреляционная взаимосвязь ИМТ, окружности шеи и талии с показателем $PO_{\text{выд.}}$. Окружность шеи также находилась в отрицательной корреляции с показателем ЖЕЛ [14].

В 2017 г. опубликованы результаты работы *S. Littleton et al.* (США) по исследованию газового состава артериальной крови и оценке легочных объемов у пациентов ($n = 118$) без сердечно-легочной патологии. Показано, что с возрастанием ИМТ уровень оксигенации крови снижался, что было связано со снижением $PO_{\text{выд.}}$ вне зависимости от проявлений гиповентиляции [15].

В.В.Давидовичем (2013) представлены результаты работы по оценке ФВД у лиц с морбидным ожирением [16]. У пациентов с ИМТ $> 40 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($n = 86$), у которых выполнялись хирургические бариатрические вмешательства, в ходе спирометрии выявлено снижение дыхательного объема, ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно. Также установлена обратная зависимость в виде снижения этих показателей на фоне увеличения ИМТ [16].

В ходе исследования *L.N.Zhou et al.* (Китай, 2014) по оценке влияния ожирения на ФВД учитывались также половые различия [19]. У взрослых мужчин и женщин ($n = 300$) с разным ИМТ оценивались показатели ОЕЛ, ЖЕЛ, емкости вдоха, резервного объема вдоха (РО_{вд.}), РО_{выд.} и ФОЕ. Выявлена отрицательная корреляция ИМТ с ЖЕЛ и положительная корреляция с емкостью вдоха. Показатели РО_{выд.} и ФОЕ также экспоненциально уменьшались с увеличением ИМТ, причем наиболее значимые корреляционные взаимосвязи ИМТ и данных показателей получены у женщин [17].

Американскими учеными из Говардского университета (*A.Mehari et al.*, 2015) представлены результаты исследования по оценке ФВД у взрослых афроамериканцев ($n = 339$) без сопутствующих заболеваний легких. Продemonстрировано экспоненциальное снижение показателей ФОЕ и РО_{выд.} с увеличением ИМТ и при этом умеренное влияние на ОЕЛ и остаточный объем легких [18]. Авторы считают полезным учитывать эти результаты при оценке легочных тестов у афроамериканцев с ожирением, кроме этого, возможно негативное влияние снижения показателей ФВД на течение сопутствующих заболеваний легких [18].

Интересным представляется когортное австралийское исследование ($n = 318$), проведенное в рамках международного исследования по оценке респираторного здоровья европейского сообщества у лиц среднего возраста в течение 20 лет [19]. Результаты опубликованы в 2016 г. Учитывалось множество факторов, таких как респираторные симптомы, курение, наличие БА, возраст, пол, ИМТ и снижение легочной функции. У женщин за 20-летний период наблюдения отмечался более существенный прирост ИМТ по сравнению с мужчинами, что исследователи связывали с менопаузальным периодом у многих участниц, при котором часто наблюдается прибавка МТ у женщин. Прирост показателя ИМТ у мужчин и женщин ассоциировался со снижением ФЖЕЛ, у женщин также прослеживалась связь снижения показателя ОФВ₁ с увеличением ИМТ [19].

По данным большинства проанализированных за последние 15 лет научных работ продемонстрировано снижение динамических показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, а также индекса Тиффно в ходе спирометрии. Тем не менее обнаружено несколько противоречивых публикаций, по данным которых представлены отличные от других результаты. В ходе работы ученых из Саудовской Аравии (2012) по данным спирографии производилась оценка ФВД путем определения ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковой скорости выдоха (ПСВ) у мужчин ($n = 178$) и женщин ($n = 116$;

средний возраст — 32 года) без курения в анамнезе [20]. Участники исследования были распределены на 2 группы согласно ИМТ: 1-ю составили пациенты с ИМТ $\leq 30 \text{ кг} / \text{м}^2$, 2-ю — $> 30 \text{ кг} / \text{м}^2$ (с ожирением). Статистически значимых различий ни по одному из показателей, кроме ПСВ, не выявлено, однако отмечено снижение уровня ПСВ у лиц с ожирением [20].

Заслуживают внимания также результаты перекрестного исследования *J.G.Do et al.* (Корея, 2019) [21]. В ходе медицинских осмотров жителей Сеула 18–94 лет ($n = 282\,135$), проведенных с января 2012 по декабрь 2014 гг. в *Total Healthcare Centre* больницы *Kangbuk Samsung*, осуществлялась оценка ФВД. Из исследования были исключены лица с ХОБЛ, онкологическими процессами, сердечно-сосудистой патологией. Обследуемые были распределены в группы сравнения по ИМТ: 1-ю составили лица с недостаточной МТ (ИМТ $< 18,5 \text{ кг} / \text{м}^2$), 2-ю — с нормальным ИМТ ($18,5\text{--}25 \text{ кг} / \text{м}^2$), 3-ю — с ожирением (ИМТ $\geq 25 \text{ кг} / \text{м}^2$). Установлено, что статистически значимое снижение показателей ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПСВ) присуще лицам с ИМТ ниже нормальных значений, а для обследованных с ожирением было характерно лишь снижение индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) [21].

Недостатками обеих работ можно считать отсутствие учета влияния у обследованных лиц распределения ЖТ на показатели ФВД и отсутствие сравнительного анализа ФВД у пациентов с ожирением различной степени тяжести. Все это могло привести к погрешностям в оценке результатов.

Таким образом, по данным практически всех представленных работ можно проследить отчетливую тенденцию снижения показателей ФВД у пациентов с избыточной МТ (см. табл. 1).

Механизмы влияния ожирения на дыхательную систему

В литературе описаны многочисленные механизмы влияния ожирения на ДС, которые условно можно свести к механическому воздействию жировых отложений на ДС и метаболическим эффектам, реализуемым посредством ЖТ (табл. 2).

При оценке влияния ожирения на механику ДС важно подчеркнуть, что речь идет, прежде всего, о центральном или андроидном типе ожирения с преимущественно висцеральным отложением жира в области грудной полости и живота. При этом фигура пациентов напоминает яблоко. Именно такой характер жировых отложений ассоциирован в большей степени с метаболическими расстройствами [4]. Периферическое отложение ЖТ в области бедер и подкожно-жировой клетчатке при гиноидном типе делает фигуру пациентов похожими на грушу. Влияние данного типа ожирения на механику дыхания не имеет большого значения. В связи с этим по данным некоторых работ продемонстрировано более существенное снижение показателей ФВД у мужчин, у которых центральный тип ожирения является доминирующим, по сравнению с таковыми у женщин [13].

Таблица 2

Механизмы влияния ожирения на функцию дыхания

Table 2

Mechanisms of obesity influence on the respiratory function

Механические факторы	Клеточные и биохимические факторы
Снижение податливости легких	Тканевые макрофаги и тучные клетки жировой ткани
Снижение статических легочных объемов	Адипонектин и лептин
Снижение динамических показателей ФВД	TNF- α , IL-1, IL-6, СРБ, МХП-1
Снижение силы дыхательной мускулатуры	Инсулинорезистентность и дислипидемия
Сужение и закрытие дыхательных путей	Висфатин
Вентиляционные нарушения	Резистин

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; TNF (Tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли; IL – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; МХП-1 – монокитарный хемотаксический протеин-1.

При развитии андроида ожирения жировые отложения в средостении, грудной и брюшной полостях увеличивают высоту стояния диафрагмы, ограничивая ее движение при дыхании наряду со снижением нормальной амплитуды других дыхательных мышц. При этом увеличивается плевральное давление и снижаются ФОЕ, $PO_{\text{выд}}$ и податливость легких [9, 22].

Снижение податливости легких также может быть результатом увеличения объема легочного кровотока вследствие избыточного отложения ЖТ в области грудной полости, спадения периферических дыхательных путей (ДП) с образованием небольших ателектазов и увеличения альвеолярного поверхностного натяжения по причине снижения ФОЕ [23, 24].

Большинство исследователей сходятся во мнении о снижении как динамических показателей, так и статических легочных объемов у людей с ожирением, что и продемонстрировано по данным анализа научных работ за последние 15 лет. При этом наиболее часто упоминается о снижении ФЖЕЛ, ОФВ₁, ФОЕ, $PO_{\text{выд}}$ при ожирении, однако убедительных данных по показателям остаточного объема и ОЕЛ недостаточно (см. табл. 1).

Нарушению работы дыхательных мышц способствует несколько факторов. С одной стороны, к этому предрасполагает дополнительная нагрузка на диафрагму. В связи с этим приводятся несколько интересных наблюдений. Исследователями из Оксфордского центра респираторной медицины большое внимание уделено влиянию жировых отложений в брюшной полости на механику диафрагмы [25]. Очевидно, что в положении лежа масса жировых отложений ограничивает нисходящие движения диафрагмы. Это, в свою очередь, приводит к сужению небольших ДП с увеличением сопротивления воздушного потока и положительного конечного экспираторного давления. В результате происходит усиление вентиляции и, как следствие, — истощение дыхательных мышц [26]. Указывается также на неэффективное сокращение

дыхательных мышц и их преждевременную усталость у людей с ожирением [27, 28]. Вероятно, для развития вентиляционных нарушений отложение жира в брюшной полости имеет даже большее значение, чем подкожный жир в области живота и грудной клетки, т. к. способствует повышению внутрибрюшного давления и вызывает перерастяжение диафрагмы, при этом снижается эффективность сокращения ее мышечных волокон [29].

Как уже упоминалось, механические эффекты ожирения приводят к сужению и закрытию небольших ДП, а также к увеличению сопротивления ДС. При сужении и закрытии ДП наблюдаются эффект «воздушной ловушки» и неоднородность вентиляции [30]. Несмотря на то, что у субъектов с ожирением PaO_2 остается в пределах нормальных величин, установлено, что при морбидном ожирении изменяется альвеолярно-артериальный градиент кислорода ($P(Aa)O_2$). При ожирении нижние части легких вентилируются относительно плохо, при этом также страдает и перфузия этих участков, возможно, из-за закрытия небольших ДП, тогда как в верхних областях легких отмечается усиленная вентиляция [24].

При помощи показателя диффузионной способности легких по оксиду углерода (DL_{CO}) оценивается перфузия легочной ткани, т. к. в более васкуляризованных участках наблюдается более высокая концентрация эритроцитов, а соответственно, и более высокая диффузия этого газа. Этот фактор явился определяющим для результатов нескольких исследований, по данным которых продемонстрировано, что при наличии жировых отложений в грудной полости, а следовательно, и увеличении кровоснабжения этой зоны у субъектов с ожирением наблюдается увеличение DL_{CO} [31]. Тем не менее существуют результаты исследований, по данным которых, напротив, продемонстрировано снижение показателя DL_{CO} у лиц с ожирением [32], однако по данным более ранних работ этот показатель оставался в пределах нормы [33].

Жировая ткань сама по себе является значимым эндокринным органом, состоящим из адипоцитов, фибробластов, эндотелиальных и иммунных клеток. Изучению роли ЖТ и механизмов ее влияния на ДС посвящены многочисленные работы.

S. Weisberg et al. установлено, что макрофаги составляют > 50 % клеток ЖТ [34]. Согласно данным *H. Peraltil et al.*, эти макрофаги имеют преимущественно провоспалительный фенотип [35]. Увеличение массы ЖТ также связано с ростом числа тучных клеток. Тучные клетки являются ключевыми медиаторами аллергии, а ЖТ является важным источником клеток-предшественников тучных клеток [36]. Действительно, по сравнению с лицами с недостатком и нормальной МТ, у людей и мышей с избыточной МТ количество тучных клеток увеличивается [37], что свидетельствует о том, что вызванная ожирением пролиферация тучных клеток может быть еще одним потенциальным механизмом развития заболеваний ДП при ожирении. Повышенная инфильтрация подкожной и висцеральной ЖТ макрофагами отмечена у лиц с ожирением, страдающих БА [38] и ХОБЛ [39],

что позволяет предположить, что такие изменения в ЖТ могут играть важную роль в нарушении функции легких, наблюдаемом у этих пациентов, возможно, через выработку адипокинов.

Наиболее изученными цитокинами (адипокина-ми), вырабатываемыми в ЖТ, являются адипонектин и лептин. Известно, что у пациентов с ожирением и БА снижается выработка адипонектина (противовоспалительного цитокина) и возрастает уровень лептина — провоспалительного адипокина [38]. Уровень лептина, первоначально идентифицированного как «гормон сытости», возрастает при ожирении, в связи с этим изучение его влияния на ДС у людей с ожирением вызывает большой интерес. Известно, что лептин принимает опосредованное участие в нормальной физиологии дыхания, способствуя развитию легких у новорожденных и выработке сурфактантного белка [40]. Лептин также оказывает опосредованное влияние на дыхательный аппарат на уровне заднего мозга, возможно, через ядро солитарного тракта, а также снимает обструкцию ДП при синдроме обструктивного апноэ сна, реализуя свой эффект через передний мозг, вероятно, дорсомедиальный гипоталамус [41] и холинергический тонус ДП [42]. С повышением уровня лептина при ожирении связано также увеличение уровня сывороточного С-реактивного белка (СРБ), что подтверждает его провоспалительный эффект [43]. Таким образом, лептин, возможно, играет немаловажную роль в развитии воспалительных обструктивных заболеваний при ожирении, точные механизмы которого еще предстоит изучить. Провоспалительный цитокин адипонектин также представляет интерес в свете влияния его на ДС при ожирении. Установлено, что его уровень у пациентов с ожирением и БА и ХОБЛ снижается [38, 44]. В эксперименте у мышей с дефицитом адипонектина развиваются эозинофилия и воспаление ДП в сочетании с повышенным ремоделированием сосудов и легочной гипертензией [45]. Известно также, что адипонектин снижает уровень фактора некроза опухоли- α (*Tumor necrosis factor* — TNF- α), СРБ и увеличивает высвобождение оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток. Дефицит этого гормона ведет к снижению уровня NO и уменьшению адгезии лейкоцитов, что приводит к хроническому воспалению сосудистой стенки [46]. Таким образом, дефицит адипонектина может рассматриваться как еще один из значимых механизмов влияния на развитие патологических процессов в ДС при ожирении.

TNF- α играет ведущую роль при системном воспалительном ответе, апоптозе жировых клеток, липидном обмене, печеночном липогенезе и оксидативном стрессе. Повышенные уровни TNF- α способствуют ответной реакции посредством высвобождения интерлейкина (IL)-6 — другой провоспалительной молекулы, и снижения уровней противовоспалительных цитокинов, таких как адипонектин. Уровень TNF- α повышен у людей с ожирением и снижается с потерей МТ [47]. IL-1 β является пирогенным цитокином, который высвобождается, главным образом, моноцитами в ответ на повреждение ткани или инфекцию. Недавно высказано предположение, что IL-1 β также

связан с провоспалительным ответом при ожирении за счет увеличения продукции других цитокинов, включая IL-6 [48]. IL-6, синтезируемый преимущественно висцеральной ЖТ [49], влияет на переход острого воспаления в хроническое, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов и подавляя противовоспалительные мишени [49]. Также этот цитокин может подавлять активность липопротеинлипазы и модулировать центральный контроль аппетита на уровне гипоталамуса [50]. Кроме этого, установлено, что TNF- α и IL-6 являются сильными ингибиторами синтеза адипонектина и других адипокинов, включая висфатин [51].

Уровень недавно обнаруженного адипокина висфатина положительно коррелирует с накоплением ЖТ. Кроме того, уровень этого гормона уменьшается с потерей МТ [52]. Висфатин обладает прооксидантной и провоспалительной активностью и повышен у лиц с ожирением по сравнению с таковым у лиц с нормальной МТ [53]. Он стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF- α) и способствует развитию оксидативного стресса [53].

Резистин — соединение, присутствующее в небольшом количестве в адипоцитах и в высоких концентрациях — в циркулирующих моноцитах, — первоначально описывался как адипокин, который участвует в регуляции аппетита, энергетического баланса и резистентности к инсулину. Однако в дальнейшем установлено, что резистин связан с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний у людей с ожирением [54]. Используемые механизмы напрямую связаны с оксидативным стрессом и активируют эндотелиальные клетки, молекулы адгезии и провоспалительные цитокины в стенках сосудов [54].

В патогенезе патологии ДС при ожирении остается неясной роль моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МХП-1). В литературе встречается информация о том, что МХП-1 является ранним воспалительным маркером высокого риска развития атеросклероза [55]. У взрослых людей с ожирением этот механизм объясняется воздействием МХП-1 на миграцию в ЖТ макрофагов, которые после активации синтезируют IL-6 и TNF- α , при этом может увеличиться риск атеросклеротического повреждения [56]. Несмотря на установленную взаимосвязь 3 медиаторов воспаления, их роль в развитии патологии ДС остается неизученной.

Инсулинорезистентность и дислипидемия могут способствовать повреждению эпителия и пролиферации гладкомышечных клеток дыхательной мускулатуры [57, 58], что приводит к формированию гиперреактивности бронхов. При сахарном диабете также отмечается ухудшение легочной функции и развитие легочной гипертензии, что продемонстрировано по данным экспериментальных работ как у лабораторных животных, так и у людей [59, 60]. Работы, посвященные оценке рестриктивных нарушений ФВД при ожирении и метаболическом синдроме, немногочисленны, поэтому остается перспективным изучение влияния нормализации инсулинорезистентности и липидного спектра на функцию легких у таких пациентов.

Заключение

В рамках представленного обзора литературы охвачен достаточно продолжительный период накопления информации о влиянии избыточной МТ на показатели ФВД. Изучение этой информации дает полное основание полагать, что влияние это действительно существует, хотя не все механизмы еще до конца изучены. Ожирение путем механических и биохимических факторов, ухудшая легочную функцию, обуславливает значительные последствия в виде развития и прогрессирования заболеваний ДС. В настоящее время примеры такой коморбидности, как БА и ожирение, ХОБЛ и ожирение вызывают отдельный интерес исследователей, т. к. взаимовлияние обеих патологий создает особую клиническую ситуацию и может сказываться на эффективности проводимого лечения. В свою очередь, при коррекции ожирения (как медикаментозной, так и хирургической) у лиц с избыточной МТ могут наблюдаться такие благоприятные последствия, как улучшение состояния ФВД и стабилизация контроля над сопутствующими заболеваниями легких.

Литература / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Дата обращения: 04.11.2020]. / World Health Organization. Fact sheet: Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed: November 04, 2020].
2. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации. СПб; 2017. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf [Дата обращения: 04.11.2020]. / [Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases: national clinical guidelines]. Saint-Petersburg; 2017. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf [Accessed: November 04, 2020] (in Russian).
3. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D., Bickelmann A.G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation – a Pickwickian syndrome. 1956. *Obes. Res.* 1994; 2 (4): 390–397. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00084.x.
4. Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 755–767. DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331.
5. Chiumello D., Colombo A., Algieri I. et al. Effect of body mass index in acute respiratory distress syndrome. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116 (1): 113–121. DOI: 10.1093/bja/aev378.
6. Zewari S., Vos P., van den Elshout F. et al. Obesity in COPD: revealed and unrevealed issues. *COPD.* 2017; 14 (6): 663–673. DOI: 10.1080/15412555.2017.1383978.
7. Canoy D., Luben R., Welch A. et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk study, united kingdom. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159 (12): 1140–1149. DOI: 10.1093/aje/kwh155.
8. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (5): 996–1003. DOI: 10.1093/ajcn/82.5.996.
9. Jones R.L., Nzekwu M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006; 130 (3): 827–833. DOI: 10.1378/chest.130.3.827.
10. Ceylan E., Cömlekçi A., Akkoğlu A. et al. The effects of body fat distribution on pulmonary function tests in overweight and obese. *South. Med. J.* 2009; 102 (1): 30–35. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31818c9585.
11. Chen Y., Rennie D., Cormier Y.F., Dosman J.A. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (1): 35–39. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.35.
12. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr., Apostol G.G. et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 31. DOI: 10.1186/1465-9921-9-31.
13. Steele R.M., Finucane F.M., Griffin S.J. et al. Obesity is associated with altered lung function independently of physical activity and fitness. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17 (3): 578–584. DOI: 10.1038/oby.2008.584.
14. Gabrielsen A.M., Lund M.B., Kongerud J. et al. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes. Surg.* 2011; 21 (4): 485–491. DOI: 10.1007/s11695-010-0306-9.
15. Littleton S.W., Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenation. *Respir. Med.* 2017; 124: 15–20. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.004.
16. Давидович В.В. Функция внешнего дыхания у пациентов с морбидным ожирением. *Военная медицина.* 2013; (3): 34–38. Доступно на: <https://www.bsmu.by/militarymedicine/category45/> / Davidovich V.V. Funkcija vneshnego dyhaniya u pacientov s morbidnym ozhireniem. *Voennaya meditsina.* 2013; (3): 34–38. Available at: <https://www.bsmu.by/militarymedicine/category45/> (in Russian).
17. Zhou L.N., Wang Q., Gu C.J. et al. Sex differences in the effects of obesity on lung volume. *Am. J. Med. Sci.* 2017; 353 (3): 224–229. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.12.003.
18. Mehari A., Afreen S., Ngwa J. et al. Obesity and pulmonary function in African Americans. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0140610. DOI: 10.1371/journal.pone.0140610.
19. Abramson M.J., Kaushik S., Benke G.P. et al. Symptoms and lung function decline in a middle-aged cohort of males and females in Australia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1097–1103. DOI: 10.2147/COPD.S103817.
20. Al Ghobain M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults. *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 10. DOI: 10.1186/1471-2466-12-10.
21. Do J.G., Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: A cross-sectional study in Korean population. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 14308. DOI: 10.1038/s41598-019-50488-3.
22. Unterborn J. Pulmonary function testing in obesity, pregnancy, and extremes of body habitus. *Clin. Chest Med.* 2001; 22 (4): 759–767. DOI: 10.1016/s0272-5231(05)70064-2.
23. Brazzale D.J., Pretto J.J., Schachter L.M. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology.* 2015; 20 (5): 715–721. DOI: 10.1111/resp.12563.
24. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (1): 206–211. DOI: 10.1152/jappphysiol.00694.2009.
25. Manuel A.R., Hart N., Stradling J.R. Correlates of obesity-related chronic ventilatory failure. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000110. DOI: 10.1136/bmjresp-2015-000110.
26. Steier J., Jolley C.J., Seymour J. et al. Neural respiratory drive in obesity. *Thorax.* 2009; 64 (8): 719–725. DOI: 10.1136/thx.2008.109728.
27. de Lucas Ramos P., Rodríguez González-Moro J.M., Rubio Socorro Y. [Obesity and lung function]. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40 (Suppl. 5): 27–31. DOI: 10.1157/13077885 (in Spanish).
28. Chlif M., Keochkerian D., Choquet D. et al. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009; 168 (3): 198–202. DOI: 10.1016/j.resp.2009.06.012.
29. Sharp J.T., Druz W.S., Kondragunta V.R. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (1): 32–37. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.1.32.
30. Pellegrino R., Gobbi A., Antonelli A. et al. Ventilation heterogeneity in obesity. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2014; 116 (9): 1175–1181. DOI: 10.1152/jappphysiol.01339.2013.
31. Saydain G., Beck K.C., Decker P.A. et al. Clinical significance of elevated diffusion capacity. *Chest.* 2004; 125 (2): 446–452. DOI: 10.1378/chest.125.2.446.
32. Enache I., Oswald-Mammossier M., Scarfone S. et al. Impact of altered alveolar volume on the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in obesity. *Respiration.* 2011; 81 (3): 217–222. DOI: 10.1159/000314585.

33. Sharp J.T., Henry J.P., Sweany S.K. et al. The total work of breathing in normal and obese men. *J. Clin. Invest.* 1964; 43 (4): 728–739. DOI: 10.1172/JCI104957.
34. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1796–1808. DOI: 10.1172/JCI19246.
35. Periyalil H.A., Wood L.G., Wright T.A. et al. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (6): 641–649. DOI: 10.1111/cea.13109.
36. Poglio S., De Toni-Costes F., Arnaud E. et al. Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors. *Stem Cells.* 2010; 28 (11): 2065–2072. DOI: 10.1002/stem.523.
37. Liu J., Divoux A., Sun J. et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat. Med.* 2009; 8 (8): 940–945. DOI: 10.1038/nm.1994.
38. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 598–605. DOI: 10.1164/rccm.201203-0573OC.
39. Poulain M., Doucet M., Drapeau V. et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron. Respir. Dis.* 2008; 5 (1): 35–41. DOI: 10.1177/1479972307087205.
40. Chen H., Zhang J.P., Huang H. et al. Leptin promotes fetal lung maturity and upregulates SP-A expression in pulmonary alveoli type-II epithelial cells involving TTF-1 activation. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e69297. DOI: 10.1371/journal.pone.0069297.
41. Yao Q., Pho H., Kirkness J. et al. Localizing effects of leptin on upper airway and respiratory control during sleep. *Sleep.* 2016; 39 (5): 1097–1106. DOI: 10.5665/sleep.5762.
42. Arteaga-Solis E., Zee T., Emala C.W. et al. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab.* 2013; 17 (1): 35–48. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.004.
43. Hukshorn C.J., Lindeman J.H., Toet K.H. et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (4): 1773–1778. DOI: 10.1210/jc.2003-030803.
44. Krommadas 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.
45. Medoff B.D., Okamoto Y., Leyton P. et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41 (4): 397–406. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0415OC.
46. Ouedraogo R., Gong Y., Berzins B. et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (6): 1718–1726. DOI: 10.1172/JCI29623.
47. Lundblad L.K., Thompson-Figueroa J., Leclair T. et al. Tumor necrosis factor- α overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1363–1370. DOI: 10.1164/rccm.200410-1349OC.
48. Williams A.S., Mathews J.A., Kasahara D.I. et al. Innate and ozone-induced airway hyperresponsiveness in obese mice: role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (11): L1168–1177. DOI: 10.1152/ajplung.00393.2014.
49. Pedersen J.M., Budtz-Jørgensen E., Mortensen E.L. et al. Late mid-life C-reactive protein and interleukin-6 in middle aged danish men in relation to body size history within and across generations. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24 (2): 461–468. DOI: 10.1002/oby.21311.
50. Naugler W.E., Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol. Med.* 2008; 14 (3): 109–119. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.12.007.
51. Stenlöf K., Wernstedt I., Fjällman T. et al. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (9): 4379–4383. DOI: 10.1210/jc.2002-021733.
52. Chen Y., Pitzer A.L., Li X. et al. Instigation of endothelial Nlrp3 inflammasome by adipokine visfatin promotes inter-endothelial junction disruption: role of HMGB1. *J. Cell. Mol. Med.* 2015; 19 (12): 2715–2727. DOI: 10.1111/jcmm.12657.
53. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178 (3): 1748–1758. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1748.
54. Kawanami D., Maemura K., Takeda N. et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 314 (2): 415–419. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.12.104.
55. Wu J.T., Wu L.L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 366 (1–2): 74–80. DOI: 10.1016/j.cca.2005.10.016.
56. Gomes F., Telo D.F., Souza H.P. et al. [Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation]. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (2): 255–261, 273–279, 260–266. DOI: 10.1590/S0066-782X2010000200021 (in English, Portuguese, Spanish).
57. 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.
58. Dekkers B.G., Schaafsma D., Tran T. et al. 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.
59. Zaigham S., Nilsson P.M., Wollmer P. et al. The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 75. DOI: 10.1186/s12890-016-0227-z.
60. Meng Q., Lai Y.C., Kelly N.J. et al. Development of a mouse model of metabolic syndrome, pulmonary hypertension, and heart failure with preserved ejection fraction. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 56 (4): 497–505. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0177OC.

Поступила: 17.04.21

Принята к печати: 09.09.21

Received: April 17, 2021

Accepted for publication: September 09, 2021

Информация об авторах / Author Information

Сергеева Виктория Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и геронтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 51-15-34; e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Victoria A. Sergeeva, Candidate of Medicine, assistant professor of the department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (8452) 51-15-34; e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru