

Нейропептид Y как перспективный биомаркер у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением

Я.С.Шкатова¹ ✉, С.Н.Авдеев², А.В.Будневский¹, Л.В.Трибунцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Распространенность фенотипа бронхиальной астмы (БА) с ожирением возрастает, однако лечение при этом представляет особую сложность. В последние годы особое внимание уделяется нейропептиду Y (*Neuropeptide Y* – NPY) в связи с его возможным влиянием на клиническое течение БА. **Целью** исследования явилось выявление взаимосвязи между уровнем NPY и особенностями клинического течения БА у лиц с ожирением и избыточной массой тела (МТ). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 113$: 27 (23,89 %) мужчин, 86 (76,11 %) женщин; средний возраст – $57,81 \pm 13,05$ года) с диагнозом БА среднетяжелого течения. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от МТ: нормальной (1-я), избыточной (2-я) и ожирением (3-я). У всех пациентов проводились спирометрия, оценка индекса МТ, анкетирование, измерялись уровни лептина, адипонектина, NPY, степень общего окислительного повреждения молекул (PerOx). Для оценки контроля над БА использовался тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ). **Результаты.** Установлено, что контроль над БА был достоверно ниже в группе больных БА с ожирением по сравнению с таковым при нормальной и избыточной МТ. Уровень лептина был достоверно выше у больных БА с ожирением по сравнению с таковым при нормальной и избыточной МТ. Уровень NPY был достоверно выше у лиц с ожирением, чем у больных с нормальной и избыточной МТ. Достоверных различий по уровню адипонектина между пациентами сравниваемых групп не выявлено. Отмечена тесная обратная корреляционная связь уровня NPY с показателем жизненной емкости легких (ЖЕЛ); средняя обратная корреляционная связь с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, максимальной объемной скоростью выдоха (МОС) на уровне 25 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ); умеренная обратная корреляционная связь с показателями ФЖЕЛ, индексом Тиффно, МОС₅₀, пиковой объемной скоростью; умеренная обратная корреляционная связь с показателем АСТ; умеренная прямая корреляционная связь со степенью PerOx. **Заключение.** У больных БА с ожирением наблюдается более высокий уровень NPY с обратной корреляцией со спирометрическими параметрами, контролем над БА (по АСТ) и прямой корреляцией с уровнем PerOx, что свидетельствует о возможном провоспалительном эффекте NPY, способствующем неблагоприятному течению БА. Таким образом, для установления характера взаимосвязи NPY и обострений БА, а также механизма влияния NPY на патогенез БА требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, нейропептид Y, лептин, адипонектин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ 4994.2018.7).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании Этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 1 от 21.02.18). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Шкатова Я.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В. Нейропептид Y как перспективный биомаркер у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 759–767. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-759-767

Neuropeptide Y as a potential biomarker in patients with asthma and obesity

Yanina S. Shkatova¹ ✉, Sergey N. Avdeev², Andrey V. Budnevsky¹, Ludmila V. Tribuntceva¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

The phenotype of asthma with obesity is particularly difficult to treat, while its prevalence is increasing. In recent years, special attention has been paid to neuropeptide Y (NPY) due to its possible effect on the severity of the clinical course of asthma. **Aim.** To identify the relationship between the level of NPY and the clinical course of asthma in patients with obesity and overweight. **Methods.** The study included 113 patients (27, or 23.89% of men and 86, or 76.11% of women) diagnosed with asthma of moderate severity, whose average age was 57.81 ± 13.05 years. Patients were divided into three groups – with normal body weight, overweight, and obesity. The examination included spirometry, body mass index (BMI), and a questionnaire. Also, Asthma Control Test (ACT) was used. The levels of leptin, adiponectin, NPY, and general oxidative damage were measured in all patients. **Results.** Asthma control was significantly lower in the group of patients with asthma and obesity compared with the normal body weight and overweight patients. Leptin level was significantly higher in the group of patients with asthma and obesity compared with the normal body weight and overweight patients. The level of NPY was significantly higher in the group of patients with obesity than in the

patients with normal body weight and overweight. No significant differences in the level of adiponectin were found between the groups. The NPY level had a high inverse correlation with VLC index, a moderate/medium inverse correlation with forced expiratory volume in 1 sec, forced expiratory flow (FEF) at 25%; forced vital capacity, Tiffno index, FEF 50%, peak expiratory flow, ACT score, and a moderate positive correlation with the level of total oxidative damage. **Conclusion.** A higher level of NPY is observed in patients with asthma and obesity. This level has an inverse correlation with spirometric parameters, asthma control (evaluated via ACT) and a positive correlation with the level of general oxidative damage, which indicates a possible proinflammatory effect of NPY that contributes to an unfavorable course of asthma. Thus, further studies are required to establish the nature of the relationship between NPY and asthma exacerbations, as well as the mechanism of NPY influence on asthma pathogenesis.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. This research was funded by the Council on grants of the President of the Russian Federation (NSh 4994.2018.7).

Ethical review. The study was approved at a meeting of the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation (meeting minutes No.1 dated February 21, 2018). All patients signed voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Shkatova Ya.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Tribuntseva L.V. Neuropeptide Y as a potential biomarker in patients with asthma and obesity. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 759–767 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-759-767

Бронхиальная астма (БА) — широко распространенное заболевание, приводящее к снижению качества жизни и инвалидности, при котором требуются значительные расходы сферы здравоохранения [1, 2]. На данный момент от этого заболевания страдают 300 млн человек разного возраста и расовой принадлежности. Предполагается, что с ростом урбанизации к 2025-му году число пациентов с БА достигнет 400 млн [3]. Отличительной характеристикой данного заболевания являются гетерогенность и вариабельность клинического течения, вследствие чего в последние десятилетия выделяются фенотипы БА.

Одним из фенотипов, представляющих особый интерес, представляется фенотип БА с ожирением [4, 5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 1975 г. по настоящее время число людей с ожирением практически утроилось. В 2016 г. в США среди всего населения насчитывалось 40 % страдающих ожирением, в Мексике — 33,3 %, в Канаде — 28,1 %, Великобритании — 26,2 % [6]. Согласно модели, построенной *M.Cecchini*, к 2025-му году только в США число людей с ожирением возрастет до 20,5 млн [7]. Схожая ситуация будет наблюдаться и в других странах: в Великобритании число лиц с ожирением возрастет с 26,2 до 34 %, в то время как уже $\frac{3}{4}$ взрослого населения Австралии будут иметь избыточную массу тела (МТ) или ожирение [8]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число случаев ожирения в России продолжает увеличиваться с каждым годом: так, в 2016 г. оно составляло 1,39 млн человек, а в 2017 — уже 2 млн. В целом в России в 2011–2016 гг. число лиц с ожирением возросло на 45,4 %. Таким образом, повышенное внимание к фенотипу БА с ожирением вполне оправдано. Одним из важных клинических проявлений данного фенотипа является резистентность к лечению глюкокортикостероидами (ГКС) [9]. По данным ряда исследований выявлена взаимосвязь БА и ожирения на эпидемиологическом уровне. По результатам масштабного метаанализа *D.A.Beuther et al.*, наблюдается т. н. дозозависимое влияние повышенного значения индекса МТ (ИМТ) на заболеваемость БА, причем это влияние проявляется вне зависимости от пола [10]. По данным метаанализа результатов 13 исследований ($n = 100\,137$) *D.Jiang et al.* также отмечена положительная взаимосвязь между

абдоминальным ожирением и наличием БА вне зависимости от пола [11]. В последние годы предпринимаются также попытки проанализировать наличие и характер взаимосвязи между нейропептидом Y (*Neuropeptide Y* — NPY) и БА. Сообщается, что определенные генотипы NPY связаны с БА [12, 13], а Y1-рецепторы NPY играют важную роль в аллергическом воспалении дыхательных путей [14], имеются также данные о том, что во время обострений БА уровни NPY повышаются [15].

Таким образом, повышенное внимание к фенотипу БА с ожирением вполне оправдано, а выявление взаимосвязи между уровнем NPY и особенностями клинического течения БА при ожирении и избыточной МТ представляется актуальным.

Целью исследования явилось выявление взаимосвязи между уровнем NPY и особенностями клинического течения БА у пациентов с избыточной МТ и ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 113$: 27 (23,89 %) мужчин, 86 (76,11 %) женщин; *средний возраст* — $57,81 \pm 13,05$ года) с диагнозом БА среднетяжелого течения. Диагноз БА установлен в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2018), с учетом жалоб, данных анамнеза, объективного статуса, спирометрии (с пробой с сальбутамолом 400 мкг). Фенотипирование БА не проводилось.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–75 лет;
- БА среднетяжелого течения;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 75 лет;
- БА в период обострения;
- дыхательная недостаточность;
- нежелание участвовать в исследовании;
- психические заболевания;
- туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе;
- тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек;

- тяжелые и декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (острый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, внутримозговое кровоизлияние, острая сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма и проводимости);
- онкологические заболевания;
- беременность и период лактации;
- тяжелые инфекционные процессы (вирус иммунодефицита человека, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С).

Научно-исследовательская работа одобрена на заседании этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Протокол № 1 от 21.02.18. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все больные при включении в исследование получали стандартную терапию БА: ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные ГКС, короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) по требованию.

У всех пациентов проводилась оценка функции внешнего дыхания согласно общепринятой методике с применением спироанализатора «Диамант» (Россия). У каждого пациента проводилась проба с ингаляционным КДБА, которая считается положительной при приросте объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) > 12 %, или на 200 мл, в абсолютной величине от исходного значения.

Разделение пациентов на группы проводилось согласно индексу массы тела (ИМТ):

- 18,5–24,99 кг / м² – нормальная масса тела (МТ);
- 25,0–29,99 кг / м² – избыточная МТ;
- > 30 кг / м² – ожирение.

Для оценки контроля над БА использовался тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ).

Определение уровней лептина осуществлялось с применением набора реагентов для количественного определения лептина как в сыворотке крови, так и в плазме крови, а также в других биологических жидкостях (*Mediagnost GMBH*, Германия, каталожный номер E09); адипонектина – набора реагентов для количественного определения адипонектина в сыворотке крови (*Mediagnost GMBH*, Германия, каталожный номер E077); NPY – набора реагентов для количественного определения NPY (*Mediagnost GMBH*, Германия, каталожный номер S-1346).

Степень общего окислительного повреждения молекул (PerOx) определялась с помощью набора реагентов для определения степени общего окислительного повреждения биологических молекул «PerOx (TOS) Kit» (*Oxidative Capacity*) (*Immundiagnostik*, Германия).

Также измерялось общее количество липидных пероксидов (мкмоль / л) в сыворотке крови с учетом наличия прямой корреляции между числом свободных радикалов кислорода и липидных пероксидов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Statgraphics 5.1 Plus for Windows*. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение. Качественные переменные сравнивались с помощью точного метода *Фишера*. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA). Градация корреляционных связей проводилась в соответствии с общепринятой классификацией Э.В.Ивантера, А.В.Коросова (1992):

Таблица 1
Общая характеристика пациентов ($M \pm \sigma$); n (%)

Table 1
General characteristics of the patients ($M \pm \sigma$); n (%)

Параметр	1-я группа n = 37	2-я группа n = 38	3-я группа n = 38
Пол:			
• женский	12 (10,2)	8 (11,4)	7 (7,9)
• мужской	25 (25,0)	30 (21,6)	31 (23,9)
Возраст, годы	54,43 ± 16,93	58,68 ± 9,94	60,21 ± 10,96
Образование			
• высшее	25 (23,8)	16 (20,5)	9 (18,2)
• среднее специальное	8 (11,4)	14 (12,5)	22 (13,6)
• среднее	4	8	7
Семейное положение:			
• одинок	13 (20,5)	6 (11,4)	22 (6,8)
• женат / замужем	24 (14,8)	32 (21,6)	16 (25,0)
Работающие	25 (23,8)	21 (23,73)	20 (22,6)
Неработающие	12 (10,2)	16 (20,5)	17 (19,21)

- сильная или тесная связь устанавливалась при коэффициенте корреляции $r > 0,70$;
- средняя – при $0,50 < r < 0,69$;
- умеренная – при $0,30 < r < 0,49$;
- слабая – при $0,20 < r < 0,29$;
- очень слабая – при $r < 0,19$.

Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

В ходе исследования сформированы 3 группы больных БА различных фенотипов:

- 1-я ($n = 37$: 12 мужчин, 25 женщин; средний возраст – $54,43 \pm 16,93$ года) – с нормальной МТ;
- 2-я ($n = 38$: 8 мужчин, 30 женщин; средний возраст – $58,68 \pm 9,94$ года) – с избыточной МТ;
- 3-я ($n = 38$: 7 мужчин, 31 женщина; средний возраст – $60,21 \pm 10,96$ года) – с ожирением.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, уровню образования, семейному положению и трудовому статусу не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Результаты

Установлено, что число обострений БА за последние 12 мес., включая госпитализации, было достоверно больше у больных БА с ожирением (3-я группа) по сравнению с таковыми при нормальной и избыточной МТ ($3,16 \pm 0,89$; $2,76 \pm 1,02$; $2,5 \pm 0,76$) соответ-

ственно ($p = 0,0000$; $p = 0,0000$; $p = 0,0022$; $p = 0,0000$; $p = 0,0000$; $p = 0,0000$).

По результатам АСТ в 3-й группе (БА с ожирением) уровень контроля над БА был достоверно ниже по сравнению с таковым у лиц 1-й и 2-й групп (с нормальной и избыточной МТ) (табл. 2). У всех пациентов, участвующих в исследовании, полный контроль над БА не достигнут.

Согласно результатам спирометрии, в группе больных БА с ожирением отмечены достоверно более низкие показатели по сравнению с таковыми у пациентов групп с избыточной и нормальной МТ:

- ОФВ₁ – $60,45 \pm 6,17$ ($p = 0,0013$);
- индекс Тиффно – $76,87 \pm 3,92$ ($p = 0,0011$);
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – $66,50 \pm 7,66$ ($p = 0,0004$);
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – $35,21 \pm 7,61$ ($p = 0,0000$);
- максимальная объемная скорость выдоха (МОС) на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅) – $41,35 \pm 6,73$ ($p = 0,0029$), МОС₇₅ – $37,93 \pm 6,99$ ($p = 0,0692$), МОС₅₀ – $37,39 \pm 6,91$ ($p = 0,0013$);
- пиковая объемная скорость (ПОС) – $15,12 \pm 10,67$ ($p = 0,0015$) (табл. 3).

Уровень NPY у пациентов 1-й группы составил $0,31 \pm 0,02$ нг / мл; 2-й – $0,48 \pm 0,02$ нг / мл; 3-й – $1,19 \pm 0,25$ нг / мл. Значение NPY было достоверно

Таблица 2
Результат по шкале Asthma Control Test у пациентов исследуемых групп

Table 2
Asthma Control Test score in the studied groups

Показатель	1-я группа $n = 37$	2-я группа $n = 38$	3-я группа $n = 38$
АСТ, баллы	$16,89 \pm 0,73$	$15,92 \pm 0,71$	$13,97 \pm 0,83^*$
	$p = 0,3454$		
		$p = 0,0165$	
		$p = 0,035$	

Примечание: АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; * – различия достоверны при уровне $p < 0,05$.

Note: * – the differences are significant at $p < 0.05$.

Таблица 3
Результаты исследования функции внешнего дыхания; %_{долж.}

Table 3
Lung function test results; %_{pred.}

Показатель	1-я группа $n = 37$	2-я группа $n = 38$	3-я группа $n = 38$
ОФВ ₁	$89,30 \pm 5,21$	$66,03 \pm 6,70$	$60,45 \pm 6,17^*$
Индекс Тиффно	$97,46 \pm 3,63$	$89,10 \pm 4,10$	$76,87 \pm 3,92^*$
ФЖЕЛ	$104,10 \pm 5,85$	$77,58 \pm 7,16$	$66,50 \pm 7,66^*$
ЖЕЛ	$93,08 \pm 5,18$	$54,92 \pm 7,33$	$35,21 \pm 7,61^*$
МОС ₂₅	$74,07 \pm 6,23$	$58,96 \pm 7,20$	$41,35 \pm 6,73^*$
МОС ₇₅	$52,85 \pm 6,47$	$61,83 \pm 7,66$	$37,93 \pm 6,99^*$
МОС ₅₀	$64,34 \pm 6,40$	$54,37 \pm 7,39$	$37,39 \pm 6,91^*$
ПОС	$63,44 \pm 7,54$	$62,10 \pm 9,36$	$15,12 \pm 10,67^*$

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС_{25, 50, 75} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ соответственно; ПОС – пиковая объемная скорость; * – различия достоверны при уровне $p < 0,05$.

Note: *, the differences are significant at $p < 0.05$.

ниже у больных 1-й группы по сравнению с таковыми показателями у пациентов 2-й и 3-й групп ($p = 0,0000$), ($p = 0,0037$) (рис. 1).

Уровень лептина был достоверно выше у пациентов 3-й группы (БА и ожирение) по сравнению с таковым у больных 1-й (БА и нормальная МТ) и 2-й (БА и избыточная МТ) групп ($13,01 \pm 1,97$; $11,32 \pm 1,99$ и $22,36 \pm 1,97$ нг / мл соответственно; $p = 0,0002$) (рис. 2).

Уровень адипонектина составил $23,66 \pm 11,03$; $23,40 \pm 11,29$ и $20,70 \pm 10,25$ мкг / мл – 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (рис. 3).

Достоверных различий по уровню адипонектина между пациентами сравниваемых групп не выявлено ($p > 0,05$).

Уровни PerOx составили $877,70 \pm 623,33$; $1\,177,75 \pm 1\,022,51$ и $1\,454,69 \pm 1\,257,72$ мкмоль / л в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (рис. 4). Значения дан-

ного показателя у пациентов 1-й группы были достоверно ниже по сравнению с таковыми в 3-й группе ($p = 0,0496$).

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4.

Отмечена средняя прямая корреляционная связь уровня адипонектина с индексом Тиффно ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и умеренная прямая корреляционная связь – с показателями $МОС_{50}$ ($r = 0,37$; $p < 0,05$) и ПОС ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

Выявлена прямая корреляционная связь средней силы уровня лептина с ИМТ ($r = 0,56$; $p < 0,05$); прямая умеренная корреляционная связь – с объемом талии ($r = 0,42$; $p < 0,05$); слабая прямая корреляционная связь – с числом госпитализаций за последние 12 мес. ($r = 0,27$; $p < 0,05$); слабая обратная корреляционная связь – с показателями ОФВ₁ ($r = -0,28$; $p < 0,05$) и ЖЕЛ ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

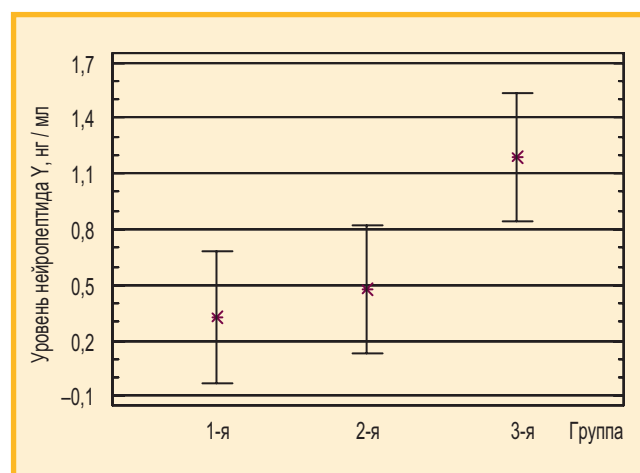


Рис. 1. Средние значения нейрпептида Y и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Figure 1. Mean values of neuropeptide Y level and the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

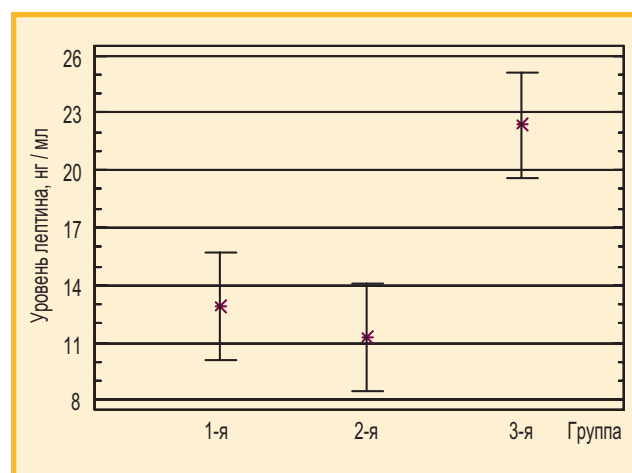


Рис. 2. Средние значения уровня лептина и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Figure 2. Mean values of leptin and the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

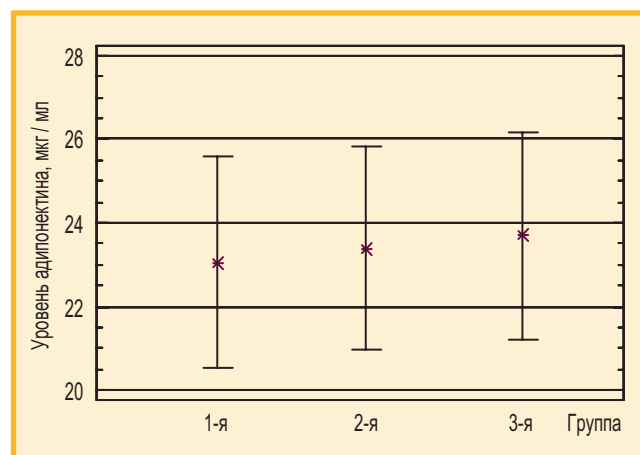


Рис. 3. Средние значения уровня адипонектина и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Figure 3. Mean adiponectin levels with the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

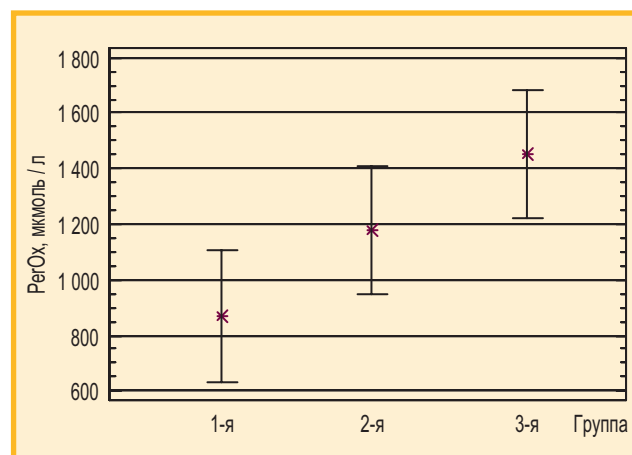


Рис. 4. Средние значения общего окислительного повреждения молекул и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Примечание: PerOx – общее окислительное повреждение молекул.

Figure 4. Mean total oxidative damage (PerOx) with the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

Таблица 4
Корреляция параметров у пациентов с бронхиальной астмой
Table 4
Correlation of the studied parameters in asthma patients

Уровень	Число вызовов СМП	Число госпитализаций	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ЖЕЛ	Индекс Тиффно	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅	ПОС	ИМТ	АСТ
Адипонектин	0,14	-0,20	0,04	-0,08	-0,07	0,51	0,05	0,37	0,24	0,33	-0,06	-0,02
Лептин	0,08	0,27	-0,28	-0,25	-0,29	-0,18	-0,11	-0,23	-0,15	-0,15	0,56	0,13
Нейропептид Y	0,25	-0,03	-0,57	-0,45	-0,75	-0,32	-0,53	-0,41	-0,18	-0,38	-0,38	-0,37
PerOx	0,09	0,21	0,23	0,22	0,07	-0,43	0,18	-0,08	0,04	-0,01	0,50	-0,01

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС_{25, 50, 75} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ соответственно; ПОС – пиковая объемная скорость; ИМТ – индекс массы тела; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; PerOx – общее окислительное повреждение; данные достоверны при уровне $p < 0,05$; сильная или тесная связь при коэффициенте корреляции $r > 0,70$; средняя – при $0,50 < r < 0,69$; умеренная – при $0,30 < r < 0,49$; слабая – при $0,20 < r < 0,29$, очень слабая – при $r < 0,19$.

Note: PerOx – stands for general oxidative damage; the differences are significant at $p < 0,05$; strong or close relationship with a correlation coefficient $r > 0,70$; medium – at $0,50 < r < 0,69$; moderate – at $0,30 < r < 0,49$; weak – at $0,20 < r < 0,29$, very weak at $r < 0,19$.

Установлена тесная обратная корреляционная связь уровня NPY с показателем ЖЕЛ ($r = -0,75$; $p < 0,05$); средняя обратная корреляционная связь с показателями ОФВ₁ ($r = -0,57$; $p < 0,05$) и МОС₂₅ ($r = -0,53$; $p < 0,05$); умеренная обратная корреляционная связь – с показателями ФЖЕЛ ($r = -0,45$; $p < 0,05$), индекса Тиффно ($r = -0,32$; $p < 0,05$), МОС₅₀ ($r = -0,41$; $p < 0,05$) и ПОС ($r = -0,38$; $p < 0,05$); умеренная обратная корреляционная связь – с показателем АСТ ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

Также отмечена тесная прямая корреляционная связь средней силы уровня PerOx с ИМТ ($r = 0,50$; $p < 0,05$); умеренная обратная корреляционная связь – с индексом Тиффно ($r = -0,43$; $p < 0,05$); умеренная прямая корреляционная связь – с уровнем NPY ($r = 0,35$; $p < 0,05$); умеренная прямая корреляционная связь – с объемом талии ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, клиническое течение БА у пациентов с ожирением по сравнению с таковым при нормальной МТ характеризуется более частыми обострениями, при которых потребовалась госпитализация, более низким уровнем контроля над БА, ассоциированным с более высокими уровнями NPY и PerOx. Эти данные соответствуют современным взглядам на фенотип БА с ожирением.

Ожирение связано с большей частотой заболеваемости и повышенной смертностью от БА. Эти взаимосвязи отмечены как у женщин, так и у мужчин разных рас и всех возрастных групп [16]. Показано также, что увеличение ИМТ оказывает значительное влияние на контроль и тяжесть БА [17]. Даже при полной приверженности лечению, проводимому в соответствии с современными рекомендациями, при ИМТ выше нормы снижается вероятность достижения адекватного контроля над симптомами БА [18]. При ожирении наблюдаются более частые и тяжелые приступы удушья согласно субъективной оценке пациентов по визуальной аналоговой шкале. По результатам исследования B. Taylor et al. у пациен-

тов с ИМТ $> 30 \text{ кг} / \text{м}^2$ отмечаются больше ежедневных симптомов, более частое использование ингаляторов и меньшая вероятность достижения ремиссии [19].

Патофизиологический механизм отрицательного влияния наличия ожирения на клиническое течение БА все еще остается не до конца изученным. Очевиден механический эффект нагрузки жировой ткани на грудную клетку и висцерального жира – на диафрагму, в связи с этим дыхательный объем у пациентов с ожирением меньше, чем у больных БА со сниженной или нормальной МТ. По мере того как резервный объем выдоха уменьшается, функциональная остаточная емкость легких часто приближается к остаточному объему у пациентов с ожирением. На фоне этого даже у здоровых добровольцев, не страдающих БА, может развиваться гиперчувствительность дыхательных путей [20].

Особое внимание в патогенезе БА у больных с ожирением на данный момент уделяется жировой ткани как эндокринологу органу, вырабатывающему адипокины, – лептин и адипонектин. Их значению посвящены многочисленные исследования, по результатам которых показано, что с увеличением МТ происходит соответствующее возрастание уровней лептина и снижение – адипонектина [21]. Лептин также обнаруживается в дыхательных путях, его уровень выше у больных БА и возрастает в зависимости от уровня лептина в плазме и ИМТ [22]. Эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют рецепторы лептина, число которых снижается с возрастанием тяжести БА [23].

Уровень лептина был достоверно выше у пациентов с ожирением, положительно коррелировал с ИМТ, числом госпитализаций, имел обратную корреляционную связь со спирометрическими параметрами, подтверждая взаимосвязь высоких уровней лептина и более тяжелого течения БА. В свою очередь, адипонектин обладает защитным действием, он также обнаруживается в дыхательных путях, но наличия тесной взаимосвязи с ИМТ или уровнями адипонектина в плазме не выявлено [24]. У женщин более высокие уровни адипонектина в плазме связаны со снижением риска развития БА, однако данные различных иссле-

дований здесь противоречивы [25]. Положительная корреляционная связь адипонектина и спирометрических показателей также указывает на его противовоспалительный эффект.

В последние годы особое внимание уделяется NPY в связи с обширными эффектами в организме человека, осуществляемыми через Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6-рецепторы. NPY принимают участие в регуляции аппетита, сердечно-сосудистой системы, стресса, когнитивных процессов [26, 27]. Также исследуется значение NPY для дыхательной системы. *S. Li et al.* в экспериментальном исследовании на мышах показано, что продуцируемый эпителием дыхательных путей NPY вызывает сокращение гладкой мускулатуры, способствуя гиперреактивности дыхательных путей [28]. Согласно экспериментальному исследованию *C. Thangaratnarajah et al.*, NPY оказывает влияние на внутриутробное формирование альвеол у мышей, регулирует пролиферацию и миграцию миофибробластов [29]. *I. Macia et al.* также показано, что NPY, высвобождение которого значительно усиливается во время стресса, обостряет аллергическое воспаление дыхательных путей у мышей через его рецептор Y1. Полученные данные указывают на то, что развитие аллергического воспаления дыхательных путей связано с повышенной экспрессией NPY в легких и отсутствие NPY-опосредованной передачи сигналов у мышей с связи с отсутствием NPY или его рецептора Y1 у мышей приводило к значительному снижению воспаления [14]. *T.O. Makinde et al.* также изучалось значение NPY и его рецепторов для аллергического воспаления в дыхательных путях мышей. Экспрессия NPY была локализована в макрофагоподобных клетках в перибронхиальной и периваскулярной областях легочной ткани. Рецепторы Y1 и Y5 экспрессировались как структурными, так и воспалительными клетками ткани легких. Таким образом, сделан вывод о том, что NPY, продуцируемый активированными макрофагоподобными клетками, может участвовать в регуляции продукции цитокинов и клеточной активности иммунных клеток при БА [30]. Небольшое число клинических исследований также посвящено исследованию взаимосвязи NPY и БА. *Y. Lu et al.* исследовалась взаимосвязь 5 наиболее распространенных генотипов NPY с наличием БА у пациентов с БА без сопутствующей хронической патологии ($n = 126$) и здоровых добровольцев ($n = 182$; возраст – 21–35 лет), составивших контрольную группу. Выявлено, что генотипы ST rs5574 и GT rs17149106 взаимосвязаны с наличием БА [12]. *Y. Lu et al.* обследованы больные с установленным диагнозом БА в стадии обострения ($n = 19$) и стабильного течения ($n = 51$) в возрасте 21–35 лет, а также соответствующие больным по полу и возрасту лица контрольной группы ($n = 69$). Полученные данные позволили заключить, что наличие психологического стресса у пациентов с БА приводит к усилению ответа Т-хелперов 2 типа и данный эффект может быть опосредован уровнем NPY в крови [26]. *L.O. Cardell et al.* проведено сравнительное исследование уровней нейрпептидов (вазоактивного интестинального пептида, субстанции P, NPY, кальцитонин-ген-связанно-

го пептида) в крови больных БА во время обострения по сравнению с контрольной группой. Уровень NPY никак не коррелировал с обратимостью обструкции, однако при этом отмечалось повышение его уровня во время обострения по сравнению с здоровыми [15]. Несмотря на немногочисленность исследований по изучению взаимосвязи NPY и БА, получены результаты, свидетельствующие о негативном влиянии более высоких уровней NPY на клиническое течение БА. Нужно также заметить, что более высокие уровни NPY коррелируют с более выраженным PerOx, что немаловажно ввиду значительной роли оксидативного стресса в патогенезе БА. По данным последних исследований выявлены более высокий уровень биомаркеров окислительного стресса и их корреляция с ИМТ у пациентов с ожирением, что соответствует результатам [31].

Уровень NPY был достоверно ниже в группе пациентов с БА и нормальной МТ, возрастая у лиц с избыточной МТ и ожирением. При этом наблюдались отрицательная корреляция уровней NPY и спирометрических показателей, результатов АСТ, а также прямая корреляция с уровнем PerOx, что свидетельствует о возможном провоспалительном эффекте NPY и способствует неблагоприятному прогнозу и более тяжелому течению БА.

Заключение

Таким образом, выявлено, что показатель NPY коррелировал с таковым уровня контроля над БА, PerOx и функции внешнего дыхания, что ассоциируется с более тяжелым клиническим течением БА. С учетом возрастания уровня NPY по мере увеличения МТ и данных о взаимосвязи определенных генотипов NPY с БА, участия Y1-рецепторов в аллергическом воспалении, в дальнейшем, вероятно, NPY возможно будет расценивать как предиктор неблагоприятного течения БА у больных с ожирением.

Для установления механизма влияния NPY на патогенез БА и уточнения вариантов взаимосвязей между уровнями NPY и течением заболевания требуются дополнительные исследования.

Литература

1. Braman S.S. The global burden of asthma. *Chest*. 2006; 130 (1, Suppl.): 4–12S. DOI: 10.1378/chest.130.1_suppl.4s.
2. Провоторов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И. Клинические проявления бронхиальной астмы под влиянием комплексной терапии с применением церулоплазмина. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39.
3. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
4. 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. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-metabolicheskiy-sindrom-kliniko-patogeneticheskie-vzaimosvyazi/viewer>
5. Ермолова А.В., Будневский А.В., Малыш Е.Ю. и др. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у боль-

- ных с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (6): 44–49. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnye-osobennosti-bronhialnoy-astmy-u-bolnyh-s-metabolicheskim-sindromom/viewer>
6. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33 (7): 673–689. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x.
 7. Cecchini M. Use of healthcare services and expenditure in the US in 2025: The effect of obesity and morbid obesity. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206703. DOI: 10.1371/journal.pone.0206703.
 8. Haby M.M., Markwick A., Peeters A. et al. Future predictions of body mass index and overweight prevalence in Australia, 2005–2025. *Health Promot. Int.* 2012; 27 (2): 250–260. DOI: 10.1093/heapro/dar036.
 9. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43 (1): 8–21. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x.
 10. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (7): 661–666. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
 11. Jiang D., Wang L., Bai C., Chen O. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 16. DOI: 10.1186/s13223-019-0333-6.
 12. Lu Y., Andiappan A.K., Lee B. et al. Neuropeptide Y associated with asthma in young adults. *Neuropeptides*. 2016; 59: 117–121. DOI: 10.1016/j.npep.2016.07.003.
 13. Jaakkola U., Kakko T., Juonala M. et al. Neuropeptide Y polymorphism increases the risk for asthma in overweight subjects; protection from atherosclerosis in asthmatic subjects – the cardiovascular risk in young Finns study. *Neuropeptides*. 2012; 46 (6): 321–328. DOI: 10.1016/j.npep.2012.09.005.
 14. Macia L., Rao P.T., Wheway J. et al. Y1 signalling has a critical role in allergic airway inflammation. *Immunol. Cell Biol.* 2011; 89 (8): 882–888. DOI: 10.1038/icb.2011.6.
 15. Cardell L.O., Uddman R., Edvinsson L. Low plasma concentrations of VIP and elevated levels of other neuropeptides during exacerbations of asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (12): 2169–2173. DOI: 10.1183/09031936.94.07122169.
 16. Litonjua A.A., Sparrow D., Celedon J.C. et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the normative aging study. *Thorax*. 2002; 57 (7): 581–585. DOI: 10.1136/thorax.57.7.581.
 17. Dixon A.E., Holguin F., Sood A. et al. An official American Thoracic Society Workshop report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (5): 325–335. DOI: 10.1513/pats.200903-013st.
 18. Lv N., Xiao L., Camargo C.A. et al. Abdominal and general adiposity and level of asthma control in adults with uncontrolled asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (8): 1218–1224. DOI: 10.1513/annalsats.201405-214oc.
 19. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14–20. DOI: 10.1136/thx.2007.082784.
 20. Skloot G., Permutt S., Toggias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J. Clin. Invest.* 1995; 96 (5): 2393–2403. DOI: 10.1172/JCI118296.
 21. Dixon A.E. Adipokines and asthma. *Chest*. 2009; 135 (2): 255–256. DOI: 10.1378/chest.08-2263.
 22. Lugogo N.L., Hollingsworth J.W., Howell D.L. et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (5): 404–411. DOI: 10.1164/rccm.201109-1671oc.
 23. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (2): 230–237. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.04.032.
 24. Holguin F., Rojas M., Brown L.A., Fitzpatrick A.M. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. *J. Asthma*. 2011; 48 (3): 217–223. DOI: 10.3109/02770903.2011.555033.
 25. Sood A., Cui X., Qualls C. et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*. 2008; 63 (10): 877–882. DOI: 10.1136/thx.2007.090803.
 26. Lu Y., Van Bever H.P., Lim T.K. et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 530–536. DOI: 10.1111/pai.12428.
 27. Zoccali C., D'Arrigo G., De Leonardi D. et al. Neuropeptide Y predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients: a cohort study. *J. Hypertens.* 2019; 37 (7): 1359–1365. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002030.
 28. Li S., Koziol-White C., Jude J. et al. Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (5): 1978–1982. DOI: 10.1172/JCI181389.
 29. Thangaratnarajah C., Dinger K., Vohlen C. et al. Novel NPY-mediated migratory effect on pulmonary fibroblasts and on IL-6 expression is related to accelerated lung growth after intrauterine growth restriction. *Neuropeptides*. 2016; 55: 11–12. DOI: 10.1016/j.npep.2015.11.030.
 30. Makinde T.O., Steininger R., Agrawal D.K. Expression of NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma: C37. Mediators of asthma and allergic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A4284. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4284.
 31. Pihl E., Zilmer K., Kullisaar T. et al. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2006; 30 (1): 141–146. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803068.

Поступила: 30.05.21
Принята к печати: 28.06.21

References

1. Braman S.S. The global burden of asthma. *Chest*. 2006; 130 (1, Suppl.): 4–12S. DOI: 10.1378/chest.130.1_suppl.4s.
2. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Filatova Yu.I. [Clinical manifestations of asthma during combination therapy using ceruloplasmin]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39 (in Russian).
3. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
4. 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. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-metabolicheskiy-sindrom-kliniko-patogeneticheskie-vzaimosvyazi/viewer> (in Russian).
5. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu. [Bronchial asthma and metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (6): 44–49. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnye-osobennosti-bronhialnoy-astmy-u-bolnyh-s-metabolicheskim-sindromom/viewer> (in Russian).
6. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33 (7): 673–689. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x.
7. Cecchini M. Use of healthcare services and expenditure in the US in 2025: The effect of obesity and morbid obesity. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206703. DOI: 10.1371/journal.pone.0206703.
8. Haby M.M., Markwick A., Peeters A. et al. Future predictions of body mass index and overweight prevalence in Australia, 2005–2025. *Health Promot. Int.* 2012; 27 (2): 250–260. DOI: 10.1093/heapro/dar036.
9. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43 (1): 8–21. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x.
10. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (7): 661–666. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
11. Jiang D., Wang L., Bai C., Chen O. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 16. DOI: 10.1186/s13223-019-0333-6.
12. Lu Y., Andiappan A.K., Lee B. et al. Neuropeptide Y associated with asthma in young adults. *Neuropeptides*. 2016; 59: 117–121. DOI: 10.1016/j.npep.2016.07.003.
13. Jaakkola U., Kakko T., Juonala M. et al. Neuropeptide Y polymorphism increases the risk for asthma in overweight subjects; protection from atherosclerosis in asthmatic subjects – the cardiovascular risk

- in young Finns study. *Neuropeptides*. 2012; 46 (6): 321–328. DOI: 10.1016/j.npep.2012.09.005.
14. Macia L., Rao P.T., Whewy J. et al. Y1 signalling has a critical role in allergic airway inflammation. *Immunol. Cell Biol.* 2011; 89 (8): 882–888. DOI: 10.1038/icb.2011.6.
 15. Cardell L.O., Uddman R., Edvinsson L. Low plasma concentrations of VIP and elevated levels of other neuropeptides during exacerbations of asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (12): 2169–2173. DOI: 10.1183/09031936.94.07122169.
 16. Litonjua A.A., Sparrow D., Celedon J.C. et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the normative aging study. *Thorax*. 2002; 57 (7): 581–585. DOI: 10.1136/thorax.57.7.581.
 17. Dixon A.E., Holguin F., Sood A. et al. An official American Thoracic Society Workshop report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (5): 325–335. DOI: 10.1513/pats.200903-013st.
 18. Lv N., Xiao L., Camargo C.A. et al. Abdominal and general adiposity and level of asthma control in adults with uncontrolled asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (8): 1218–1224. DOI: 10.1513/annalsats.201405-214oc.
 19. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14–20. DOI: 10.1136/thx.2007.082784.
 20. Skloot G., Permutt S., Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J. Clin. Invest.* 1995; 96 (5): 2393–2403. DOI: 10.1172/JCI118296.
 21. Dixon A.E. Adipokines and asthma. *Chest*. 2009; 135 (2): 255–256. DOI: 10.1378/chest.08-2263.
 22. Lugogo N.L., Hollingsworth J.W., Howell D.L. et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (5): 404–411. DOI: 10.1164/rccm.201109-1671oc.
 23. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (2): 230–237. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.04.032.
 24. Holguin F., Rojas M., Brown L.A., Fitzpatrick A.M. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. *J. Asthma*. 2011; 48 (3): 217–223. DOI: 10.3109/02770903.2011.555033.
 25. Sood A., Cui X., Qualls C. et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*. 2008; 63 (10): 877–882. DOI: 10.1136/thx.2007.090803.
 26. Lu Y., Van Bever H.P., Lim T.K. et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 530–536. DOI: 10.1111/pai.12428.
 27. Zoccali C., D'Arrigo G., De Leonardis D. et al. Neuropeptide Y predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients: a cohort study. *J. Hypertens.* 2019; 37 (7): 1359–1365. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002030.
 28. Li S., Koziol-White C., Jude J. et al. Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (5): 1978–1982. DOI: 10.1172/JCI181389.
 29. Thangaratnarajah C., Dinger K., Vohlen C. et al. Novel NPY-mediated migratory effect on pulmonary fibroblasts and on IL-6 expression is related to accelerated lung growth after intrauterine growth restriction. *Neuropeptides*. 2016; 55: 11–12. DOI: 10.1016/j.npep.2015.11.030.
 30. Makinde T.O., Steininger R., Agrawal D.K. Expression of NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma: C37. Mediators of asthma and allergic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A4284. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4284.
 31. Pihl E., Zilmer K., Kullisaar T. et al. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2006; 30 (1): 141–146. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803068.

Received: May 30, 2021

Accepted for publication: June 28, 2021

Информация об авторах / Author Information

Шкатова Янина Сергеевна — ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961-187-58-00; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5869-2888>)).

Yanina S. Shkatova, Assistant, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (961-187-58-00; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5869-2888>)).

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)).

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)).

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.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>)).

Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>)).

Трибунцева Людмила Васильевна — к. м. н., доцент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 255-58-76; e-mail: ovp.idpo@vsmaburdenko.ru

Ludmila V. Tribuntceva, Candidate of medicine, Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Institute of Additional Professional Education, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 255-58-76; e-mail: ovp.idpo@vsmaburdenko.ru

Участие авторов

Шкатова Я.С. — сбор и обработка материала, написание текста
Авдеев С.Н. — написание и редактирование текста
Будневский А.В. — дизайн исследования, редактирование текста
Трибунцева Л.В. — сбор материала и написание текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Shkatova Ya.S. — collecting and processing the material, writing the text
Avdeev S.N. — writing and editing the text
Budnevsky A.V. — creating study design and writing the text
Tribuntceva L.V. — collecting the material and writing the text
 All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.