

Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений

О.В.Воронкова , Ю.Г.Бирулина, Т.В.Саприна, И.Е.Есимова, И.А.Осиков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Для клинической медицины проблема осложнений, развивающихся при метаболическом синдроме, является актуальной и требует мультидисциплинарного подхода, поскольку сам метаболический синдром давно перешел из сферы интересов эндокринологов и кардиологов в общемедицинскую практику. Наиболее часто при метаболическом синдроме развиваются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения. В настоящее время одним из обсуждаемых является вопрос о влиянии компонентов метаболического синдрома на состояние органов дыхания. Установлена эпидемиологическая связь висцерального ожирения и инсулинорезистентности с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и синдромом обструктивного апноэ / гипопноэ сна. Несмотря на то, что нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с клиническими эквивалентами метаболического синдрома встречаются часто, их патогенез изучен недостаточно. **Целью** работы явился анализ роли отдельных, наиболее значимых компонентов (патогенетических факторов) метаболического синдрома в патогенезе нарушений системы внешнего дыхания. **Заключение.** Клинико-лабораторные эквиваленты метаболического синдрома, такие как ожирение, гипергликемия и гиперинсулинемия, способствуют нарушению функции внешнего дыхания. Наиболее обсуждаемым процессом, который объединяет компоненты метаболического синдрома и ассоциированные с ним осложнения, является хроническое системное воспаление. В обзоре представлена концептуальная схема патогенеза респираторных нарушений при метаболическом синдроме, демонстрирующая роль его факторов в формировании качественных изменений аэрогематической мембраны и снижении диффузионной способности легких. Сформулирован ряд нерешенных вопросов, связанных с патогенезом нарушений функции внешнего дыхания при метаболическом синдроме, а также подчеркнута актуальность проведения экспериментальных исследований ранних механизмов формирования легочных нарушений с использованием животных моделей.

Ключевые слова: метаболический синдром, функция легких, ожирение, хроническое воспаление, патогенез.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-3302.2022.1.4).

© Воронкова О.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Саприна Т.В., Есимова И.Е., Осиков И.А. Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 552–558. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2419

The role of metabolic syndrome factors in the pathogenesis of respiratory disorders

Olga V. Voronkova , Yulia G. Birulina, Tatyana V. Saprina, Irina E. Esimova, Ivan A. Osikhov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

For clinical medicine the problem of complications associated with the metabolic syndrome is significant and requires a multidisciplinary approach, since the metabolic syndrome itself has long since moved from the sphere of interest of endocrinologists and cardiologists to general medical practice. Most commonly, the metabolic syndrome leads to cardiovascular and cerebrovascular complications. One of the topics currently under discussion is the question of the influence of the components of the metabolic syndrome on the condition of the respiratory system. An epidemiological association between visceral obesity and insulin resistance with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome has been established. Although respiratory disorders are common in patients with clinical equivalents of the metabolic syndrome, their pathogenesis is not well understood. **Aim** of the study was to analyze the role of individual most significant components (pathogenetic factors) of the metabolic syndrome in the pathogenesis of respiratory disorders. **Conclusion.** Clinical and laboratory equivalents of the metabolic syndrome, such as obesity, hyperglycemia, and hyperinsulinemia, contribute to respiratory function impairment. The most discussed process that combines the components of the metabolic syndrome and its associated complications is chronic systemic inflammation. The review presents a conceptual scheme of the pathogenesis of respiratory disease in the metabolic syndrome and highlights the role of its factors in the development of qualitative changes in the air-blood barrier and a decrease in the diffusion capacity of the lungs. The authors pointed out a number of unresolved issues in the pathogenesis of respiratory disorders in the metabolic syndrome and also emphasized the relevance of experimental studies of early mechanisms of lung disease development using animal models.

Key words: metabolic syndrome, lung function, obesity, chronic inflammation, pathogenesis.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The study was supported by the Council for Grants of the President of the Russian Federation (МК-3302.2022.1.4).

© Voronkova O.V. et al., 2023

For citation: Voronkova O.V., Birulina Yu.G., Saprina T.V., Esimova I.E., Osikhov I.A. The role of metabolic syndrome factors in the pathogenesis of respiratory disorders. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 552–558 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2419

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу модифицируемых и взаимосвязанных факторов риска, таких как увеличение массы висцеральной жировой ткани, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, которые приводят к развитию нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии. По мнению большинства специалистов, основополагающими факторами развития МС являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность. При этом в литературе представлены данные, фрагментарно характеризующие и другие патогенетические факторы, такие как нарушение функционирования гормональных осей, контролируемых гипоталамо-гипофизарной системой, гипоксия, нарушения в системе гемостаза, хроническое воспаление.

Наиболее часто при МС развиваются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения. Так, на основании ряда популяционных исследований было установлено, что среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3–4 раза выше, а смертность от ИБС и других причин в 2–3 раза выше по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без метаболических нарушений [1–5]. Связь МС с цереброваскулярными нарушениями и инсультом подтверждается в исследовании ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) — частота случаев развития ишемического инсульта у лиц с МС оказалась в 2 раза выше, чем у лиц без МС [6–8].

В ряде исследований как у пациентов с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, так и у лиц без сердечно-легочной патологии была обнаружена корреляционная взаимосвязь между отдельными компонентами МС (абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия, гипертензия) и нарушениями дыхательной функции [9–13]. Несмотря на такую высокую частоту нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с клиническими эквивалентами МС, их патогенез изучен недостаточно. Поэтому в настоящее время одним из обсуждаемых является вопрос о влиянии компонентов МС на состояние органов дыхания.

Гипергликемия и гиперинсулинемия

Нарушения со стороны мембранного компонента системы внешнего дыхания, например качественные изменения аэрогематической мембраны, являются одной из причин снижения диффузионной способности легких в условиях патологии. Ранние респираторные нарушения при метаболическом синдроме могут быть обусловлены утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны за счет микроангиопатических изменений и неэнзиматического гликозилирования белков, что впоследствии приводит к выраженным изменениям базальной мембраны альвеол и легочных капилляров [14, 15]. Было отмечено, что при сахарном диабете на фоне гипергликемии нарушения ФВД развиваются параллельно с развитием диабетической нефро- и ретинопатии, что дает основание предполагать сход-

ные механизмы формирования легочных осложнений по типу диабетической васкулопатии [16].

Ряд исследователей рассматривает гипергликемию как патогенетический фактор, опосредующий фиброз легких (см. рисунок). Так, при гистологическом исследовании легочной ткани, полученной при аутопсии у пациентов с сахарным диабетом, были обнаружены фиброзные гистопатологические изменения, характеризующиеся увеличением толщины альвеолярных стенок, альвеолярных капилляров и легочных артериол [17]. Обнаружение в легких участков узлового фиброза, окруженных лейкоцитарной инфильтрацией, позволило предположить, что в основе индуцированного гипергликемией фиброза легких лежит накопление белков, модифицированных конечными продуктами гликирования, что приводит к структурному ремоделированию и изменению свойств внеклеточного матрикса, которые необратимо модифицируют структуру ткани легкого и способствуют прогрессированию легочного фиброза.

Как известно, основу интерстициального легочного матрикса составляет рыхлая сеть коллагенов, эластина и фибронектина, прикрепленных к базальной мембране слоя эпителиальных клеток. Физиологические и патологические процессы посттрансляционной модификации матриксных белков способны повлиять на биомеханику и функцию внеклеточного легочного матрикса. Было показано, что на фоне гипергликемии при накоплении конечных продуктов гликирования уменьшается скольжение эластических волокон при одновременном увеличении их растяжимости. Окисление белков внеклеточного легочного матрикса активными формами кислорода дополнительно модулирует его свойства и опосредует нарушения взаимодействия клеток и межклеточной ткани. Разветвленная сеть волокон внеклеточного матрикса легких служит резервуаром для ряда факторов роста и цитокинов. Таким образом, биохимические и биомеханические сигналы, инициированные матриксом, модулируют функции резидентных и рекрутируемых клеток, направляют их дифференциацию и играют определяющую роль в процессах ремоделирования тканей и поддержания гомеостаза. Межклеточная ткань может образовывать т. н. иммобилизованные градиенты и генерировать локальные сигналы, имеющие решающее значение для миграции клеток. При этом инфильтрация ткани легких иммунными клетками способствует высвобождению большого количества провоспалительных и профибротических цитокинов (таких как тромбоцитарный фактор роста (*transforming growth factor-β* — TGF-β)), ускоряя прогрессирование фиброза легких [18, 19].

Наряду с гипергликемией, в качестве патогенетического фактора, способствующего респираторным нарушениям при метаболическом синдроме, рассматривается роль гиперинсулинемии (см. рисунок). Доказано, что инсулин участвует в развитии и функционировании бронхолегочной системы, способствует пролиферации и гипертрофии гладкомышечных (ГМ) клеток бронхов, а также субэпителиальному фиброзу, который лежит в основе гиперреактивности бронхов, как это было установлено при бронхиальной астме (БА) [20–22].

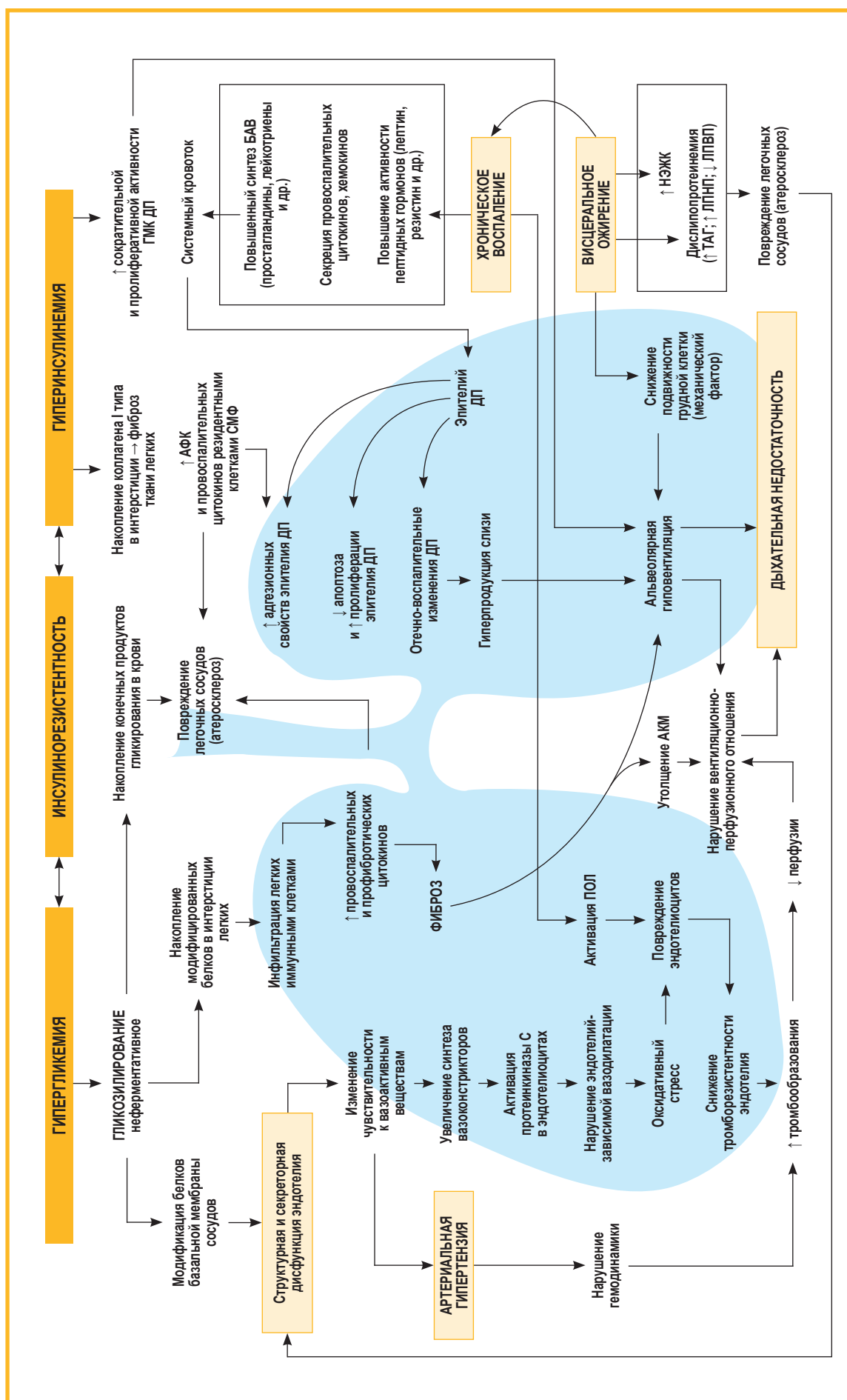


Рисунок. Патогенез респираторных нарушений при метаболическом синдроме

Рисунок. Патогенез респираторных нарушений при метаболическом синдроме

Примечание: ГМК – гладкомышечные клетки; АФК – активные формы кислорода; СМФ – система монокулярных фагоцитов; БАВ – биологически активные вещества; ДП – дыхательные пути; ПОЛ – перекисное окисление липидов; АКМ – альвеолярно-капиллярная мембрана; НЭЖК – незатерифицированные (свободные) жирные кислоты; ТАГ – триацилглицеролы; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Figure. Pathogenesis of respiratory disorders associated with metabolic syndrome

ГМ дыхательных путей содержат также функциональные рецепторы к инсулиноподобному фактору роста-1 (ИФР-1). Инсулин и ИФР-1 могут перекрестно активировать рецепторы друг друга через белки-субстраты инсулинового рецептора. В результате экспериментов на культуре клеток ГМ дыхательных путей человека было установлено, что инсулин оказывает активирующее влияние на их пролиферативную активность. Кроме того, высокий уровень инсулина вызывал сокращение ГМ-клеток и усиливал их сократительную реакцию на метахолин и хлорид калия [21, 23].

Предполагается, что проконтрактивный и пролиферативный эффект рекомбинантного инсулина опосредован β -катенином через сигнальный путь, зависимый от фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы В. Так, в эксперименте на мышах было установлено, что интраназальное введение инсулина вызывает повышение уровня β -катенина в легких, способствует накоплению коллагена I типа (основного белка внеклеточного матрикса, участвующего в ремоделировании дыхательных путей) и развитию гиперчувствительности ГМ к метахолину. Таким образом, на фоне гиперинсулинемии функциональный фенотип ГМ-клеток дыхательных путей меняется на проконстриктивный и профибротический, что, в свою очередь, может привести к формированию смешанных обструктивных и рестриктивных нарушений функции легких [21, 24, 25].

Эндотелиальная дисфункция

Рассматривая вопрос о механизмах развития легочных осложнений при МС, ряд исследователей определяют в качестве основного патогенетического фактора дисфункцию сосудистого эндотелия [25, 26]. При МС, как правило, формируется комбинированный вариант эндотелиальной дисфункции, который включает в себя структурные и функциональные нарушения, такие как изменение чувствительности сосудистого эндотелия к вазоактивным веществам, изменение их концентрации в крови и тканевой жидкости, нарушение выработки эндотелием антитромбогенных факторов, нарушения со стороны клеточного и плазменного паттернов системы гемостаза (см. рисунок). Отмечено, что при МС снижается реакция сосудов на вазодилатационное и усиливается — на вазоконстрикторное воздействие, что обусловлено снижением активности оксида азота (NO), уменьшением образования простаглицлина и увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан A2, простагландин G2) [27–29].

В легочных артериях NO является основным вазоактивным фактором, отвечающим за эндотелий-зависимую релаксацию. Известно, что процесс эндотелий-зависимой релаксации включает в себя несколько этапов: кальций-зависимая активация синтазы, ведущая к синтезу NO в эндотелиоцитах; диффузия NO в соседние ГМ-клетки; активируемый NO синтез циклического гуанозинмонофосфата; активация протеинкиназы G с последующим изменением концентрации кальция в клетке. Установлено, что на фоне

гипергликемии все эти этапы сигнального пути NO в сосудах могут нарушаться. В частности, на фоне гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа C, который увеличивает проницаемость эндотелиоцитов для белков и нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Одним из эффектов протеинкиназы C является активация никотинамидадениндинуклеотидфосфат-(НАДФН)-оксидазы, которая, в свою очередь, катализирует окислительные реакции и обеспечивает наработку супероксидного радикала. Это еще один из механизмов эндотелиальной дисфункции, поскольку супероксид быстро реагирует с NO и инактивирует его [30–32].

Конечные продукты реакций гликозилирования способны изменять архитектуру стенки сосуда и снижать ее эластичность за счет образования межмолекулярных сшивок и захвата компонентов плазмы. Продукты перекисного окисления липидов, активирующегося на фоне гипергликемии, также угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия и оказывают повреждающее действие на клетки. Воздействие цитотоксических липоперекисей запускает тромбогенную трансформацию сосудистой стенки. Под действием свободных радикалов нарушается целостность эндотелиального монослоя, активируется тромбоцитарный компонент гемостаза, в т. ч. за счет снижения ингибирующего воздействия NO на тромбоциты [25, 26]. При этом повышаются концентрация и активность тромбогенных факторов, таких как фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, АТФ, тромбоксан A2, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Тромборезистентность эндотелия снижается, наблюдаются адгезия и агрегация тромбоцитов, активируется тромбогенез, угнетается фибринолиз. На фоне ангиопатии формируются условия для атеросклеротического повреждения легочных сосудов [32–34]. При преобладании процессов вазоконстрикции ламинарный характер кровотока меняется на турбулентный, что способствует тромбообразованию. Следствием всех описанных механизмов является дисбаланс процессов вентиляции и перфузии, нарушение диффузии газов в легких и развитие дыхательной недостаточности.

Ожирение и хроническое системное воспаление

Абдоминальному ожирению отводится значимая роль в механизмах влияния метаболического синдрома на ФВД. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в среднем около 35 % пациентов с ожирением имеют признаки дыхательной недостаточности, при этом отмечена прямая зависимость степени тяжести нарушения газового состава крови от индекса массы тела.

В патогенезе нарушений легочной функции прежде всего рассматривается механическое влияние избыточного объема жировой ткани (см. рисунок) [2, 9, 35]. Вследствие увеличения объема жировой ткани нарушается подвижность костно-мышечного каркаса грудной клетки и расправление легких при вдохе. Вентиляция легочных альвеол снижается из-за по-

верхностного и неэффективного дыхания, снижается общий объем вдоха и выдоха. Было замечено, что у пациентов с ожирением потребление кислорода в покое в среднем на 25 % выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Предполагают, что это связано с индуцибельным метаболизмом свободных жирных кислот, образующихся в большом количестве в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. Таким образом, для преодоления ригидности грудной клетки и сопротивления дыхательных путей затрачивается дополнительная энергия, возрастает работа дыхания, развиваются утомление дыхательной мускулатуры, одышка, дыхательная недостаточность, нарушается мукоцилиарный клиренс [36–38].

Системное воспаление, ассоциированное с жировой тканью, выступает в качестве одного из возможных эндогенных факторов, опосредующих нарушение функции легких при сочетанном течении метаболического синдрома и хронических заболеваний легких. Так, была установлена эпидемиологическая связь висцерального ожирения и инсулинорезистентности с хронической обструктивной болезнью легких, БА и синдромом обструктивного апноэ / гипопноэ сна [9, 10, 12].

В настоящее время представления о механизмах влияния факторов системного воспаления, ассоциированного с жировой тканью, на морфофункциональное состояние респираторной системы ограничены и в основном сводятся к определению в качестве основного патогенетического фактора нарушений микроциркуляции вследствие макро- и микроангиопатии, индуцированной факторами системного воспаления. Известно, что основные клетки жировой ткани (адипоциты) синтезируют целый ряд пептидных гормонов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), хемокинов и цитокинов (моноцитарный хемотаксический протеин, фактор некроза опухоли- α , IL-1, IL-6, IL-8), других биологически активных веществ (ингибитор активатора плазминогена-1, простагландины, лейкотриены и др.) [9, 10, 39]. Содержащиеся в жировой ткани клетки стромально-васкулярной фракции, резидентные и рекрутируемые иммунные клетки также обладают мощной секреторной активностью. Медиаторы воспаления, продуцируемые в жировой ткани, проникают в периферическое кровообращение и способствуют развитию субклинического хронического системного воспаления [40, 41].

В литературе обсуждается роль лептина в патогенезе неинфекционных заболеваний легких. Так, был исследован механизм влияния лептина на пролиферацию Т-лимфоцитов, баланс Th1 / Th2, активацию и привлечение моноцитов и макрофагов в очаг воспаления при БА. Установлено, что лептин напрямую связывается со своим рецептором в эпителиальных клетках дыхательных путей человека, активирует ядерный фактор транскрипции (*nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B-cells* – NF- κ B), что приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии (в частности, *intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), эотаксина-1 (*C-C motif chemokine ligand 11* – CCL11), фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) и IL-6 [42]. В эпителиальных клетках бронхов лептин через IL-13-активированный JAK2 – STAT3 сигнальный путь способствует выработке белка муцина MUC5AC и гиперпродукции бронхиальной слизи. Кроме того, под действием лептина наблюдаются ингибирование апоптоза и усиление пролиферации эпителиальных клеток дыхательных путей [43].

Один из молекулярных механизмов провоспалительного эффекта лептина в тканях легких заключается в том, что самостоятельно либо в синергизме с IL-1 он способствует экспрессии генов цитозольной фосфолипазы A2, циклооксигеназы 2-го типа и НАДФН-оксидазы. Результатом повышенной активности ферментов являются наработка активных форм кислорода, простагландинов и провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8), а также рекрутинг лейкоцитов из периферической крови в легочную ткань [44, 45].

Дислипидемия как один из патогенетических факторов МС и ожирения, также может вносить вклад в развитие системной воспалительной реакции и опосредовать нарушение функции легких. Установлено, что свободные жирные кислоты в высокой концентрации способны индуцировать функциональную активность клеток системы мононуклеарных фагоцитов легочной ткани через активацию паттерн-распознающих рецепторов, в частности TLR4 (*Toll-like receptor-4*). Рецептор-опосредованные сигнальные пути приводят к повышению активности транскрипционных факторов (NF- κ B, AP-1 и др.) и экспрессии генов, ответственных за наработку медиаторов воспаления [25]. Известно также, что насыщенные жирные кислоты через активацию Nod-подобных рецепторов семейства NALP (NLRP3) способствуют образованию в клетках легочной ткани инфламасом, на которых происходят процессинг и образование зрелой активной формы провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18) [15].

Заключение

Несмотря на то, что нарушения ФВД у пациентов с клиническими эквивалентами метаболического синдрома встречаются часто, их патогенез изучен недостаточно. Наиболее обсуждаемым процессом, который объединяет компоненты метаболического синдрома и ассоциированные с ним осложнения, является хроническое системное воспаление. Однако представления о механизмах влияния факторов системного воспаления на морфофункциональное состояние респираторной системы ограничены и в основном сводятся к определению (в качестве основного патогенетического фактора) нарушений микроциркуляции вследствие макро- и микроангиопатии. В определенной степени это связано с тем, что большая часть исследований носит клинический характер. Доля экспериментальных работ в данной области мала, при этом в подавляющем большинстве исследований используются животные модели сахарного диабета без учета метаболической активности висцеральной жировой ткани в качестве фактора, способствующего формированию бронхолегочной дисфункции.

Поскольку патологический процесс в бронхолегочной системе на фоне метаболического синдрома формируется медленно и клинические проявления дыхательной недостаточности значительно отсрочены, исследования ранних механизмов формирования легочных нарушений с использованием экспериментальных животных моделей метаболического синдрома представляются более целесообразными. В результате таких исследований могут быть получены ответы на следующие вопросы: являются ли легкие одним из органов-мишеней, поражаемых при метаболическом синдроме, осложненном сахарным диабетом и абдоминальным ожирением; существует ли обусловленная связь между патогенетическими факторами метаболического синдрома (гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидопроteinемия, хроническое воспаление) и морфофункциональными нарушениями в бронхолегочной системе; можно ли рассматривать респираторную дисфункцию как состояние, предшествующее клиническим проявлениям сахарного диабета и / или инсулинорезистентности; являются ли метаболические расстройства при ожирении факторами, предрасполагающими к развитию бронхолегочных заболеваний?

Литература / References

- Jussi K. Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. In: Gellman M., Turner J., eds. Encyclopedia of behavioral medicine. N.Y.: Springer; 2016. DOI: 10.1007/978-1-4614-6439-6_328-2.
- Laakso M., Kuusisto J., Stancakova A. et al. The metabolic syndrome in men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *J. Lipid. Res.* 2017; 58 (3): 481–493. DOI: 10.1194/jlr.0072629.
- Richardson T.G., Sanderson E., Palmer T.M. et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: a multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (3): e1003062. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003062.
- Holmes M.V., Asselbergs F.W., Palmer T.M. et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (9): 539–550. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv571.
- Virtanen H.E.K., Koskinen T.T., Voutilainen S. et al. Intake of different dietary proteins and risk of type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br. J. Nutr.* 2017; 117 (6): 882–893. DOI: 10.1017/S0007114517000745.
- Yeh H.C., Punjabi N.M., Wang N.Y. et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Diabetes Care.* 2008; 31 (4): 741–746. DOI: 10.2337/dc07-1464.
- Koton S., Sang Y., Schneider A.L.C. et al. Trends in stroke incidence rates in older US adults: an update from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) cohort study. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (1): 109–113. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3258.
- Mansour O., Golden S.H., Yeh H.C. Disparities in mortality among adults with and without diabetes by sex and race. *J. Diabetes Complications.* 2020; 34 (3): 107496. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107496.
- Boriek A.M., Lopez M.A., Velasco C. et al. Obesity modulates diaphragm curvature in subjects with and without COPD. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 313 (5): R620–629. DOI: 10.1152/ajpregu.00173.2017.
- 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.
- Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинико-патогенетические взаимосвязи. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (10): 110–114. DOI: 10.17116/terarkh20158710110-114. / Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. [Asthma and metabolic syndrome: clinical and pathogenetic relationships]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 87 (10): 110–114. DOI: 10.17116/terarkh20158710110-114 (in Russian).
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабзаниа Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (1): 123–127. DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127. / Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhaniya N.B. [Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: pathophysiological and clinical features]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (1): 123–127. DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127 (in Russian).
- Choi H.S., Rhee C.K., Park Y.B. et al. Metabolic syndrome in early chronic obstructive pulmonary disease: gender differences and impact on exacerbation and medical costs. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 2873–2883. DOI: 10.2147/COPD.S228497.
- Kolachian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019; 20 (3): 303–319. DOI: 10.1007/s11554-019-09516-w.
- Baffi C.W., Wood L., Winnica D. et al. Metabolic syndrome and the lung. *Chest.* 2016; 149 (6): 1525–1534. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.034.
- Kuziemski K., Specjalski K., Jassem E. Diabetic pulmonary microangiopathy – fact or fiction? *Endokrynol. Pol.* 2011; 62 (2): 171–176.
- Yang J., Xue Q., Miao L., Cai L. Pulmonary fibrosis: a possible diabetic complication. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27 (4): 311–317. DOI: 10.1002/dmrr.1175.
- Burgstaller G., Oehrle B., Gerckens M. et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (1): 1601805. DOI: 10.1183/13993003.01805-2016.
- Hu Y., Ma Z., Guo Z. et al. Type 1 diabetes mellitus is an independent risk factor for pulmonary fibrosis. *Cell. Biochem. Biophys.* 2014; 70 (2): 1385–1391. DOI: 10.1007/s12013-014-0068-4.
- Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014; 51 (2): 251–261. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0452OC.
- Singh S., Bodas M., Bhatraju N.K. et al. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L837–845. DOI: 10.1152/ajplung.00091.2015.
- Wang Z., Li W., Guo Q. et al. Insulin-like growth factor-1 signaling in lung development and inflammatory lung diseases. *Biomed. Res. Int.* 2018; 6057589. DOI: 10.1155/2018/6057589.
- Berair R., Saunders R., Brightling C.E. Origins of increased airway smooth muscle mass in asthma. *BMC Med.* 2013; 11: 145. DOI: 10.1186/1741-7015-11-145.
- Pain M., Bermudez O., Lacoste P. et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 118–130. DOI: 10.1183/09059180.00004413.
- Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes. *Aging Dis.* 2017; 8 (1): 7–16. DOI: 10.14336/AD.2016.0627.
- Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Protein modifications as manifestations of hyperglycemic glucotoxicity in diabetes and its complications. *Biochem. Insights.* 2016; 9: 1–9. DOI: 10.4137/BCI.S36141.
- Green C.E. Lung function and endothelial dysfunction: is there a relationship without the presence of lung disease? *Respirology.* 2020; 25 (1): 49–50. DOI: 10.1111/resp.13573.
- Hancox R.J., Thomas L., Williams M.J.A., Sears M.R. Associations between lung and endothelial function in early middle age. *Respirology.* 2020; 25 (1): 89–96. DOI: 10.1111/resp.13556.
- Wheatley C.M., Baldi J.C., Cassuto N.A. et al. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011; 111 (3): 567–578. DOI: 10.1007/s00421-010-1663-8.
- Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The vasculature in prediabetes. *Circ. Res.* 2018; 122 (8): 1135–1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.
- Wu X., Lu W., He M. et al. Structural and functional definition of the pulmonary vein system in a chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension rat model. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2020; 318 (3): C555–569. DOI: 10.1152/ajpcell.00289.2019.
- Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin. Immunopathol.* 2018; 40 (2): 215–224. DOI: 10.1007/s00281-017-0666-5.

33. Santilli F., Vazzana N., Liani R. et al. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes. Rev.* 2012; 13 (1): 27–42. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x.
34. Lei H., Li H., Tian L., et al. Icariside II ameliorates endothelial dysfunction by regulating the MAPK pathway via miR-126/SPRED1 in diabetic human cavernous endothelial cells. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 1743–1751. DOI: 10.2147/DDDT.S166734.
35. Peters U., Suratt B.T., Bates J.H.T. et al. Obesity and lung disease. *Chest.* 2018; 153 (3): 702–709. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.010.
36. Melo L.C., Silva M.A., Calles A.C. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2014; 12 (1):120–125. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2691.
37. Huang L., Ye Z., Lu J. et al. Effects of fat distribution on lung function in young adults. *J. Physiol. Anthropol.* 2019; 38 (1): 7. DOI: 10.1186/s40101-019-0198-x.
38. He S., Yang J., Li X. et al. Visceral adiposity index is associated with lung function impairment: a population-based study. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 2. DOI: 10.1186/s12931-020-01599-3.
39. Agrawal M., Kern P.A., Nikolajczyk B.S. The immune system in obesity: developing paradigms amidst inconvenient truths. *Curr. Diab. Rep.* 2017; 17 (10): 87. DOI: 10.1007/s11892-017-0917-9.
40. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin. Dermatol.* 2018; 36 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
41. Крюков Н.Н., Гинзбург М.М., Киселева Е.В. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19 (4): 305–310. / Kryukov N.N., Ginzburg M.M., Kiseleva E.V. [Sovremennyy vzglyad na rol' asepticheskogo vospaleniya zhirovoy tkani v geneze ozhireniya i metabolicheskogo sindroma]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19 (4): 305–310 (in Russian).
42. Suzukawa M., Koketsu R., Baba S. et al. Leptin enhances ICAM-1 expression, induces migration and cytokine synthesis, and prolongs survival of human airway epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 309: L801–811. DOI: 10.1152/ajplung.00365.2014.
43. Hao W., Wang J., Zhang Y. et al. Leptin positively regulates MUC5AC production and secretion induced by interleukin-13 in human bronchial epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 493: 979–984. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.106.
44. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017; 98: 51–58. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.10.011.
45. Hsu P.S., Lin C.M., Chang J.F. et al. Participation of NADPH oxidase-related reactive oxygen species in leptin-promoted pulmonary inflammation: regulation of cPLA2 α and COX-2 expression. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (5): 1078. DOI: 10.3390/ijms20051078.

Поступила 09.09.21

Принята к печати 04.10.22

Received: September 9, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Воронкова Ольга Владимировна — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой биологии и генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1945); e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>)

Olga V. Voronkova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Biology and Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1945); e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>)

Бирулина Юлия Георгиевна — к. б. н., доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1912); e-mail: birulina20@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>)

Yulia G. Birulina, Candidate of Biology, Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1912); e-mail: birulina20@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>)

Саприна Татьяна Владимировна — д. м. н., доцент, заведующий эндокринологическим отделением клиник, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1900); e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>)

Tatyana V. Saprina, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Endocrinology Department of Clinics, Professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1900); e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>)

Есимова Ирина Евгеньевна — д. м. н., старший преподаватель кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, старший преподаватель кафедры биологии и генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1946); e-mail: orevi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>)

Irina E. Esimova, Doctor of Medicine, Senior Lecturer, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Senior Lecturer, Department of Biology and Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1946); e-mail: orevi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>)

Осиков Иван Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры биологии и генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1946); e-mail: osikhov.25-88@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-7680>)

Ivan A. Osikhov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Biology and Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1946); e-mail: osikhov.25-88@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-7680>)

Участие авторов

Воронкова О.В. — разработка концепции, составление плана рукописи, анализ публикаций, сбор и систематизация данных, написание основного текста статьи, формулировка заключения, редактирование рукописи

Бирулина Ю.Г. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных по отдельным разделам рукописи

Саприна Т.В. — редактирование рукописи, внесение важных правок

Есимова И.Е. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных по отдельным разделам рукописи, оформление рисунка

Осиков И.А. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных по отдельным разделам рукописи

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за целостность всех частей статьи и за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Voronkova O.V. — development of the concept, drawing up a plan of the manuscript, analysis of publications, collection and systematization of data, writing the main text of the article, formulation of the conclusion, editing the manuscript

Birulina Yu.G. — analysis of publications, collection and systematization of data on individual sections of the manuscript

Saprina T.V. — review of the manuscript, making important changes

Esimova I.E. — analysis of publications, collection and systematization of data on individual sections of the manuscript, design of the figure

Osikhov I.A. — analysis of publications, collection and systematization of data on individual sections of the manuscript

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to take responsibility for the integrity of all parts of the article and for all aspects of the work, which implies the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.