

Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме

В.Н.Минеев, Т.М.Лалаева, А.А.Лебедева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Приводятся результаты анализа современного состояния проблемы возможного патогенетического значения при бронхиальной астме (БА) гормона грелина, связанного с энергетическим метаболизмом. Грелин участвует в развитии легких на эмбриональном этапе, оказывает модулирующее влияние на воспаление и иммунную систему. Его уровень достоверно снижен у больных БА, в особенности страдающих ожирением. В фазе обострения БА уровень грелина существенно снижен по сравнению с таковым в фазе ремиссии. Также имеется тенденция к снижению уровня грелина после физических упражнений при БА. Выявлена обратная ассоциация уровня грелина с выраженностью бронхиальной гиперреактивности, а это значит, что грелин может играть существенную роль как превентивный фактор в отношении бронхиальной гиперреактивности. Грелин прямым или косвенным способом ингибирует синтез иммуноглобулина Е, участвуя в патогенезе БА как связующее звено между ожирением и аллергией, при этом грелин является противовоспалительным цитокином, т. к. ингибирует экспрессию фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (IL)-6 и -1 β . Таким образом, роль грелиновой сигнализации в патогенезе БА на данный момент изучена не достаточно полно и представляет возможность исследователям найти новые подходы в применении данного гормона в лечении БА, в т. ч. ассоциированной с ожирением.

Ключевые слова: грелин, бронхиальная астма, возможные механизмы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-92-97

Ghrelin signaling pathway in bronchial asthma

V.N.Mineev, T.M.Lalaeva, A.Lebedeva

State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia

Summary

The aim of this article was to review a possible pathogenic role of ghrelin for bronchial asthma (BA). Ghrelin is a hormone participating in energy metabolism. Ghrelin takes part in embryonic lung growth and modulates inflammation and immunity. Ghrelin level is significantly decreased in patients with BA, especially in those with co-morbid obesity, and could decrease in BA patients after physical exercise. Ghrelin level is also significantly decreased during acute exacerbation of BA compared to stable BA. Ghrelin was shown to be inversely associated with bronchial hyperreactivity; therefore, ghrelin could play a protective role against bronchial hyperreactivity. Ghrelin inhibits synthesis of IgE directly or indirectly acting as a pathogenic link between obesity and allergy. Ghrelin inhibits expression of TNF- α , IL-6 and IL-1 β , therefore, it should be considered as anti-inflammatory cytokine. Ghrelin signaling pathway in BA was not studied completely. Further investigations could discover new approach to therapy of BA with this hormone including patients with BA and co-morbid obesity.

Key words: ghrelin, asthma, possible mechanisms.

Интерес пульмонологов, аллергологов, астмологов к проблеме сочетания бронхиальной астмы (БА) и избыточной массы тела и ожирения, в частности к адипокиновой сигнализации, определяется фактами, которые прямо указывают на вовлечение адипокинов в патогенез БА [1]. По результатам цикла исследований, касающихся выяснения роли ключевых адипокинов в патогенезе БА, получены важные данные о возможном включении в патогенез заболевания лептина, его растворимого рецептора [2], адипонектина [3], резистина [4], апелина [5, 6], транскрипционного фактора STAT3 [7], выявлено наличие адипокинов (лептина, его растворимого рецептора, резистина) в мокроте (в органе-мишени) больных БА [8, 9].

Установлена ассоциация уровней адипокинов с показателями как аллергического, так и бактериального воспаления, функциональными характеристиками внешнего дыхания, тяжестью и фазой заболевания.

Целью данного обзора является анализ современного состояния проблемы возможного патогенети-

ческого значения при БА еще одного гормона — грелина, связанного с энергетическим метаболизмом. Интерес к грелину обусловлен прежде всего теми важными фактами, которые свидетельствуют о тесной связи грелина с легкими, хотя этот гормон, как известно, в основном синтезируется и секретируется в кровь эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта (в основном Р / D₁-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка).

Первый важный факт — это участие грелина в развитии легких на эмбриональном этапе [10]. Грелин синтезируется т. н. легочными нейроэндокринными клетками (*pulmonary neuroendocrine cells*), которые осуществляют регуляцию созревания легких аутокринным / паракринным путем.

Лептин играет важную роль в нормальном развитии легких, выступая как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта [11]. Учитывая выдвинутую профессором С.С.Жихаревым еще в 1980-е годы гипотезу о дедифференцировке

(недодифференцировке) клеток-мишеней, лежащей в основе атопических реакций при БА, эти факты представляются весьма важными [12].

Также важно, что грелин реализует свои эффекты, связываясь со специфичными рецепторами GHS-R, относящимися к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белками, роль которых в патогенезе БА хорошо известна [13]. Привлекает внимание и модулирующее влияние грелина на воспаление и иммунную систему [14]. Следует учитывать также, что экспрессия грелина и его рецептора (*growth hormone secretagogue receptor* — GHS-R) показана как в легких плода, так и в легких детей и взрослых [15].

Имеется несколько толкований названия гормона на *ghrelin*, одно из которых расшифровывается следующим образом: G — *growth*, H — *hormone*, Rel — *releasing*, In — *induce*, т. е. «вызывающий выход гормона роста»; другое, более распространенное — от староангл. *ghre* — расти.

К настоящему времени имеется лишь несколько исследований, в которых оценен уровень грелина в плазме крови при БА. Так, в работе [16] показано, что у детей, больных БА, уровень грелина был снижен по сравнению с контрольной группой здоровых детей. При этом снижение было наиболее выражено у больных детей с ожирением по сравнению с больными детьми без такового. Обращает внимание, что больные дети не получали никакой противовоспалительной терапии и были обследованы в фазе ремиссии заболевания.

Представляет определенный интерес работа [17], в которой изучались корреляционные зависимости уровней грелина и иммуноглобулина (Ig) E у больных БА детей в фазе ремиссии заболевания. Выявлено, что уровни IgE обратно коррелировали с уровнем грелина в плазме крови у больных детей с ожирением, что указывает на то, что грелин прямым или косвенным способом ингибирует синтез IgE, участвуя в патогенезе БА как связующее звено между ожирением и аллергией. При этом в качестве еще одного связующего звена рассматривается лептин, уровень которого прямо коррелирует с уровнем IgE [17].

Следует отметить, что в некоторых исследованиях не удалось выявить различий в уровне грелина в плазме крови между группами больных БА детей и контрольной группой здоровых детей [18]. При этом различий в уровнях лептина и кальпротектина не выявлено.

Хотя отсутствие указанных различий связывается с небольшим числом ($n = 23$) обследованных детей с БА, думается, что причина также и в том, что диагноз БА был выставлен лишь с помощью опросника [18].

К настоящему времени в доступной литературе можно найти лишь 5 исследований, посвященных изучению грелина при БА у взрослых больных. Так, в работе [19] у больных БА женщин определено содержание грелина в сыворотке крови в фазе ремиссии и в фазе обострения заболевания. Выявлено, что в фазе обострения БА уровень грелина был существенно снижен по сравнению с таковым в фазе ре-

миссии. При этом уровень гормона в фазе ремиссии заболевания был ниже, чем в контрольной группе практически здоровых лиц [19]. Сделан вывод о том, что грелин может иметь существенное значение в патогенезе БА вне зависимости от наличия ожирения.

В исследовании [20] оценивалось изменение уровня грелина в сыворотке крови у взрослых мужчин, страдающих БА легкого и умеренно тяжелого течения в фазе ремиссии, в ответ на физические нагрузки. Показано, что при проведении 15-минутного стандартизированного теста с использованием велоэргометра не выявлено существенных изменений в уровне грелина до ($65,3 \pm 9,9$ пг / мл) и после теста ($n = 14$; $62,8 \pm 3,2$ пг / мл; $p = 0,428$). К сожалению, сравнительных данных об уровне гормона в группе практически здоровых лиц не приводится, однако с учетом известного диапазона нормальных значений уровня грелина в сыворотке крови $70,7 \pm 4,06$ пг / мл можно сделать вывод о некотором снижении уровня этого гормона при БА. Хотя подобный вывод носит спекулятивный характер, интересна сама по себе тенденция к снижению уровня грелина после физических упражнений при БА, выявленная в данной работе, с точки зрения патогенеза хорошо известного варианта БА, связанного с физической нагрузкой. Несомненно, что исследования уровня грелина после физической нагрузки у больных БА может представлять интерес как еще один подход к выяснению механизмов развития данного и других вариантов БА.

В недавней работе [21] при обследовании больных БА взрослых мужчин с легким и среднетяжелым течением заболевания выявлена корреляционная зависимость между уровнем грелина в плазме крови и IgE, что соответствует аналогичным данным, полученным у детей [17].

При обследовании молодых мужчин (студентов), у которых диагноз БА был выставлен на основе опросника, выявлено снижение уровня грелина [22], при этом заболевание было в фазе ремиссии, больные не получали никакого лечения.

Особый интерес представляет исследование [23], в котором изучался уровень грелина в сыворотке крови и его связь с выраженностью бронхиальной гиперреактивности в 3 группах больных БА, разделенных на основе провокационного теста с метахолином (PC₂₀): с выраженной (PC₂₀ < 2 мг / мл), умеренной ($2 \leq PC_{20} < 8$ мг / мл) и нормальной (PC₂₀ ≥ 8 мг / мл) реакцией. Между этими группами выявлены существенные различия по уровню грелина ($p = 0,036$). Сывороточный уровень грелина был наиболее низким в 1-й группе и наиболее высоким — у больных 3-й группы. Сделан вывод [23] об обратной ассоциации уровня грелина с выраженностью бронхиальной гиперреактивности, а также о том, что грелин может играть существенную роль как превентивный фактор в отношении бронхиальной гиперреактивности.

Необходимо упомянуть, что вполне ожидаемым было повышение уровня грелина, выявленное при

хронической болезни легких (ХОБЛ), сопровождающейся снижением массы тела [24]. Выявлена прямая корреляционная зависимость плазменного уровня грелина и уровнями таких катаболических факторов, как фактор некроза опухоли (TNF)- α и норадреналин [24].

В работе [24] подобное повышение уровня грелина при ХОБЛ является компенсаторным механизмом, включающим активацию анаболических процессов. Стоит также отметить, что уровень грелина в плазме существенно не отличался в группах больных ХОБЛ, получавших или не получавших глюкокортикостероидную терапию.

Что касается участия грелина в иммунологических реакциях, то к настоящему времени накопились сведения, свидетельствующие о его разностороннем иммуномодулирующем влиянии, механизмы которого предстоит изучить при БА. Так, грелин, как и лептин, антагонистически взаимодействуют друг с другом в отношении продуцирования моноцитами и Т-лимфоцитами таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , интерлейкины (IL)-6 и -1 β [25]. При этом грелин ингибирует экспрессию этих провоспалительных цитокинов.

В работе [25] получены весьма важные данные, касающиеся грелина и его представительства в мононуклеарных клетках. Во-первых, как на моноцитах, так и на Т-лимфоцитах выявлены рецепторы к грелину — GHS-R. Во-вторых, что является чрезвычайно интересным, вопреки известному положению, что грелин синтезируется исключительно в желудке и затем поступает в системный кровоток, показано, что грелин также, в частности, синтезируется Т-лимфоцитами [25]. Авторы [25], обнаружив рецепторы к грелину на Т-лимфоцитах и возможность ими синтеза грелина, усматривают в этом, в частности, механизм аутокринной и паракринной модуляции активности Т-лимфоцитов и моноцитов в локальном микроокружении, в частности, на продукцию цитокинов воспаления IL-1 β , IL-6 и TNF- α .

Экспрессия грелина, его рецептора GHS-R выявлена также и на таких иммунокомпетентных клет-

ках, как В-лимфоциты и нейтрофилы [26], что, несомненно, указывает на широкое участие грелина в модуляции иммунного ответа.

В исследовании [27] показано, что грелин (его ацилированная форма) повышает активность транскрипционного фактора NF κ B в В-лимфоцитах человека на 50 %, что, как известно, способствует экспрессии рецепторов, индуцирующих апоптоз [28].

Чрезвычайно важное место занимает участие грелина в апоптотическом процессе. При БА апоптоз клеток-мишеней играет существенную роль в патогенезе различных вариантов БА [29, 30]. Что касается грелина, то в литературе имеются данные об апоптотическом влиянии этого гормона на клетки разных типов. Так, представляет большой интерес работа [31], в которой исследована регуляция грелином и лептином апоптоза лимфоцитов человека при беременности.

Установлено [31], что грелин в концентрации, характерной для I–II триместра беременности, увеличивает процент лимфоцитов, находящихся в поздней стадии апоптоза (AnV⁺ / PI⁺). Подобное влияние грелина на апоптоз характерно только для беременности. При этом интересно, что при беременности грелин и лептин проявляют реципрокные регуляторные эффекты на апоптоз лимфоцитов [31].

В ряде исследований показан антиапоптотический эффект грелина в отношении самых различных типов клеток [32]: кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток [33], клеток поджелудочной железы, остеобластов [34]. В частности, грелин оказывает нейропротективный эффект в эксперименте на животных при моделировании повреждения ишемия / реперфузия коры головного мозга крыс. При введении в этой ситуации грелина в системный кровоток значительно снижается выраженность нейронального апоптоза [35]. При этом следует упомянуть работу [36], касающуюся исследования антиапоптотического влияния грелина, молекулярных механизмов этого влияния (в частности, баланса белков семейства Bcl-2 и активности каспазы-3) на альвеолярные макрофаги крыс при моделировании острого респираторного дистресс-синдрома, индуцированного сепсисом.

Биологические эффекты грелина рассмотрены с позиций эндокринолога в обзоре [37], в котором анализируются особенности секреции грелина при ожирении, аденомах гипофиза, гипоталамо-гипофизарной недостаточности и других состояниях. Отмечается, что грелин способствует активации эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота. Кроме этого, известно, что грелин вызывает гипергликемию и относится к диабетогенным гормонам [37].

Уместно в этом отношении вспомнить ранее высказанное представление об аллергическом варианте БА как «антидиабете» с учетом альтернативности множества мембранорецепторных характеристик БА и сахарного диабета [13]. Основные возможные пути участия грелинергической сигнальной системы в патогенезе БА представлены на рисунке.



Рисунок. Основные возможные пути участия грелинергической сигнальной системы в патогенезе БА
Figure. Main possible ghrelin signaling system pathways in pathogenesis of bronchial asthma

Заключение

Роль грелиновой сигнализации в патогенезе БА практически не изучена и ее предстоит изучить с точки зрения особенностей сигнальных каскадов как на системном (уровни гормона ацилированной и неацилированной форм), органном (регуляция гиперреактивности бронхов) и клеточном и субклеточном (сопряжение грелина с рецепторами, элементы сигнальной трансдукции внутрь клетки, транскрипционные факторы, полиморфизмы генов, кодирующих различные молекулярные звенья системы трансдукции грелинового сигнала и т. п.) уровнях.

При планировании исследований целесообразно учитывать также взаимодействие целой микросети других гормонов, цитокинов, связанных с регуляцией энергетического метаболизма и обладающих иммуномодулирующими свойствами (лептин, адипонектин, апелин, резистин, TNF- α и т. п.). Эта задача так же сложна, как и первая.

И наконец, многообразие известных метаболических функций грелина будет требовать крайней осторожности в разработке лечебных подходов (что по понятным причинам является конечной целью изучения данной проблемы), направленных на блокаду или стимуляцию действия этого пока малоизученного при БА гормона.

Конфликт интересов отсутствует.
There is no conflict of interest.

Литература

- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клиническая медицина*. 2012; 4: 4–10.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер. 11. 2013; 1: 34–44.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Адипонектин в мокроте при бронхиальной астме. В кн.: Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине». Волгоград; 2014: 106–111.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Клинико-патогенетическое значение резистина при бронхиальной астме с ожирением. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова*. 2013; 20 (1): 31–35.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы. *Пульмонология*. 2013; 2: 101–104.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Апелин-12 плазмы крови при бронхиальной астме. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (5): 631–636.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Экспрессия транскрипционного фактора pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови и его модуляция лептином при бронхиальной астме. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (6): 551–558.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме. *Ученые записки СПбГМУ*. 2014; 21 (3): 34–40.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Лептин в мокроте у больных бронхиальной астмой. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер. 11. 2014; 3: 50–55.
- 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): 531–537.
- Torday J.S., Sun H., Wang L. et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2002; 282: L405–L410.
- Жихарев С.С., Минеев В.Н., Яблонская В.Н. и др. Атопическая бронхиальная астма как патология мембрано-рецепторного комплекса. *Вестник АМН СССР*. 1989; 2: 9–14.
- Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2005; 3: 68–85.
- Baatar D., Patel K., Taub D.D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol. Cell Endocrinol*. 2011; 340 (1): 44–58.
- Volante M., Fulcheri E., Allma E. et al. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J. Histochem. Cytochem*. 2002; 50: 1013–1021.
- Yuksel H., Sogut A., Yilmaz O. et al. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2012; 4 (2): 98–103.
- Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y. et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117: 705–706.
- Cobanoglu N., Galip N., Dalkan C. et al. Leptin, ghrelin and calprotectin: inflammatory markers in childhood asthma? *Multidiscip. Respir. Med*. 2013; 8 (1): 62.
- Tsaroucha A., Daniil Z., Malli F. et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J. Asthma*. 2013; 50 (2): 188–197.
- Javad A., Mohamadhosein G., Behnam M., Zohreh M. Serum ghrelin in response to acute exercise in adult men with mild to moderate asthma. *Int. J. Biosci*. 2014; 4 (4): 139–143.
- Khoran H., Najafi G. Relationship between plasma ghrelin and immunoglobulin E as allergic predictor in asthma patients. *Eur. J. Exp. Bio*. 2014; 4 (3): 500–504.
- Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than high-molecular-weight adiponectin. *Endocr. J*. 2013; 60 (1): 119–125.
- Lee J.H., Lee B.H., Kim S.-H. Serum ghrelin level is associated with severity of bronchial hyperresponsiveness. *Korean. J. Asthma Allergy Clin. Immunol*. 2009; 29 (1): 46–52.
- Itoh T., Nagaya N., Yoshikawa M. et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170: 879–882.
- Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. *J. Clin. Invest*. 2004; 114: 57–66.
- Hattori N., Saito T., Yagyu T. et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human

- T-cells, B-cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4284–4291.
27. Sung E.Z., Da Silva N.F., Goodyear S.J. et al. Ghrelin promotes nuclear factor kappa-B activation in a human B-lymphocyte cell line. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (8): 4833–4838.
 28. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 29. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И., Рыбакова М.Г. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб: Издательство «ВВМ»; 2014.
 30. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нестерович И.И. и др. Нарушения апоптоза лимфоцитов периферической крови при различных вариантах бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2008; 3: 43–59.
 31. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Регуляция лептином и грелином экспрессии мембранных молекул и апоптоза лимфоцитов человека при беременности. *Проблемы эндокринологии.* 2010; 3: 26–30.
 32. Taub D.D., Murphy W.J., Longo D.L. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone- and ghrelin-mediated signaling pathways. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 408–424.
 33. Li W.G., Gavrilu D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation.* 2004; 109 (18): 2221–2226.
 34. Liang Q.H., Liu Y., Wu S.S. et al. Ghrelin inhibits the apoptosis of MC3T3-E1 cells through ERK and AKT signaling pathway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 272 (3): 591–597.
 35. Xu G., Li Y., An W., Zhang W. Ghrelin and cell differentiation. *Acta. Biochim. Biophys. Sin.* 2008; 40 (10): 841–847.
 36. Li B., Zeng M., He W. et al. Ghrelin protects alveolar macrophages against lipopolysaccharide-induced apoptosis through growth hormone secretagogue receptor 1a-dependent c-Jun N-terminal kinase and Wnt/ β -catenin signaling and suppresses lung inflammation. *Endocrinology.* 2015; 1 (1): 203–217.
 37. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Грелин и его роль в норме и патологии. *Терапевтический архив.* 2013; 4: 98–101.
 - clears and its leptin-induced modulation in bronchial asthma. *Medicinska immunologija.* 2014; 16 (6): 551–558 (in Russian).
 8. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Sputum as a source of adipokines in bronchial asthma. *Scientific notes of PSPbGMU.* 2014; 21 (3): 34–40 (in Russian).
 9. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Leptin in sputum of patients with bronchial asthma. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* Ser. 11. 2014; 3: 50–55 (in Russian).
 10. 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): 531–537.
 11. Torday J.S., Sun H., Wang L. et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 282: L405–L410.
 12. Zhiharev S.S., Mineev V.N., Jablonskaja V.N. et al. Atopic bronchial asthma as pathology of membranes and receptors. *Vestnik AMN SSSR.* 1989; 2: 9–14 (in Russian).
 13. Mineev V.N. Conception of bronchial asthma as pathology of membranes and receptors. *Immunopatologija, allergologija, infekciologija.* 2005; 3: 68–85 (in Russian).
 14. Baatar D., Patel K., Taub D.D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol. Cell Endocrinol.* 2011; 340 (1): 44–58.
 15. Volante M., Fulcheri E., Allma E. et al. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J. Histochem. Cytochem.* 2002; 50: 1013–1021.
 16. Yuksel H., Sogut A., Yilmaz O. et al. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4 (2): 98–103.
 17. Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y. et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 705–706.
 18. Cobanoglu N., Galip N., Dalkan C. et al. Leptin, ghrelin and calprotectin: inflammatory markers in childhood asthma? *Multidiscip. Respir. Med.* 2013; 8 (1): 62.
 19. Tsaroucha A., Daniil Z., Malli F. et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J. Asthma.* 2013; 50 (2): 188–197.
 20. Javad A., Mohamadhosein G., Behnam M., Zohreh M. Serum ghrelin in response to acute exercise in adult men with mild to moderate asthma. *Int. J. Biosci.* 2014; 4 (4): 139–143.
 21. Khoran H., Najafi G. Relationship between plasma ghrelin and immunoglobulin E as allergic predictor in asthma patients. *Eur. J. Exp. Bio.* 2014; 4 (3): 500–504.
 22. Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than high-molecular-weight adiponectin. *Endocr. J.* 2013; 60 (1): 119–125.
 23. Lee J.H., Lee B.H., Kim S.-H. Serum ghrelin level is associated with severity of bronchial hyperresponsiveness. *Korean. J. Asthma Allergy Clin. Immunol.* 2009; 29 (1): 46–52.
 24. Itoh T., Nagaya N., Yoshikawa M. et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 879–882.
 25. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 57–66.

Поступила 16.02.15

УДК 616.248-07:616-008.83-092

References

1. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Trofimov V.I. Bronchial asthma and obesity: common mechanisms. *Klinicheskaja medicina.* 2012; 4: 4–10 (in Russian).
2. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S. Leptin signaling pathways in bronchial asthma. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* Ser. 11. 2013; 1: 34–44 (in Russian).
3. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Adiponektin in sputum of patients with bronchial asthma. In: Collected scientific papers of the International Scientific and practical Conference “Actual problems of medicine”. Volgograd; 2014: 106–111 (in Russian).
4. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Clinical and pathogenic importance of resistin in patients with bronchial asthma and obesity. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P.Pavlova.* 2013; 20 (1): 31–35.
5. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuz'mina A.A. A possible role of apelinergic system for pathogenesis of respiratory diseases. *Pul'monologija.* 2013; 2: 101–104 (in Russian).
6. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuz'mina A.A. Blood apelin-12 in bronchial asthma. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2014; 95 (5): 631–636 (in Russian).
7. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. rSTAT3 transcriptional factor expression in blood mononu-

26. Hattori N., Saito T., Yagyu T. et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4284–4291.
27. Sung E.Z., Da Silva N.F., Goodyear S.J. et al. Ghrelin promotes nuclear factor kappa-B activation in a human B-lymphocyte cell line. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (8): 4833–4838.
28. Haitov R.M. Immunology. A study book. Moscow: GJeOTAR-Media; 2013 (in Russian).
29. Mineev V.N., Nesterovich I.I., Trofimov V.I., Rybakova M.G. Apoptosis of target cells in bronchial asthma. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo «VVM»; 2014 (in Russian).
30. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nesterovich I.I. et al. Blood lymphocyte apoptosis disorders in different phenotypes of bronchial asthma. *Terapevticheskij arhiv.* 2008; 3: 43–59 (in Russian).
31. Orlova E.G., Shirshov S.V. Regulation of membrane molecule expression and lymphocyte apoptosis by leptin and ghrelin in pregnancy. *Problemy jendokrinologii.* 2010; 3: 26–30 (in Russian).
32. Taub D.D., Murphy W.J., Longo D.L. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone- and ghrelin-mediated signaling pathways. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 408–424.
33. Li W.G., Gavrila D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation.* 2004; 109 (18): 2221–2226.
34. Liang Q.H., Liu Y., Wu S.S. et al. Ghrelin inhibits the apoptosis of MC3T3-E1 cells through ERK and AKT signaling pathway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 272 (3): 591–597.
35. Xu G., Li Y., An W., Zhang W. Ghrelin and cell differentiation Acta. *Biochim. Biophys. Sin.* 2008; 40 (10): 841–847.
36. Li B., Zeng M., He W. et al. Ghrelin protects alveolar macrophages against lipopolysaccharide-induced apoptosis through growth hormone secretagogue receptor 1a-dependent c-Jun N-terminal kinase and Wnt/ β -catenin signaling and suppresses lung inflammation. *Endocrinology.* 2015; 1 (1): 203–217.
37. Tereshchenko I.V., Kajushev P.E. Ghrelin and its role in health and disease. *Terapevticheskij arhiv.* 2013; 4: 98–101 (in Russian).

Received February 16, 2015

UDC 616.248-07:616-008.83-092

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnminee@mail.ru

Лалаева Татьяна Михайловна – к. м. н., очный докторант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 234-24-75; e-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Лебедева Александра Александровна – студентка VI курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (921) 338-23-08; e-mail: aftotrof@gmail.com

Author information

Mineev Valerij Nikolaevich, MD, Professor at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnminee@mail.ru

Lalaeva Tat'jana Mihajlovna, PhD, Doctoral candidate at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-24-75; e-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Lebedeva Aleksandra Aleksandrovna, the 6th year student of Medical Faculty, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 338-23-08; e-mail: aftotrof@gmail.com