

Влияние адипоцитокинов на бронхолегочную систему при абдоминальном ожирении

А.Д.Худякова , Ю.И.Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»: 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б.Богаткова, 175 / 1

Резюме

В патогенезе развития хронических заболеваний легких предполагается участие факторов системного воспаления, а также гормоноподобных веществ, вырабатываемых жировой тканью (ЖТ), которая является самостоятельным эндокринным органом, продуцирующим адипокины. Адипокины вызывают системное воспаление под воздействием гипоксемии вследствие ожирения и сопутствующих дыхательных расстройств, таких как синдром обструктивного апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции и т. д. Однако остается неясным влияние конкретных адипоцитов на развитие и течение бронхолегочных заболеваний. **Целью** данного обзора явилась оценка вклада некоторых адипоцитокинов в развитие бронхолегочной патологии на фоне абдоминального ожирения (АО). Собраны данные, посвященные исследованиям адипонектина, адипсина, липокалина-2, интерлейкина-6, инсулина, глюкагона, лептина, моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1-го типа, фактора некроза опухоли- α , амилина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, грелина и панкреатического полипептида у пациентов с нарушением со стороны бронхолегочной системы при АО. **Заключение.** Подтверждено, что участие гормоноподобных веществ, вырабатываемых ЖТ, вносит весомый вклад в тяжесть течения заболеваний с нарушением со стороны органов дыхания.

Ключевые слова: бронхолегочная система, абдоминальное ожирение, адипсин, липокалин-2, интерлейкин-6, инсулин, глюкагон, лептин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1-го типа, фактор некроза опухоли- α , амилин, грелин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Регистрационный номер 122031700115-7.

© Худякова А.Д., Рагино Ю.И., 2024

Для цитирования: Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Влияние адипоцитокинов на бронхолегочную систему при абдоминальном ожирении. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 74–79. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-74-79

Influence of adipocytokines on the bronchopulmonary system in abdominal obesity

Alena D. Khudiakova , Yulia I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences: ul. B.Bogatkova 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Pathogenesis of chronic lung diseases is assumed to involve systemic inflammation factors, as well as hormone-like substances adipokines produced by adipose tissue, which is an independent endocrine organ. Adipokines cause systemic inflammation under the influence of hypoxemia due to obesity and associated respiratory disorders such as obstructive sleep apnea syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, hypoventilation syndrome, etc. However, the influence of specific adipocytes on the development and course of bronchopulmonary diseases remains unclear.

Purpose of this review was to evaluate the contribution of some adipocytokines to the development of bronchopulmonary conditions against abdominal obesity. We collected data on adiponectin, adipisin, lipocalin-2, interleukin 6, insulin, glucagon, leptin, monocyte-chemoattractant protein type 1, tumor necrosis factor- α , amylin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, ghrelin, and pancreatic polypeptide in patients with abdominal obesity and bronchopulmonary disorders. **Conclusion.** The presented data confirm that hormone-like substances produced by adipose tissue make a significant contribution to the severity of respiratory disorders.

Key words: bronchopulmonary system, abdominal obesity, adipisin, lipocalin-2, interleukin-6, insulin, glucagon, leptin, type 1 monocyte-chemoattractant protein, tumor necrosis factor- α , amylin, ghrelin.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The work was carried out under the state task “Formation of cohorts of children, adolescents, and young adults to study the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population”. Registration number 122031700115-7.

© Khudiakova A.D., Ragino Yu.I., 2024

For citation: Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Influence of adipocytokines on the bronchopulmonary system in abdominal obesity. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 74–79 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-74-79

Связь между ожирением и функцией легких неясна. Есть данные, что ожирение связано с отягощением течения бронхиальной астмы (БА) посредством механических изменений в дыхательной системе. Такие изменения включают в себя ограничение смещения диафрагмы между фазами вдоха и выдоха. Это приводит к недостаточному расширению легких и нарушению дилатации дыхательных путей (ДП). Ослабление дилатации может привести к большему сокращению гладкой мускулатуры ДП, что в дальнейшем может увеличить их реактивность [1].

Помимо механического влияния абдоминального ожирения (АО) на бронхолегочную систему, в патогенезе развития хронических заболеваний легких предполагается участие факторов системного воспаления, а также гормоноподобных веществ, вырабатываемых жировой тканью (ЖТ) [2]. ЖТ является самостоятельным эндокринным органом, продуцирующим адипокины, которые вызывают системное воспаление под воздействием гипоксемии вследствие ожирения и сопутствующих дыхательных расстройств, таких как синдром обструктивного апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром гиповентиляции [3].

Пациенты с высоким индексом массы тела (ИМТ) страдают от хронического кашля чаще других [4]. По результатам когортного исследования, проведенного на Тайване, показано, что высокие значения индексов, связанных с ожирением, таких как ИМТ, соотношение объемов талии / бедер, талии / роста и т. д. были связаны с быстрым снижением функции легких за 4-летний период наблюдения [5].

Взаимосвязь АО с нарушением дыхательной функции прослеживается еще с раннего детского возраста и чаще всего связана с развитием бронхообструктивного синдрома [6], что делает крайне актуальной диагностику бронхообструктивных заболеваний еще на доклинической стадии [7]. Среди коренного населения Канады АО оказалось одним из основных предикторов развития хронического бронхита у детей до 17 лет наряду с такими факторами риска, как курение родителей, наличие плесени и грибка в месте проживания [8]. С учетом того, что первые изменения в легких, связанные с АО, формируются еще в раннем детском возрасте, особый интерес для терапевтического воздействия представляют лица трудоспособного возраста (до 45 лет). Ранее сообщалось, что распространенность хронического бронхита в популяции молодых людей (25–44 лет) составляет 44,2 %, причем при АО хронический бронхит встречался в 1,5 раза чаще [9], что говорит о крайней актуальности этой проблемы.

Целью данного обзора явилась оценка вклада некоторых адипоцитокинов в развитие бронхолегочной патологии на фоне АО. В обзоре представлены данные, посвященные исследованию влияния адипоцитокинов на бронхолегочную систему у взрослых с АО. В анализ вошли публикации, посвященные ассоциациям адипонектина, лептина, интерлейкина (IL)-6, инсулина, глюкагона, моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1-го типа (MCP-1), фактора

некроза опухоли- α (TNF- α), амилина, липокалина-2, С-пептида и грелина с бронхолегочной патологией согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2023).

Известно, что ожирение связано с повышением активности воспаления и гиперреактивностью ДП, окислительным стрессом, экспрессией, индуцируемой синтазой оксида азота и повышенным уровнем оксида азота. С другой стороны, ожирение характеризуется снижением уровня адипонектина, который действует как противовоспалительный и антиоксидантный медиатор [10]. По данным ряда наблюдательных исследований показано, что у пациентов с БА чаще обнаруживался низкий уровень адипонектина по сравнению со здоровыми людьми [11–13]. У пациентов с БА, протекающей на фоне АО, по данным большинства эпидемиологических исследований также обнаружены низкие уровни адипонектина в сыворотке крови, особенно у женщин [14, 15]. Однако связь с тяжестью течения БА, оцениваемой по степени бронхиальной обструкции, была противоречивой, обнаружены как отрицательные [14], так и положительные [16] ассоциации между уровнем адипонектина и функцией легких. В экспериментах на лабораторных мышах показано, что повышение уровня адипонектина может смягчать течение БА, протекающей на фоне ожирения [17, 18], что делает данный адипокин перспективной молекулой для разработки терапевтических подходов к лечению БА. В свою очередь, по данным метаанализа, проведенного учеными из Китая, указывается, что у пациентов с ХОБЛ концентрация адипонектина в сыворотке крови выше, чем у здоровых людей [19]. Противоречивые данные не позволяют сделать окончательный вывод относительно места адипонектина в патогенезе бронхолегочных заболеваний.

Лептин является провоспалительным фактором и играет важную роль в воспалительных реакциях. Лептин в основном вырабатывается в белой ЖТ, при этом известно, что экспрессия лептина увеличивается при инфекционных и воспалительных реакциях, а рецептор к лептину обнаруживается также в альвеолах и бронхиальных эпителиальных клетках человека [20]. Уровень лептина в плазме крови с поправкой на висцеральный жир не различается у пациентов с ХОБЛ и здоровых [21] и не коррелирует с ИМТ. По данным *K.C. Shin et al.* [22], у больных ХОБЛ концентрация лептина в плазме коррелировала с ИМТ. Также отмечают более высокие показатели лептина в сыворотке крови и бронхоальвеолярных смывах у пациентов, страдающих БА в сочетании с ожирением, по сравнению с таковыми у лиц с БА без ожирения [23]. По результатам исследования, проведенного в Китае, показано, что мутация в гене лептина может способствовать прогрессированию бронхита за счет ингибирования его биологического действия [24], при этом можно сделать вывод, что изменение концентрации данного адипокина может отражать наличие и степень выраженности бронхолегочной патологии.

Изучению моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (*monocyte chemoattractant protein 1* — MCP-1) у пациентов с ожирением посвящен ряд литературных обзоров, опубликованных за последнее десятилетие [25, 26]. MCP-1 наряду с другими воспалительными цитокинами, такими как TNF- α , IL-6, IL-1, может воздействовать на иммунные клетки и приводить к локальному и генерализованному воспалению [27]. По данным ряда исследований, опубликованных в прошлом столетии, указывается на повышение уровня MCP-1 в бронхоальвеолярных смывах у пациентов с различной бронхолегочной патологией по сравнению со здоровыми [28, 29]. При оценке уровня MCP-1 у пациентов с хроническим кашлем определено, что его концентрация в мокроте во много раз превышает таковые значения у условно здоровых лиц [30, 31]. Несмотря на перспективность данного цитокина в качестве раннего диагностического маркера бронхообструктивных заболеваний, исследований, посвященных определению уровня MCP-1 в крови у пациентов с бронхолегочной патологией, не проводилось.

При воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы уровень TNF- α в мокроте значительно повышается [32]. По данным одного из исследований, проведенных в России, показано, что уровень TNF- α в крови был в несколько раз выше у пациентов, страдающих ХОБЛ, по сравнению с лицами контрольной группы; продемонстрирована также достоверная положительная связь показателей уровня TNF- α , одышки и кашля по визуальной аналоговой шкале [33]. При этом повышение TNF- α в сыворотке крови носит дозозависимый от стадии заболевания и степени ограничения воздушного потока характер [34], что позволяет предположить, что небольшие изменения в уровне данного маркера могут свидетельствовать о ранней, доклинической, стадии заболевания. Традиционно считается, что TNF- α участвует в метаболизме липидов и передаче сигналов инсулина в ЖТ, поэтому его уровни повышены у людей с ожирением и снижаются при потере массы тела [27]. По данным небольшого исследования установлено, что у больных ХОБЛ с ожирением уровни С-реактивного белка, интерферона- α , TNF- α и других провоспалительных цитокинов были достоверно выше по сравнению с таковыми у больных ХОБЛ с нормальной массой тела [35]. Для определения места TNF- α в диагностике ранних нарушений со стороны бронхолегочной системы у лиц с АО необходимо большее количество научных исследований, в т. ч. популяционных.

Уровень липокалина-2 в сыворотке крови тесно связан с общим содержанием жира в организме. Кроме этого, объем висцеральной ЖТ является независимым фактором, определяющим уровень липокалина-2 [36]. Существуют данные о снижении уровня липокалина-2 у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [37]. По результатам небольшого исследования (> 1 мес.) с участием лиц с хроническим кашлем, различий в уровне липокалина-2 по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы не получено [38]. При этом на моделях экспериментальных животных показано, что уровень

липокалина-2 повышается при сенсibilизации к аллергенам и провокации ДП в тканях легких и снижается в жидкостях бронхоальвеолярного лаважа [39]. Исходя из этого, можно судить о вкладе липокалина-2 в развитие гиперреактивности бронхов.

IL-6 представляет собой небольшой цитокин, который вырабатывается клетками врожденной иммунной системы и эпителиальными клетками легких и в настоящее время становится потенциально ключевым игроком в патогенезе заболеваний легких. Ранее IL-6 считался цитокином, который вырабатывается в ответ на продолжающееся воспаление ДП, однако в настоящее время существуют данные о том, что он может играть активную роль в развитии ряда заболеваний легких, таких как ХОБЛ и БА [40]. Кроме того, известно, что около 25 % общего IL-6, циркулирующего в крови, происходит из ЖТ [41]. Снижение массы тела может быть ассоциировано со снижением уровня IL-6 в крови и подкожно-жировой клетчатке [42]. В свою очередь, даже умеренное повышение уровня IL-6, наблюдаемое у лиц с ожирением, может способствовать развитию связанных с ожирением осложнений [43]. T.Zaw et al. проведено перекрестное сравнительное исследование с участием мужчин без ожирения и страдающих АО. У всех пациентов выполнялась спирометрия и определялся уровень IL-6. Установлено, что увеличение уровня IL-6 может привести к гиперактивности ДП и ухудшению дыхательной функции [44].

Ожирение и резистентность к инсулину тесно связаны [45]. При повышении уровня инсулина усиливается бронхоспазм за счет стимуляции блуждающего нерва и блокирования ингибитора M2-мускариновых рецепторов без какого-либо воздействия на чувствительность к ацетилхолину гладкой мускулатуры [46]. По данным исследования на мышах показано, что при резистентности к инсулину, вызванной ожирением, не только усиливается экспрессия TGF- β_1 и гиперреактивность ДП, но и развивается фиброз легких [47]. В свою очередь, С-пептид является компонентом секрета эндокринной части поджелудочной железы и показателем выработки инсулина. Согласно данным небольшого исследования, С-пептид может повышаться при сочетании ожирения и атопии у женщин [48]. Кроме того, существуют данные о том, что концентрации инсулина, С-пептида, лептина и отношение глюкозы к инсулину связаны с рецидивирующими хрипами у детей дошкольного возраста [49]. По данным ряда исследований показано повышение уровня С-пептида у пациентов с ХОБЛ [50–52], при этом оценка уровня С-пептида и инсулина у лиц с сочетанием АО и бронхолегочных заболеваний не проводилась.

Основной физиологической функцией глюкагона является поддержание гомеостаза глюкозы в случаях гипогликемии [53]. Также глюкагон может оказывать влияние на сокращение гладкой мускулатуры ДП и вызывать воспалительную реакцию [54]. По данным исследования лабораторных животных показано, что при интраназальном введении глюкагона ингибируется обструкция ДП, снижаются гиперреактивность бронхиального дерева и бронхоальвеолярное воспаление.

ние [54, 55], а при внутривенном введении глюкагона пациентам, поступившим в стационар с острой бронхообструкцией, клинически значимой немедленной бронходилатации по сравнению с плацебо не показано [56]. В свою очередь, уровень глюкагона повышается при ожирении, а его концентрация варьируется в широком диапазоне в зависимости от характера потребляемой пищи [57]. В целом окончательная роль данной молекулы в развитии бронхолегочной патологии на фоне АО остается неясной, однако по немногочисленным данным, глюкагон является крайне интересной мишенью для дальнейших исследований.

Амилин представляет собой пептид, синтезируемый в β -клетках островков поджелудочной железы и в небольших количествах — в других органах, таких как слизистая оболочка кишечника и желудка, легкие и центральная нервная система [58]. Показано, что повышение ИМТ на 5 кг / м² ассоциировано с повышением уровня амилина в 2 раза [59]. Более того, за счет действия на подкорковые гомеостатические области мозга амилин замедляет опорожнение желудка и подавляет постпрандиальные реакции глюкагона на прием пищи, что делает амилин потенциальной мишенью для лечения ожирения [60]. На животных моделях показано также, что повышенный уровень амилина оказывает защитный эффект на функцию легких при воздействии на них вдыхаемых твердых частиц [61, 62]. При обследовании людей после воздействия стихийного бедствия, связанного с вдыханием большого количества строительной пыли, также обнаружено, что повышенный уровень сывороточного амилина оказывает протективное воздействие на функцию легких, в то время как метаболический синдром (АО, дислипидемия и т. д.) являются факторами риска развития нарушения функции легких [63]. Амилин представляется перспективным маркером для понимания патогенетических механизмов развития бронхолегочной патологии у пациентов с АО, однако требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

Грелин действует как противовоспалительный фактор, защищающий от эндотоксического шока путем ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов активированными моноцитами и эндотелиальными клетками, а также способствует высвобождению гормона роста. Благодаря этим свойствам при введении грелина подавляется воспаление ДП за счет уменьшения накопления нейтрофилов в легких и снижается масса тела [64]. Повышение уровня грелина обнаружено у новорожденных с врожденной гипоплазией легочной ткани и подтверждено на моделях экспериментальных животных [65]. Установлено также, что уровень грелина в плазме крови выше у пациентов с недостаточной массой тела и патологией бронхолегочной системы по сравнению с таковыми у лиц с нормальной массой тела [66, 67]. Также грелин подавляет индуцированную табачным дымом продукцию IL-6 в бронхиальных эпителиальных клетках через ядерный фактор каппа-би (NF- κ B) и ингибирует аутофагию, вызванную твердыми частицами, что ослабляет воспаление, связанное с ХОБЛ [68, 69].

Заключение

Учитывая рост числа людей с АО в мире, невозможно игнорировать его вклад в развитие и течение хронических заболеваний, в т. ч. бронхолегочной системы. Благодаря представленным данным подтвержден факт того, что участие гормоноподобных веществ, вырабатываемых ЖТ, вносит весомый вклад в тяжесть течения заболеваний с нарушением со стороны органов дыхания. При этом исследования, посвященные некоторым адипоцитокинам, носят противоречивый характер, что не позволяет сделать выводы о патогенетических механизмах их влияния на заболевания бронхолегочной системы. Кроме того, по данным большинства опубликованных исследований представлена оценка уровня циркулирующих адипоцитокинов при уже развившихся тяжелых обструктивных заболеваниях легких, что не дает возможности разрабатывать подходы к их своевременной профилактике.

Литература / References

1. Poulain M., Doucet M., Major G.C. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: Pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006; 174 (9): 1293–1299. DOI: 10.1503/cmaj.051299.
2. Lugogo N.L., Kraft M., Dixon A.E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (3): 729–734. DOI: 10.1152/japplphysiol.00845.2009.
3. Lessard A., Alm  ras N., Turcotte H. et al. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin. Invest. Med.* 2011; 34 (2): E64–70. DOI: 10.25011/cim.v34i1.15102.
4. Morales-Estrella J.L., Ciftci F.D., Trick W.E., Hinami K. Physical symptoms screening for cardiopulmonary complications of obesity using audio computer-assisted self-interviews. *Qual. Life Res.* 2017; 26 (8): 2085–2092. DOI: 10.1007/s11136-017-1549-x.
5. Hsu Y.E., Chen S.C., Geng J.H. et al. Obesity-related indices are associated with longitudinal changes in lung function: a large Taiwanese population follow-up study. *Nutrients*. 2021; 13 (11): 4055. DOI: 10.3390/nu13114055.
6. T  rm  nen S., Lauhkonen E., Saari A. et al. Excess weight in preschool children with a history of severe bronchiolitis is associated with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (5): 424–430. DOI: 10.1002/ppul.23053.
7. Han M.K., Agusti A., Celli B.R. et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (4): 414–423. DOI: 10.1164/rccm.202008-3328PP.
8. Karunanayake C.P., Rennie D.C., Ramsden V.R. et al. The first nations lung health project research team. Bronchitis and its associated risk factors in first nations children. *Children (Basel)*. 2017; 4 (12): 103. DOI: 10.3390/children4120103.
9. Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В. и др. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 39–48. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-39-48. / Ragino Yu.I., Khudyakova A.D., Strukova E.V. et al. [Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2021; 20 (4): 39–48. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-39-48 (in Russian).
10. Lugogo N.L., Bappanad D., Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1810 (11): 1120–1126. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.09.004.
11. Barton J.H., Ireland A., Fitzpatrick M. et al. Adiposity influences airway wall thickness and the asthma phenotype of HIV-associated obstructive lung disease: a cross-sectional study. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 111. DOI: 10.1186/s12890-016-0274-5.
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. Magrone T., Simone M., Altamura M., Munno I. Characterization of the immune inflammatory profile in obese asthmatic children. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2014; 14 (3): 187–195. DOI: 10.2174/1871530314666140526095211.
14. de Lima Azambuja R., da Costa Santos Azambuja L.S., Costa C., Rufino R. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? *Lung*. 2015; 193 (5): 749–755. DOI: 10.1007/s00408-015-9793-8.
15. 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.
16. Koksai B.T., Ozbek O.Y., Bayraktar N. et al. Evaluation of serum leptin and ADPN levels in obese and lean asthmatic children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2015, 28 (2): 96–101. DOI: 10.1089/ped.2014.0427.
17. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (2): 389–395. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.021.
18. Zhu L., Chen X., Chong L. et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 67: 396–407. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.030.
19. Lin Y.H., Jiang T.X., Hu S.X., Shi Y.H. Association between serum adiponectin concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2020; 40 (3): BSR20192234. DOI: 10.1042/BSR20192234.
20. Vernooy J.H.J., Drummen N.E.A., van Suylen R.J. et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. 2009; 64 (1): 26–32. DOI: 10.1136/thx.2007.085423.
21. Kythreotis P., Kokkini A., Avgeropoulou S. et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-9-11.
22. Shin K.C., Chung J.H., Lee K.H. Effects of TNF-alpha and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J. Intern. Med.* 2007; 22 (4): 249–255. DOI: 10.3904/kjim.2007.22.4.249.
23. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Нестерович И.И. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2016; 11 (3): 5–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.301. / Mineev V.N., Lalaeva T.M., Nesterovich I.I. [Adipokine signaling in bronchial asthma in combination with overweight]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2016; 11 (3): 5–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.301 (in Russian).
24. Wang B., Fu E., Cao Y. et al. Effect of leptin receptor mutation on the development of chronic bronchitis. *Asia Pac. J. Public Health*. 2013; 25 (4, Suppl.): 80–87S. DOI: 10.1177/1010539513497218.
25. Engin A.B. Adipocyte-macrophage cross-talk in obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 327–343. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_14.
26. Panee J. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012; 60 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.cyt.2012.06.018.
27. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 221–245. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
28. Capelli A., Di Stefano A., Gnemmi I. et al. Increased MCP-1 and MIP-1beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (1): 160–165. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a27.x.
29. Barczyk A., Pierzchała W., Sozańska E. [Levels of CC-chemokine (MCP-1 alpha, MIP-1 beta) in induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with chronic bronchitis]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2001; 69 (1–2): 40–49. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475557/> (in Polish).
30. Grabowski M., Seys S., Decraene A. et al. Airway inflammation in patients with chronic non-asthmatic cough. *Thorax*. 2013; 68 (2): 125–130. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201895.
31. Khurana S., Ravi A., Sutula J. et al. Clinical characteristics and airway inflammation profile of COPD persistent sputum producers. *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1761–1770. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.020.
32. Luo Y.L., Zhang C.C., Li P.B. et al. Naringin attenuates enhanced cough, airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a guinea pig model of chronic bronchitis induced by cigarette smoke. *Int. Immunopharmacol.* 2012; 13 (3): 301–307. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.04.019.
33. Никитин В.А., Стародубцева И.А., Васильева Л.В., Попов А.В. Комплексный анализ факторов риска, влияющих на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (1): 27–30. Доступно на: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32696> / Nikitin V.A., Starodubtseva I.A., Vasilieva L.V., Popov A.V. [The complex analysis of risk factors, influencing on the progression of chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90 (1): 27–30. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32696> (in Russian).
34. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (2): 85–97. DOI: 10.1038/nri2921.
35. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (3): 13–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265. / Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V. [Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (3): 13–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265 (in Russian).
36. Luo Y., Ma X., Pan X. et al. Serum lipocalin-2 levels are positively associated with not only total body fat but also visceral fat area in Chinese men. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (30): e4039. DOI: 10.1097/MD.0000000000004039.
37. Nicholas B.L., Skipp P., Barton S. et al. Identification of lipocalin and apolipoprotein A1 as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (10): 1049–1060. DOI: 10.1164/rccm.200906-0857OC.
38. Ryttilä P., Metso T., Petäys T. et al. Eosinophilic airway inflammation as an underlying mechanism of undiagnosed prolonged cough in primary healthcare patients. *Respir. Med.* 2002; 96 (1): 52–58. DOI: 10.1053/rmed.2001.1215.
39. Dittrich A.M., Krokowski M., Meyer H.A. et al. Lipocalin2 protects against airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of allergic airway disease. *Clin. Exp. Allergy*. 2010; 40 (11): 1689–1700. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03508.
40. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.7150/ijbs.4874.
41. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82 (12): 4196–4200. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4450.
42. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (9): 3338–3342. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6839.
43. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813 (5): 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
44. Zaw T., Yee N. N., Sein M. T. Relationship between respiratory function and serum interleukin-6 level in nonobese and obese male adult subjects. *Int. J. Clin. Exp. Physiol.* 2018; 5 (2): 99–104. Available at: <https://ijcep.org/index.php/ijcep/article/view/307>
45. Park J.W. Asthma phenotype with metabolic dysfunction. *Yonsei Med. J.* 2022; 63 (1): 1–7. DOI: 10.3349/ymj.2022.63.1.1.
46. 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.
47. Park Y.H., Oh E.Y., Han H. et al. Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF-β1 pathway. *Exp. Mol. Med.* 2019; 51 (5): 1–12. DOI: 10.1038/s12276-019-0258-7.
48. Vieira V.J., Ronan A.M., Windt M.R., Tagliaferro A.R. Elevated atopy in healthy obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (3): 504–509. DOI: 10.1093/ajcn.82.3.504.

49. Berdnikovs S., Newcomb D.C., Gebretsadik T. et al. Cellular and systemic energy metabolic dysregulation in asthma development – a hypothesis-generating approach. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (5): 1802–1806.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.024.
50. Piazzolla G., Castrovilli A., Liotino V. et al. Metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D. *PLoS One.* 2017 Oct 24; 12 (10): e0186708. DOI: 10.1371/journal.pone.0186708.
51. Ishii M., Yamaguchi Y., Hamaya H. et al. Characteristics of factors for decreased lung function in elderly patients with type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 20206. DOI: 10.1038/s41598-019-56759-3.
52. Pérez-Bautista O., Montañó M., Pérez-Padilla R. et al. Women with COPD by biomass show different serum profile of adipokines, incretins, and peptide hormones than smokers. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 239. DOI: 10.1186/s12931-018-0943-4.
53. Wewer Albrechtsen N.J., Kuhre R.E., Pedersen J. et al. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark. Med.* 2016; 10 (11): 1141–1151. DOI: 10.2217/bmm-2016-0090.
54. Insuela D.B.R., Carvalho V.F. Glucagon and glucagon-like peptide-1 as novel anti-inflammatory and immunomodulatory compounds. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 812: 64–72. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.07.015.
55. Cavallari J.M., Jawaro T.S., Awad N.I., Bridgeman P.J. Glucagon for refractory asthma exacerbation. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35 (1): 144–145. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.09.063.
56. Wilber S.T., Wilson J.E., Blanda M. et al. The bronchodilator effect of intravenous glucagon in asthma exacerbation: a randomized, controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 36 (5): 427–431. DOI: 10.1067/mem.2000.110823.
57. Stern J.H., Smith G.I., Chen S. et al. Obesity dysregulates fasting-induced changes in glucagon secretion. *J. Endocrinol.* 2019; 243 (2): 149–160. DOI: 10.1530/JOE-19-0201.
58. Samonina G.E., Kopylova G.N., Lukjanzeva G.V. et al. Antiulcer effects of amylin: a review. *Pathophysiology.* 2004; 11 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.pathophys.2003.10.008.
59. Kitahara C.M., Trabert B., Katki H.A. et al. Body mass index, physical activity, and serum markers of inflammation, immunity, and insulin resistance. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014; 23 (12): 2840–2849. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-14-0699-t.
60. Dehestani B., Stratford N.R., le Roux C.W. Amylin as a future obesity treatment. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2021; 30 (4): 320–325. DOI: 10.7570/jomes21071.
61. Mathiesen D.S., Bagger J.I., Knop F.K. Long-acting amylin analogues for the management of obesity. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2022; 29 (2): 183–190. DOI: 10.1097/MED.0000000000000716.
62. Wagner U., Bredenbröcker D., Barth P.J. et al. Amylin immunoreactivity in the rat trachea and characterization of the interaction of amylin and somatostatin on airway mucus secretion. *Res. Exp. Med. (Berl.)*. 1995; 195 (5): 289–296. DOI: 10.1007/BF02576799.
63. Naveed B., Weiden M.D., Kwon S. et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 392–399. DOI: 10.1164/rccm.201109-1672OC.
64. Fu T., Wang L., Zeng Q. et al. Ghrelin ameliorates asthma by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Am. J. Med. Sci.* 2017; 354 (6): 617–625. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.08.022.
65. Santos M., Bastos P., Gonzaga S. et al. Ghrelin expression in human and rat fetal lungs and the effect of ghrelin administration in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res.* 2006; 59 (4, Pt 1): 531–537. DOI: 10.1203/01.pdr.0000202748.66359.a9.
66. Xu Z.S., Bao Z.Y., Wang Z.Y. et al. [The changes of ghrelin, growth hormone, growth hormone releasing hormone and their clinical significances in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012; 51 (7): 536–539. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943826/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943826/> (in Chinese).
67. Kizilirmak D., Bozkurt B., Karamanli H. Relationship between ghrelin and obestatin levels and ghrelin/obestatin ratio in patients with asthma. *Tuberk. Toraks.* 2020; 68 (1): 9–16. DOI: 10.5578/tt.68815.
68. Wang H., Yang T., Shen Y. et al. Ghrelin inhibits interleukin-6 production induced by cigarette smoke extract in the bronchial epithelial cell via NF- κ B pathway. *Inflammation.* 2016; 39 (1): 190–198. DOI: 10.1007/s10753-015-0238-6.
69. Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y. et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 705–706. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.11.007.

Поступила: 08.12.22

Принята к печати: 10.06.23

Received: December 08, 2022

Accepted for publication: June 10, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Худякова Алена Дмитриевна — к. м. н., заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; тел.: (383) 373-09-81; e-mail: alene.elene@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>)

Alena D. Khudiakova, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; tel.: (383) 373-09-81; e-mail: alene.elene@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>)

Рагино Юлия Игоревна — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: ragino@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>)

Yulia I. Ragino, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; tel.: (383) 264-25-16; e-mail: ragino@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>)

Участие авторов

Худякова А.Д. — значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовка статьи или ее доработка

Рагино Ю.И. — утверждение окончательного варианта статьи

Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Khudiakova A.D. — significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis and interpretation of the data obtained, preparation of the article or its revision

Ragino Yu.I. — approval of the final version of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.