

Л.Н.Приступа, А.А.Фадеева

Механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения

Медицинский институт Сумского государственного университета, кафедра внутренней медицины последипломного образования с курсом преподавательской деятельности:
40007, Украина, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2

L.N.Pristupa, A.A.Fadeeva

Relationships of asthma and obesity

Key words: bronchial asthma, obesity, leptin, cytokines.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, лептин, цитокины

В медицинской практике особенно трудной проблемой являются синтропии заболеваний, а именно такие полипатии, когда болезни взаимосвязаны, имеют совместные или близкие этиологические или / и патогенетические факторы. Актуальными и малоизученными являются интерферирующие синтропии, при которых заболевание, возникшее на фоне предыдущего, утяжеляет его течение. Примером является ассоциация бронхиальной астмы (БА) и ожирения, которое стало новой неинфекционной эпидемией нашего времени.

Эпидемиологические данные. По данным Всемирной организации здравоохранения 2006 г., более 1 млрд взрослых во всем мире имеют избыточную массу тела, 400 млн из них — ожирение. По данным разных авторов, от 36,7 до 44 % больных БА имеют ожирение [1, 2]. Частота избыточной массы тела и ожирения в 2 раза выше у пациентов с БА в сравнении с общей популяцией [3].

Большое количество эпидемиологических проспективных исследований подтвердило повышение риска возникновения БА у людей с ожирением [3–6]. В 2 проспективных исследованиях — *E.S.Ford et al.* [4] и *W.Nystad et al.* [5] — выявлена положительная связь между повышением индекса массы тела (ИМТ) и частоты БА у лиц разного пола. ИМТ прямо коррелировал с количеством дневных и ночных симптомов БА в течение суток и соответственно с использованием короткодействующих β_2 -агонистов [7]. В 2007 г. в США было проведено Национальное исследование, в котором установлена зависимость течения БА от ИМТ, а также снижение ответа на стандартную терапию у пациентов с БА и ожирением по сравнению с больными БА с нормальной массой тела (НМТ). Некоторые исследования подтвердили прямую связь между ИМТ и атопией, а именно с положительными кожными тестами к общепринятым аэроаллергенам и повышенным IgE [8, 9].

Механизмы влияния ожирения на возникновение и течение БА

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из факторов инициации приступов БА за счет стимуляции вагусных рецепторов дис-

тальной части пищевода патологическим рефлюксом интрагастрального содержимого [3]. Установлено, что среди людей с ожирением повышена частота ГЭРБ, причем выявлена прямая сильная связь между ИМТ и частотой рефлюкса, а снижение массы тела положительно влияет на течение БА за счет уменьшения частоты и выраженности симптомов рефлюкса [10].

Влияние ожирения на функцию внешнего дыхания (ФВД). По данным литературы, влияние избыточной массы тела на ФВД заключается в уменьшении диаметра периферических дыхательных путей, что способствует гиперреактивности бронхов, редукции легочных объемов (объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ) [6, 11]. Так, средние значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ значительно снижены у больных БА с сопутствующим ожирением, но индекс Тиффно, пиковая скорость выдоха (ПСВ), средняя объемная скорость на уровне 25–75 % ФЖЕЛ не отличается от таковых у пациентов с БА и НМТ [11], хотя, по результатам исследования *K.G.Tantisira et al.*, повышение ИМТ на 5 единиц сопровождается снижением индекса Тиффно на 1 % [12].

Выявлен повышенный риск возникновения бронхиальной гиперреактивности у лиц с ИМТ > 30 кг / м². Кроме того, отложение жира на грудной клетке уменьшает экскурсию диафрагмы и грудной клетки [13, 14].

Установлено, что под влиянием лечения избыточной массы тела происходило увеличение ОФВ₁, ФЖЕЛ, резервного объема выдоха, средней утренней ПСВ и функции дыхательных мышц, уменьшение суточной вариабельности ПСВ [1, 13]. *S.D.Aaron et al.* установили, что при снижении массы тела на каждые 10 % ОФВ₁ повышается на 73 мл, а ФЖЕЛ — на 92 мл [15].

Роль жировой ткани в поддержании хронического воспаления дыхательных путей у пациентов с БА. Хроническое воспаление дыхательных путей при БА сопровождается инфильтрацией стенки бронхов Th2-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками, макрофагами / моноцитами, иногда нейтрофилами, которые освобождают в большом количестве как провоспалительные (гистамин, лейкотриены,

простагландины, интерлейкины (IL-1, IL-2, IL-6), фактор некроза опухоли (TNF- α), макрофагальный колониестимулирующий фактор), так и противовоспалительные медиаторы (IL-4, IL-10), создавая определенный дисбаланс и поддерживая воспалительный процесс без возможности его преодоления усилиями собственного организма. Миграция провоспалительных клеток из сосудистого русла в межклеточное пространство происходит благодаря хемотаксическим факторам, молекулам адгезии. Индукция синтеза молекул адгезии, цитокинов, острофазовых протеинов, факторов роста, экспрессии циклооксигеназы и индуцибельной NO-синтазы опосредуется активацией факторов транскрипции, особенно нуклеарного фактора каппа- β [16-18].

Установлено, что при ожирении и его констелляции с БА наблюдаются подобные изолированной БА, но более выраженные изменения: супрессия субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4CD45RO⁺, CD4⁺CD25⁺, CD8⁺), снижение спонтанного апоптоза лимфоцитов периферической крови, натуральных киллеров (НК), активация гуморального иммунитета за счет увеличения количества В-лимфоцитов (CD22⁺), иммуноглобулинов (IgE, IgA, IgG), фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов [1, 11, 19, 20]. Высокий уровень экспрессии CD22⁺ у пациентов с БА и ожирением при сниженной экспрессии CD3⁺ отображает преобладание В-лимфоцитов над Т-лимфоцитами у данного контингента больных и указывает на важность и выраженность у них IgE-зависимых реакций [11]. По данным *V.J. Vieira et al.*, уровень специфического IgE в 3 раза выше у женщин с ожирением, чем с НМТ [21].

Таким образом, ожирение усугубляет Т-клеточное иммунодепрессивное состояние при БА, тогда как снижение массы тела пациентов с ожирением и его ассоциацией с БА приводит к ликвидации Т-клеточной дисфункции [19], снижению уровня общего IgE [22].

В результате проведенных исследований ожирение рассматривается как внутренний фактор, влияющий на развитие и проявления БА (GINA 2006), но механизмы отягощающего влияния ожирения в аспекте биологической роли жировой ткани на течение БА до конца не изучены.

Известно, что адипоциты и макрофаги жировой ткани продуцируют лептин, провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α), хемоаттрактантный протеин моноцитов, острофазовые протеины, простагландины, которые приводят к системному хроническому воспалению низкой интенсивности [23-25]. Количество макрофагов жировой ткани прямо коррелирует с количеством и размерами адипоцитов [26], сильная прямая корреляционная связь выявлена между ИМТ и уровнем лептина, острофазовых протеинов, растворимых рецепторов TNF- α [23].

TNF- α является сильным индуктором воспаления при БА, определяет тяжесть бронхиальной гиперреактивности, имеет противовирусные свойства, стимулирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов [16, 17, 24].

TNF- α способен индуцировать не только собственный синтез, но и продукцию лептина, IL-6, IL-1, IL-2 и его рецепторов, IL-3, IL-8, IL-10, С-реактивного белка (СРБ) и других острофазовых реактантов [16, 27], продукцию адгезивных молекул Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1 [17, 19] в полиморфноядерных лейкоцитах и эозинофилах, что увеличивает их адгезию к сосудистой стенке и миграцию в ткани при воспалении. У больных БА установлено повышенное содержание TNF- α в биоптатах и бронхоальвеолярной лаважной жидкости по сравнению со здоровыми [28]. У лиц с ожирением выявлена гиперпродукция TNF- α , его растворимых рецепторов I и II типов и их корреляция с ИМТ и массой жировой ткани [19].

У больных БА в сочетании с ожирением установлено повышенное содержание IL-6 в сыворотке крови [1], что может стимулировать образование большинства острофазовых белков в печени, в т. ч. СРБ и фибриногена, локально влиять на фиброгенез и ремоделирование дыхательных путей [25], усиливать дифференцировку В-клеток и продукцию ими антител, активировать пролиферацию Т-лимфоцитов за счет индукции экспрессии рецепторов IL-2 (CD25⁺) и увеличения синтеза IL-2 [16].

Роль лептина в аллергическом воспалении. Лептин — это протеин, кодируемый *ob*-геном, секретируется белой жировой тканью, участвует в регуляции аппетита, является центральным медиатором воспаления при ожирении [6, 29]. Лептин обладает плеiotропным влиянием на ангиогенез, гематопоез, липидный и углеводный метаболизм, репродуктивную, кардиоваскулярную и иммунную системы [29], а его концентрация прямо коррелирует с ИМТ [7, 30, 31], общей массой жира в организме [21].

Уровень лептина регулируется различными веществами: гормонами, свободными жирными кислотами, провоспалительными цитокинами [29]. Системные глюкокортикостероиды повышают циркулирующий уровень лептина, тогда как ингаляционные не влияют на содержание последнего [30, 32]. Макрофаги жировой ткани секретируют TNF- α , IL-1 α , IL-6, которые индуцируют освобождение лептина и провоспалительных цитокинов (TNF- α) с адипоцитов [26, 27].

Рецепторы лептина идентифицированы в различных тканях и органах: в гипоталамусе, почках, легких, поджелудочной железе, сердце, гонадах, печени, селезенке [29], а также на Т- и В-лимфоцитах, НК, моноцитах, эозинофилах, макрофагах [33,34], полиморфнонуклеарных нейтрофилах [35], тучных клетках [36].

Согласно данным *H.Zarkesh-Esfahani et al.*, процентное соотношение клеток крови, экспрессирующих лептиновые рецепторы, следующее: 25 $\pm$ 5 % моноцитов, 12 $\pm$ 4 % нейтрофилов, 5 $\pm$ 1 % В-лимфоцитов [33]. Это свидетельствует о непосредственном влиянии лептина на иммунную систему.

Подтверждением роли лептина в патогенезе аллергических заболеваний являются экспериментальные исследования относительно его способности активировать и поддерживать воспаление в бронхах.

Показано, что экзогенный лептин регулирует аллергическую реакцию дыхательных путей экспериментальных животных, повышая выраженность озон-индуцированного воспаления, гиперреактивность дыхательных путей и сывороточный IgE [37], модулируя уровень воспалительного протеина макрофагов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Это подтверждает влияние лептина на развитие БА у лиц с ожирением [38].

Регуляция лептином провоспалительного ответа происходит благодаря модуляции пролиферации и активации периферических Т-лимфоцитов [34], моноцит-макрофагальной функции, защите Т-лимфоцитов от апоптоза [39].

Согласно исследованиям *L.G.Hersoug*, увеличение частоты БА, атопии вызвано сниженной иммунотолерантностью к антигену вследствие иммунных изменений, индуцированных адипокинами (лептином, адипонектином) и цитокинами. Увеличение циркулирующего уровня IL-6, лептина и TNF- α на фоне ожирения снижает активность и пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов (Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺) — продуцентов противовоспалительного IL-10 [40–42].

Рядом исследований показано повышение продукции IL- β , IL-6 и TNF- α [37, 43], экспрессии маркеров активации CD25⁺, CD71⁺, CD69⁺ на CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитах [34] и молекул адгезии на эндотелиальных клетках [39] под действием лептина. Так как лептин может индуцировать Т-иммунный ответ, его продукцию цитокинов *in vivo* и *in vitro* можно считать посредником между жировой тканью и воспалительным процессом.

Для подтверждения роли лептина как регулятора воспалительного иммунного ответа изолированные макрофаги от *ob/ob* мышей (с генетическим дефицитом лептина) культивировали в присутствии липополисахарида и лептина и доказали увеличение продукции IL-6 и TNF- α по сравнению с действием лишь липополисахарида. Таким образом, экзогенный лептин повышает фагоцитарную активность макрофагов и продукцию провоспалительных цитокинов [39]. Подобные исследования проведены *H.Zarkesh-Esfahani et al.* с моноцитами [33], *B.Mattioli et al.* с культурами зрелых и незрелых тучных клеток крови [36] и *M.Lappas et al.* с подкожными адипоцитами здоровых волонтеров [44]. Лептин в дозе 50–1 000 нг / мл индуцировал продукцию IL-6, IL-1 β , IL-12, TNF- α , хемокинов и поляризацию актиновых филаментов тучных клеток, способствуя их миграции, адгезии и межклеточным контактам.

Для оценки факта опосредованности эффектов лептина через лептиновые рецепторы проведено исследование по влиянию рекомбинантного лептина на макрофаги *db/db* мышей (с недостаточностью лептиновых рецепторов), что продемонстрировало ослабление фагоцитоза и снижение цитокиновой экспрессии макрофагами у животных с генетически детерминированным ожирением [45].

Стимуляция лептином (100 нг / мл) адипоцитов человека приводила к гиперсекреции простагландинов E2, F2 α , которые вызывают гиперсекрецию сли-

зи и бронхоконстрикцию соответственно. Кроме того, простагландин F2 α дозозависимо снижает резистентность сосудов стенки бронхов, увеличивает полнокровие сосудов и проницаемость их стенки [44].

C.K.Wong et al. [46] исследовали патогенез аллергического воспаления, а именно механизмы активации эозинофилов здоровых волонтеров лептином, а также внутриклеточные сигнальные механизмы, при активации которых происходит экспрессия молекул адгезии. Доказано, что лептин стимулирует хемотаксическую миграцию эозинофилов, дозозависимо селективно индуцирует освобождение из них воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, хемокинов (IL-8, ротового онкогена- α , хемоаттрактантного протеина моноцитов-1), значительно повышает экспрессию на поверхности эозинофилов молекул адгезии ICAM-1 и CD18, но супрессирует ICAM-3 и L-селектин. Лептин-опосредованная индукция молекул адгезии, освобождение цитокинов и хемокинов, хемотаксис дифференцированно регулируются активацией серин-треониновых киназ (миоген-активированной протеинкиназы-р38, ядерного фактора- $\kappa\beta$) путем их фосфорилирования [46]. Таким образом, лептин — фактор выживания эозинофилов, т. к. он индуцирует эозинофилию, способствует накоплению эозинофилов в местах воспаления, в т. ч. в легких и дыхательных путях.

P.Mancuso et al. в экспериментальных исследованиях показали механизм модуляции лептином синтеза лейкотриенов макрофагами. Обработка лептином альвеолярных макрофагов привела к освобождению арахидоновой кислоты из макрофагов за счет повышения активности фосфолипазы A2, повышения синтеза лейкотриена (ЛТ) В4, простагландина E2, в меньшей степени — цистеиновых ЛТ C4D4E4, подтверждая влияние лептина на проксимальный путь синтеза эйкозаноидов, общий для 5-липоксигеназного и циклооксигеназного путей [47]. Как известно, действие цистеиновых ЛТ происходит за счет стимуляции специфических рецепторов I и II типов (цисЛТ1 и цисЛТ2), что приводит к сокращению гладкомышечных волокон бронхов и сосудов, усилению плазматической эксудации прямым действием на эндотелиоциты. Цистеиновые ЛТ также вызывают секрецию слизи, способствуют хемотаксису эозинофилов, участвуют в структурной перестройке стенки дыхательных путей за счет увеличения количества бокаловидных клеток и сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток, освобождения коллагена миофибробластами с дальнейшим его субэпителиальным накоплением (фиброзом) [48, 49]. При ремоделировании митогенез гладких мышц индуцируется факторами роста через активацию рецепторов к ЛТ [18]. ЛТ активируют моноциты, дендритные клетки, эозинофилы, способствуя их хемотаксису, адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов и продукцию IL-1 моноцитами [49, 50]. ЛТ В4 синтезируется преимущественно нейтрофилами, обуславливает активацию и хемотаксис лейкоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелию и освобождение ими протеаз и супероксидных молекул [49]. Уровень ЛТ

В4 повышается незначительно при всех степенях тяжести БА, колебания его концентрации в плазме крови статистически незначимы по сравнению со здоровыми, тогда как уровень цистеиниловых ЛТ значительно превышает нормативные показатели и зависит от тяжести БА [51]. Исследование регулирующей роли ЛТ в синтезе воспалительных цитокинов показало, что при их отсутствии повышается продукция IL-10 и IL-4 с сопутствующим снижением освобождения TNF- α , IL-12, γ -интерферона иммунокомпетентными клетками [52].

Эффекторные клетки (эозинофилы, макрофаги, тучные клетки) синтезируют кроме цитозольной и секреторную фосфолипазу A2, которая также гидролизует арахидоновую кислоту для дальнейшего синтеза ЛТ, простагландинов, факторов активации тромбоцитов. Из исследований *N.L.Misso et al.* известно, что активность секреторной фосфолипазы A2 выше у больных БА с ожирением и прямо ассоциирована с ИМТ [53].

Некоторые цитокины, а также лептин в количестве 50–500 нг / мл стимулируют хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления и освобождение ими кислородных радикалов, которые повышают выраженность воспаления, модулируя метаболизм арахидоновой кислоты [35]. У взрослых и детей с ожирением клинически подтвержден высокий уровень оксидативного стресса и низкий антиоксидантный потенциал за счет значительного уменьшения уровня супероксиддисмутазы, которая предотвращает супероксидацию ненасыщенных жирных кислот клеточных мембран [54].

По результатам *H.Kimata et al.* [37] и *S.A.Shore et al.* [55], гиперлептинемия наблюдается при аллер-

гических реакциях в дыхательных путях и при IgE-ассоциированном атопическом дерматите и может играть роль связывающего звена между ожирением и аллергическим воспалением. У пациентов с БА выявлена слабая корреляция между уровнем лептина и IgE [7], вдвое бо́льшая концентрация лептина, по сравнению с группой контроля, несмотря на одинаковый ИМТ, причем пациенты с атопической БА имели более высокий уровень лептина, чем пациенты с неатопической астмой [56]. У пациентов с БА и ожирением концентрация лептина в 2,5 раза превышала таковую у пациентов с изолированной БА, содержание цистеиниловых ЛТ – в 1,3 раза. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем лептина и цистеиниловых ЛТ [7].

Уменьшение массы тела волонтеров с НМТ и ожирением на фоне низкокалорийной диеты с последующим введением рекомбинантного лептина приводило к повышению содержания СРБ в сравнении с таковым у волонтеров, которым не вводили лептин [57]. Причем экспрессия лептина имеет положительную связь с уровнем СРБ [7, 24].

Влияние лептина на возможные пути поддержания воспалительного процесса при БА показано на рисунке.

Итак, ряд исследований доказывают развитие провоспалительного состояния по мере повышения массы тела. Экспериментально и клинически доказаны следующие провоспалительные свойства лептина:

- активация эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов (усиление фагоцитарной активности) через дифференцированные внутриклеточные сигнальные каскады;

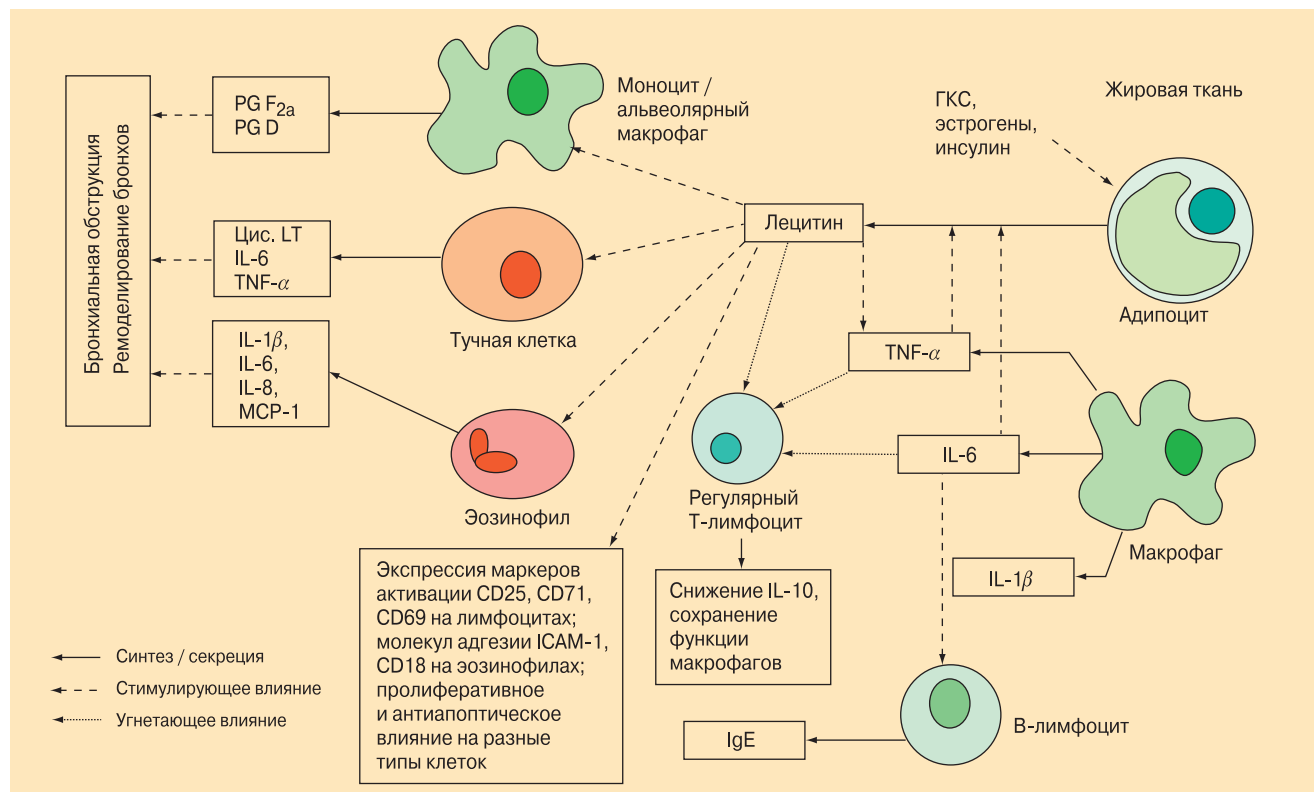


Рисунок. Влияние медиаторов воспаления жировой ткани на хронический аллергический процесс в бронхах

- стимуляция миграции эозинофилов, хемотаксиса нейтрофилов, освобождение ими кислородных радикалов, которые повышают выраженность воспалительного процесса;
- повышение синтеза мощных бронхострикторов — лейкотриенов и простагландинов макрофагами;
- повышение продукции IL-1 β , IL-6 и TNF- α , хемокинов (IL-8, ростового онкогена- α , хемоаттрактантного протеина моноцитов), экспрессии маркеров активации CD25⁺, CD71⁺, CD69⁺ на CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитах и молекул адгезии ICAM-1, CD18 на поверхности эозинофилов;
- снижение активности и пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов.

Известно, что пациенты с ожирением имеют низкий уровень противовоспалительного IL-10, т. к. гиперпродукция цитокинов (IL-6, лептина, TNF- α) снижает активность и пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов [40, 42]. При висцеральном ожирении снижение концентрации адипонектина, в свою очередь, способствует уменьшению продукции IL-10 макрофагами [58]. IL-10, продуцируемый, главным образом, активированными Т-хелперами II типа и регуляторными Т-клетками, угнетает функциональную активность макрофагов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток и лимфоцитов, продукцию провоспалительных цитокинов, синтез супероксиданионов и оксида азота активированными моноцитами, хемокинов IL-8 и RANTES-культурой гладких мышц бронхов и макрофагов, экспрессию CD23⁺, молекул адгезии ICAM-1 эндотелиоцитами, регулирует дифференцировку НК, тучных клеток, регуляторных Т-клеток, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов (преимущественно IgG, IgM) [50].

Использование программ снижения массы тела пациентов с ожирением и больных БА с ожирением способствовало уменьшению концентрации лептина [31], TNF- α , IL-6, IL-8 [1, 25, 57], СРБ [59], улучшению чувствительности клеток к инсулину, увеличению IL-10 [60], содержания цитотоксических клеток (CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺) [1].

На основе анализа литературных данных установлены супрессия субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4CD45RO⁺, CD8⁺), системные нарушения синтеза цитокинов (повышаются уровни лептина, IL-1 β , IL-6, TNF- α , снижаются — IL-10) и модификация их набора с преобладанием провоспалительного медиаторного звена, увеличение уровня лейкотриенов, что подтверждает важную роль ожирения в персистенции иммуновоспалительного процесса в бронхах, в повышении бронхиальной гиперреактивности и нарушении ФВД.

Заключение

1. Ожирение способствует возникновению БА иотягощает ее течение.
2. Патогенетическими механизмами действия ожирения на течение БА являются: механическое

действие на ФВД, более частые эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса, поддержание иммуновоспалительного процесса в бронхах биологически активными веществами жировой ткани.

3. Важную иммунопатофизиологическую роль в аллергическом воспалении у пациентов с БА и ожирением кроме клеточных и цитокиновых нарушений имеет лептин, обеспечивая патогенетический механизм взаимосвязи ожирения и БА.

Литература

1. Приступна Л.Н. Бронхіальна астма та метаболічний синдром: обґрунтування патогенетичних підходів до діагностики, лікування та профілактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Київ; 2006.
2. Vortmann M., Eisner M.D. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity* 2008; 16 (1): 146–152.
3. Guerra S., Sherrill D. L., Bobadilla A. et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122: 1256–1263.
4. Nystad W., Meyer H.E., Nafstad P. et al. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 969–976
5. Ford E.S., Mannino D.M., Redd S.C. et al. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 740–744.
6. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (2): 112–119.
7. Фадеева Г.А. Клініко-патогенетичне обґрунтування модифікації лікування хворих на бронхіальну астму, асоційовану з вісцеральним ожирінням: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ; 2010.
8. Von Mutius E., Schwartz J., Neas L.M. et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56: 835–838.
9. Hancox R.J., Milne B.J., Poulton R. et al. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 440–445.
10. Nilsson M. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *J.A.M.A.* 2003; 290 (1): 66–72.
11. Царев В.П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы больных с избыточной массой тела. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2002; 2: 78–85.
12. Tantisira K.G., Litonjua A.A., Weiss S.T. et al. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036–1041.
13. Hakala K., Stenius-Aarniala B., Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315–1321.
14. 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: 581–585.
15. Aaron S.D., Fergusson D., Dent R. et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046–2052.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.

17. Halasz A., Cserhati E., Cseh K. Role of the TNF system in the pathomechanism of bronchial asthma. *Orv. Hetil.* 2002; 143 (11): 553–557.
18. Holgate S.T., Peters-Golden M., Henderson W.R. et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (1): 18–34.
19. Tanaka S., Isoda F., Ishihara V. et al. T lymphopaenia in relation to body mass index and TNF-alpha in human obesity: adequate weight reduction can be corrective. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54 (3): 347–354.
20. Visness C.M., London S.J., Daniels J.L. et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (5): 1163–1169.
21. Vieira V.J., Ronan A.M., Windt M.R. et al. Elevated atopy in healthy obese women 1, 2, 3, 4, 5. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (3): 504–509.
22. Hernandez R.A., Matta C.J., Mora N.A. et al. Clinical symptom relief in obese patients with persistent moderate asthma secondary to decreased obesity. *Rev. Alerg. Mex.* 2008; 55 (3): 103–111.
23. Van Dielen F.M., van't Veer C., Schols A.M. et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25 (12): 1759–1766.
24. Bullo M., Pilar Garcia-Lorda, Megias I. et al. Systemic inflammation, adipose tissue necrosis factor, and leptin expression. *Obes. Res.* 2003; 11: 525–531.
25. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cyt. Netw.* 2006; 17 (1): 4–12.
26. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796–1808.
27. Zumbach M.S., Boehme M.W., Wohl P. et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J. Clin. Endocrinol.* 1997; 82 (12): 4080–4082.
28. Castro J., Telleria J.J., Linares P. et al. Increased TNFA-2, but not TNFB-1, allele frequency in Spanish atopic patients. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2000; 10 (3): 149–154.
29. Otero M., Lago R., Lago F. et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett.* 2005; 579 (2): 295–301.
30. Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Лебедин Ю.С., Чучалин А.Г. Содержание лептина у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом. *Тер. арх.* 2003; 3: 18–20.
31. Pilcova R., Sulcova J., Hill M. et al. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol. Res.* 2003; 52 (1): 53–60.
32. Heuck C., Wolthers O. D. Serum leptin in children with asthma treated with inhaled budesonide. *Respir. Med.* 1999; 93 (4): 268–271.
33. Zarkesh-Esfahani H., Pockley G., Metcalfe R.A. et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J. Immunol.* 2001; 167: 4593–4599.
34. Martin-Romero C., Santos-Alvarez J., Goberna R. et al. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell. Immunol.* 2000; 199 (1): 15–24.
35. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Tridon A. et al. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J. Leuk. Biol.* 2001; 69: 414–418.
36. Mattioli B., Straface E., Quaranta M.G. et al. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *J. Immunol.* 2005; 174 (11): 6820–6828.
37. Shore S.A., Schwartzman I.N., Mellema M.S. et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 103–109.
38. Johnston R. A., Zhu M., Rivera-Sanchez Y.M. et al. Allergic airway responses in obese mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 650–658.
39. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 911–919.
40. Hersoug L.G., Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007; 62 (10): 1205–1213.
41. Mascitelli L., Pezzetta F., Goldstein M.R. Leptin and regulatory T cells in obese patients with asthma. *Thorax* 2008; 63 (7): 659.
42. De Rosa V., Procaccini C., Cali G. et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007; 26 (2): 241–255.
43. Tang C.-H., Lu D., Yang R. et al. Leptin-induced IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, akt, NF-KB, and p300 pathway in microglia. *J. Immunol.* 2007; 179: 1292–1302.
44. Lappas M., Permezel M., Rice G.E. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-KB, peroxisomal proliferator-activated receptor-γ and extracellularly regulated kinase 1/2. *Endocrinology* 2005; 146 (8): 3334–3342.
45. Lee G.H., Proenca R., Montez J.M. et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632–635.
46. Wong C.K., Cheung P.F., Lam C.W. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37 (8): 2337–2348.
47. Mancuso P., Canetti C., Gottschalk A. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2γ) protein expression. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287 (3): 497–502.
48. D'Urso A. D., Chapman K. R. Leukotriene-receptor antagonists. *Can. Fam. Physician* 2000; 46: 872–879.
49. Peters-Golden M., Henderson W.R. Leukotrienes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (18): 1841–1854.
50. Woszczek G., Chen L.Y., Maginani S. et al. IL-10 inhibits cysteinyl leukotriene-induced activation of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2008; 180 (11): 7597–7603.
51. Водолажський М.Л. Лейкотрієни крові дітей, хворих на бронхіальну астму, на фоні сучасної терапії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків; 2005.
52. DiMeo D., Tian J., Zhang J. et al. Increased interleukin-10 production and Th2 skewing in the absence of 5-lipoxygenase. *Immunology* 2008; 123 (2): 250–262.
53. Misso N.L., Petrovic N., Grove C. et al. Plasma phospholipase A2 activity in patients with asthma: association with body mass index and cholesterol concentration. *Thorax* 2008; 63 (1): 21–26.
54. Skalicky J., Muzakova V., Kandar R. et al. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with meta-

- bolic syndrome. Clin. Chem. Lab. Med. 2008; 46 (4): 499–505.
55. Kimata H. Elevated serum leptin in AEDS. Allergy 2002; 57: 179–184.
 56. Mai X.M., Bottcher M.F., Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. Pediatr. Allergy Immunol. 2004; 15 (6): 523–530.
 57. Hukshorn C.J., Lindeman Jan H.N., Toet K.H. et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. J. Clin. Endocrinol. 2004; 89 (4): 1773–1778.
 58. Manigrasso M.R., Ferroni P., Santilli F. et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. J. Clin. Endocrinol. 2005; 90 (10): 5876–5879.
 59. Heilbronn L.K., Noakes M., Clifton P.M. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21 (6): 968–970.
 60. Jung S., Park H., Kim K. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. J. Nutr. Biochem. 2008; 19 (6): 371–375.

Информация об авторах

Приступа Людмила Никодимовна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренней медицины последипломного образования с курсом пропедевтики Медицинского института СумГУ; тел./ факс: +38-0542-77-57-05; e-mail: therapiasumdu@mail.ru

Фадеева Анна Анатольевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренней медицины последипломного образования с курсом пропедевтики Медицинского института СумГУ; тел./ факс: +38-0542-77-57-05; e-mail: a0408@rambler.ru

Поступила 05.10.11

© Приступа Л.Н., Фадеева А.А., 2012

УДК 616.248-06:616-056.52