

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОЖИРЕНИЯ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



© О.Ю. Кытикова*, М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Т.П. Новгородцева

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения», Владивосток, Россия

Бронхиальная астма (БА) и ожирение представляют собой серьезную медико-социальную проблему мирового уровня, а их сочетанное течение характеризуется снижением качества жизни, повышением частоты и длительности госпитализации. В представленном литературном обзоре обобщены современные взгляды на механизмы формирования фенотипа БА, сочетанной с ожирением. Детализирована роль дисбаланса лептина и адипонектина в развитии системного воспаления при ожирении в патофизиологии БА. Описана взаимосвязь метаболического синдрома и БА. Представлены данные, что синдром тесно взаимосвязан не только с дебютом развития БА, но и со снижением ее контроля. Наряду с ожирением, рассмотрена роль других компонентов метаболического синдрома, в частности инсулинорезистентности, в качестве предиктора развития БА. Инсулинорезистентность может быть наиболее вероятным фактором, обуславливающим взаимосвязь между БА и ожирением, не зависящим от других компонентов метаболического синдрома. Представлены данные о том, что инсулинорезистентность, связанная с ожирением, может привести к нарушению синтеза оксида азота. Раскрыта общность механизма нарушений метаболизма оксида азота и аргинина при метаболическом синдроме и БА. Показано, что лечение инсулинорезистентности может быть терапевтически полезным у больных БА в сочетании с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, бронхиальная астма, инсулинорезистентность.

METABOLIC ASPECTS OF THE RELATIONSHIP OF ASTHMA AND OBESITY

© Oxana Y. Kytikova*, Marina V. Antonyuk, Tatyana A. Gvozdenko, Tatyana P. Novgorodtseva

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russia

Asthma and obesity are serious medical and social world problems, and their combined course is characterized by a decrease in the quality of life, an increase in the frequency and duration of hospitalization. The present review summarizes the current views on the mechanisms of formation of asthma phenotype combined with obesity, role of leptin and adiponectin imbalance in the development of systemic inflammation in obesity in the pathophysiology of asthma, it's interrelations with metabolic syndrome. We present data that shows that syndrome is closely related not only to the debut of asthma, but also to a decrease in its control. Along with obesity, the role of other components of metabolic syndrome, in particular insulin resistance, as a predictor of asthma development is considered. Insulin resistance may be the most likely factor in the relationship between asthma and obesity, independent of other components of the metabolic syndrome. Insulin resistance associated with obesity can lead to disruption of nitric oxide synthesis. We reveal common mechanism of metabolic disorders of nitric oxide and arginine in metabolic syndrome and asthma and show that insulin resistance treatment can be therapeutically useful in patients with asthma in combination with obesity.

KEYWORDS: obesity, asthma, insulin resistance.

Бронхиальная астма (БА) и ожирение представляют собой серьезную медицинскую проблему мирового уровня, требующую пристального внимания и всестороннего изучения в связи с возрастающим экономическим ущербом для здравоохранения и социальными потерями для общества [1, 2].

БА является широко распространенным, гетерогенным заболеванием с различными вариантами течения [3]. Диагноз БА имеют от 4 до 8% населения мира с наибольшей распространенностью в Великобритании и с наименьшей – в Эстонии, Нигерии, Чили, Австрии, Испании, Саудовской Аравии, Аргентине и Иране [4]. Распространенность БА в Российской Федерации (РФ) составляет от 1% до 12%. Широкая распространен-

ность данного заболевания сопровождается неуклонно прогрессирующим ростом числа больных [5]. В международной программе GINA – «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» подчеркивается, что, несмотря на ожидаемое увеличение числа больных, БА можно успешно лечить, контролировать и сохранить активный образ жизни пациентов [6]. Результаты исследований, проведенных под эгидой международной инициативы респираторной группы (IpCRg – International primary Respiratory group), показали, что одной из причин отсутствия контроля БА является наличие сопутствующей патологии, ухудшающей течение и контроль данного заболевания, в частности ожирения [7].



Ожирение является распространенным во всем мире расстройством метаболизма. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 650 млн человек с ожирением и 1,9 млрд человек с избыточной массой тела (30% жителей планеты). Согласно данным Организации Объединенных Наций (ООН) по количеству больных ожирением первое место в мире занимает Мексика (32,8%), РФ находится на 19-м месте (24,9%). В последнее десятилетие ожирение приобретает характер мировой пандемии, являясь одной из актуальных проблем современности в связи со снижением качества жизни и сокращением ее продолжительности.

ФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Параллельное увеличение распространенности БА и ожирения вызвало широкий интерес научно-исследовательских коллективов к изучению клинико-патогенетических особенностей сочетанного течения данных хронических заболеваний [8]. Установлены более высокие показатели распространенности БА среди лиц с ожирением (9%) в сравнении с больными, не имеющими избыточной массы тела (5%) [9]. Возросло число эпидемиологических данных, свидетельствующих о наличии тесной взаимосвязи БА с ожирением [10]. Несмотря на это, существуют и сложности, связанные с гиподиагностикой БА у больных с ожирением. У 30% взрослых больных БА и у 32% больных БА, сочетанной с ожирением, диагноз не может быть подтвержден с помощью объективных тестов [11]. По данным A. Van Huijstede и соавт., у пациентов с ожирением риск ошибочной диагностики БА и/или степени ее тяжести особенно высок [12]. В то же время S.D. Aaron и соавт. показали, что гиподиагностика БА у пациентов с ожирением встречается не чаще, чем у пациентов без ожирения [13]. Ожирение не только само по себе оказывает значительное влияние на дыхательную функцию, но и является фактором риска развития БА [14]. Лица, страдающие БА на фоне ожирения, испытывают на себе влияние феномена полиморбидности, что в сочетании с развитием резистентности к ингаляционным глюкокортикостероидам сопровождается ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации [15]. Пациенты с БА, сочетанной с ожирением, имеют больше респираторных симптомов и более низкие значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по сравнению с пациентами без ожирения [16]. Ассоциация БА и ожирения имеет гендерные и возрастзависимые особенности [17]. По данным N. Assad и соавт. риск развития БА связан с увеличением массы тела только у женщин, более того, он теряет статистическую значимость после корректировки на индекс массы тела (ИМТ) [18]. Результаты исследований S.F. Tomsen и соавт. также свидетельствуют о наличии взаимосвязи БА с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением преимущественно у женщин [19]. В то же время у лиц старших возрастных групп, независимо от пола и значений ИМТ, установлена прямая корреляционная связь между риском развития БА и окружностью талии [10]. Кроме того, больные БА, сочетанной с ожирением, формируют до-

статочно гетерогенную группу в отношении типа воспаления дыхательных путей, симптомов и контроля БА [20].

В связи с определенными признаками заболевания, обусловленными влиянием факторов внешней среды на генотип человека, БА и ожирение рассматривают не только как коморбидную патологию, но и как самостоятельный фенотип БА, который чаще встречается у лиц женского пола, характеризуется поздним дебютом, развитием системного воспаления и снижением ответа на терапию [8].

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Рассматриваемые в литературе механизмы патогенетического действия ожирения на течение БА достаточно вариabельны и включают в себя механическое действие на функцию внешнего дыхания, частые эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса, инициацию бронхолегочного воспаления биологически активными веществами, продуцируемыми жировой тканью, и системное воспаление (дисбаланс цитокинов, лептина и адипонектина) [21].

Из всех концепций, существующих для описания механизмов взаимосвязи между данными заболеваниями, ведущими являются иммунологическая и гормональная, свидетельствующие о ведущей роли дисбаланса цитокинов и адипокинов в развитии системного воспаления при ожирении, участвующего в патогенезе БА. В связи с этим в последние годы фенотип БА, сочетанной с ожирением, рассматривается как воспалительное заболевание жировой ткани, являющейся источником секреции провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. В то же время гипоксия, сопровождающая бронхоспазм, усиливает ишемию жировой ткани и активность процесса хронического, системного воспаления. Механизмы взаимовлияния БА и ожирения бесспорны, но нуждаются в дополнительном исследовании.

Одна из основных ролей в патофизиологии системного воспаления при ожирении отводится изменению уровней адипокинов – лептина и адипонектина, которые благодаря иммунорегуляторной роли могут принимать активное участие в патогенезе БА. Являясь основным медиатором воспаления при ожирении, лептин обладает провоспалительным действием. Однако механизм его действия при хронической бронхолегочной патологии до конца не выяснен. В исследовании В.Н. Минеева и соавт. установлено изменение его уровня в плазме крови при обострении и ремиссии БА [8]. Так, при обострении заболевания уровень лептина в плазме крови повышается, при ремиссии – снижается. Установлены гендерные и возрастзависимые различия уровня лептина периферической крови у больных БА, имеющих нормальные значения ИМТ и страдающих ожирением. В детском возрасте уровень лептина выше у мальчиков, чем у девочек, однако у взрослых больных БА уровень лептина имеет большую степень зависимости от показателя ИМТ и значительно меньшую – от возраста. Жировая ткань продуцирует ингибиторы секреции адипонектина. Низкий уровень данного адипокина иницирует развитие системного хронического воспаления при ожирении. Данные об уровне адипонектина при БА крайне скудны.

Установлено, что его уровень зависит от фазы БА и имеет гендерные различия [8]. Обострение БА, независимо от гендерного признака больных, сопровождается повышением уровня адипонектина в плазме крови, однако при ремиссии заболевания отмечалась тенденция к нарастанию уровня данного адипокина у женщин и его снижению у мужчин.

Стоит отметить, что изучение роли лептина и адипонектина в развитии БА, сочетанной с ожирением, носит крайне ограниченный характер и нуждается в изучении и проведении дополнительных исследований. Для детализации потенциальных связей между ожирением и БА необходимо четкое понимание влияния метаболических нарушений на патогенетические механизмы развития БА [22].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Взаимосвязь между БА и ожирением не вызывает сомнений, однако в настоящее время изучается связь развития БА с конкретным типом ожирения. В большинстве исследований, посвященных изучению влияния ожирения на риск развития БА, были использованы только общепринятые значения ИМТ, который не оценивает наличие и степень выраженности у пациента висцерального ожирения [23]. Для скрининга и диагностики ожирения важна оценка его абдоминального типа посредством антропометрического измерения окружности талии и определения количества жировой ткани в организме, поскольку ее повышенное процентное содержание может быть диагностировано и среди лиц с нормальными значениями ИМТ. В исследовании Vijaya Pal Singh и соавт. представлены результаты, свидетельствующие о том, что лица с нормальным весом и метаболическим ожирением статистически значимо подвержены повышенному риску развития БА [24].

Абдоминальный тип ожирения признается ключевым звеном в процессе формирования нарушений обменных процессов организма, лежащих в основе формирования метаболического синдрома (МС) [25]. По современным представлениям, МС характеризуется наличием патогенетически взаимосвязанных нарушений, основным из которых является увеличение массовой доли висцерального жира, что в сочетании со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и формированием гиперинсулинемии сопровождается развитием артериальной гипертензии и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов [26]. Распространенность МС в мире составляет 10–30%, достигая 20–25% случаев в старших возрастных группах при наблюдаемой тенденции увеличения заболеваемости у лиц молодого возраста [27]. В РФ, по некоторым данным, показатель распространенности МС составляет от 40,3% до 50,5% [28]. Для диагностики МС используются несколько мировых критериев: WHO (World Health Organization), NCEPATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), IDF (International Diabetes Federation), EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), критерии Международного института метаболического синдрома и «Рекомендации по диагностике

и лечению метаболического синдрома ВНОК» [25]. Достоверным признаком МС признается наличие трех критериев, основным среди которых является абдоминальный тип ожирения, а два из семи других критериев являются дополнительными. Сочетание нескольких отклонений в показателях гомеостаза свидетельствует о наличии полиорганного поражения организма при МС.

В последнее время в доступной литературе появились немногочисленные исследования, позволяющие подтвердить взаимосвязь МС и БА, что указывает на наличие новых органов-мишеней при МС [24, 29–34]. В работе О.О. Adeyeye и соавт. показано, что МС тесно взаимосвязан не только с дебютом развития БА, но и со снижением ее контроля [29]. Среди компонентов МС, связанных с риском развития БА, наиболее исследовано ожирение [30]. В то же время связь с БА других, помимо ожирения и избытка массы тела, составляющих МС, по данным В.М. Brumpton и соавт., практически не изучена [31]. В единичных исследованиях показано, что такие маркеры МС, как гипергликемия, артериальная гипертензия и инсулинорезистентность, тоже тесно взаимосвязаны с риском развития БА [34].

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ

Одним из основных метаболических эффектов ожирения является развитие инсулинорезистентности (ИР), которая является первопричиной патогенеза МС. В международной программе GINA повышенный ИМТ рассматривается как фактор риска развития, персистенции и тяжести симптомов БА [6]. В то же время в исследовании В.Н. Thuesen и соавт. ИР была признана более сильным предиктором развития БА, в сравнении с увеличением ИМТ или окружности талии [33]. По представленным О.А. Carraij и M. van den Berge данным ИР является не только возможным, но и наиболее вероятным фактором, обуславливающим взаимосвязь между БА и ожирением, не зависящим от других компонентов МС [32]. В работе P. Di Filippo и соавт. показано, что у детей с ИР развивается нарушение функции легких [35]. В то же время рядом исследователей отмечается, что ИР при БА не может быть объяснена изолированным увеличением массы тела [36]. В легких верифицированы рецепторы инсулина, кроме того, показано, что инсулин может динамически влиять на структуру и функцию легкого в течение жизни, модулируя предрасположенность к развитию БА [37].

У матерей, страдающих прегестационным типом сахарного диабета (1 и 2 типа), эмбрион уже с зачатия подвергается метаболическому стрессу, что увеличивает вероятность рождения детей с врожденными аномалиями, риск развития которых в 2–4 раза выше общепопуляционного. На фоне гестационного типа заболевания матерей, когда сахарный диабет развивается во второй половине беременности, на свет появляются дети с повышенной массой тела. В исследовании M.B. Azad и соавт. дети с БА статистически значимо чаще рождались у женщин с сахарным диабетом [39], что, вероятно, связано с наличием гиперинсулинемии и гипергликемии у таких матерей [40]. Высокий уровень инсулина у бере-

менных, страдающих прегестационным или гестационным типом сахарного диабета, способствует задержке созревания сурфактантной системы легких и развитию дефицита сурфактанта у плода посредством ингибирования белка сурфактанта А (SP-A) [38].

Инсулин может способствовать развитию Th2-опосредованного иммунного ответа, что является ключевым событием в патогенезе БА [41]. Описаны как неспецифические провоспалительные эффекты инсулина, реализуемые через активацию макрофагов легких [42], так и его противовоспалительное действие, обусловленное снижением уровня воспалительных цитокинов и, соответственно, выраженности системной воспалительной реакции [38]. В совокупности эти данные указывают на двоякую роль инсулина в патофизиологии легких. До настоящего времени вопрос патологической роли гиперинсулинемии при МС, приводящей к развитию БА, окончательно не решен, так как рассматривается и защитная, физиологическая роль повышенного уровня инсулина.

Развитие ИР при ожирении сопровождается увеличением свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). В исследовании А. Agrawal и соавт. показано, что инсулин и ИФР-1 могут влиять на развитие бронхиальной обструкции и БА [30]. Так, снижение чувствительности к инсулину сопровождается повышением уровня метахолина и асимметричного диметиларгинина (ADMA) [43], снижающих производство оксида азота (NO), которому отводится важная роль в патогенезе бронхиальной обструкции и прогрессировании хронического, системного воспаления при хронической бронхолегочной патологии [44]. Изучение патофизиологии БА на мышинных моделях показало важность механизма нарушений метаболизма оксида азота-аргинина и оксидантного стресса в легких [45]. Данные изменения характерны для МС и могут отражать существующий патофизиологический механизм взаимосвязи с БА.

Эндогенный NO непрерывно синтезируется ферментативным путем в организме из аминокислоты L-аргинина под влиянием группы NO-синтаз (NOS). NO-синтаза имеет три известные в настоящее время изоформы: эндотелиальную (eNOS), нейрональную (nNOS) и макрофагальную или индуцибельную (iNOS или NOS-2). ADMA ингибирует связывание эндотелиальной синтазы оксида азота с L-аргинином, снижая производство NO и тем самым приводя к нарушению расслабления мускулатуры бронхиального дерева [45]. У мышей, страдающих ожирением, установлено снижение уровня L-аргинина, что может объяснить развитие гиперреактивности дыхательных путей [45]. Именно соотношение уровня L-аргинина и асимметричного диметиларгинина в плазме крови может объяснить обратную связь между ИМТ и уровнем выдыхаемого NO. В исследовании S. Kotakula и соавт. было высказано предположение, что данная отрицательная ассоциация может быть обусловлена развитием окислительного стресса, инициированного ожирением у больных БА [46]. Представленные С.М. Verg и соавт. данные также свидетельствуют, что фенотип БА, сочетанный с ожирением, характеризуется низким уровнем выдыхаемого NO [47]. В то же время в исследовании M.J. Kasteleyn и соавт. не было обнаружено различий в уровне выдыхаемого NO между пациентами с БА без ожирения и пациентами, страдающими БА на фоне ожи-

рения [16]. Продуцируемый NO, наряду с защитным эффектом (расслабление гладких мышц бронхов, ослабление гиперчувствительности дыхательных путей), может оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на клетку при определенных условиях. Так, воспалительный процесс сопровождается чрезмерным накоплением продуктов метаболизма NO, являющихся сильнейшими прооксидантами, усугубляющими имеющееся воспаление дыхательных путей [44]. Многогранность механизмов действия NO до настоящего времени недостаточно ясна и может быть обусловлена значительной вариабельностью образования физиологически активных метаболитов в цикле NO, обладающих различным биологическим действием. По данным U. Mabalirajan, изменение уровня NO также может быть тесно взаимосвязано с митохондриальной дисфункцией в легких больных БА [48]. В исследовании N.K. Bhatraju и A. Agrawal подтверждено, что митохондриальная дисфункция в эпителиальных клетках дыхательных путей является мощным триггером их ремоделирования, не зависящим от клеточного воспаления, при этом параллельно играет одну из важных ролей в патофизиологии ожирения [49]. Митохондриальная дисфункция может являться общим, связующим звеном этих двух заболеваний и, соответственно, выступать в роли перспективной терапевтической мишени, что требует проведения ряда дополнительных исследований [50].

Таким образом, дальнейшее изучение роли ИР в механизме взаимосвязи между БА и ожирением позволит расширить и детализировать метаболические аспекты взаимовлияния данных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА, сочетанная с ожирением, представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем, требующих пристального внимания и всестороннего изучения в связи со снижением качества жизни таких больных, ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации. Взаимосвязь БА и ожирения не вызывает сомнения, в то же время, несмотря на вариабельность предложенных механизмов патогенетического действия ожирения на течение БА, метаболические аспекты взаимосвязи данных заболеваний продолжают быть предметом активных дискуссий.

В настоящее время рассматривается связь развития БА с конкретным типом ожирения. В доступных обзоре литературных источниках продемонстрировано, что риску развития БА подвержены не только лица с повышенным ИМТ, но и с нормальными значениями индекса, однако имеющие метаболическое ожирение. Появились исследования, позволяющие подтвердить наличие тесной взаимосвязи БА и МС, в частности ожирения как его основного компонента. В то же время связь с БА других составляющих МС, например ИР, практически не изучена. В ряде исследований ИР была признана более сильным предиктором развития БА, в сравнении с увеличением ИМТ или окружности талии. Подчеркивается, что ИР является наиболее вероятным фактором, обуславливающим взаимосвязь между БА и ожирением, не зависящим от других компонентов МС. В ряде

исследований продемонстрировано, что ИР, связанная с ожирением, может привести к нарушению синтеза NO и развитию воспалительного процесса дыхательных путей. В связи с представленными литературными данными стоит отметить, что особый интерес представляет изучение ИР как возможной и эффективной мишени терапевтического воздействия при сочетанном течении БА и ожирения.

Изучение патофизиологических механизмов взаимосвязи метаболической активности жировой тка-

ни и функционального состояния дыхательных путей при ожирении в сочетании с БА позволит оптимизировать методы восстановительного лечения больных с данным фенотипом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Белевский А. С. (ред.) – М.: Российское респираторное общество, 2012. [Belevskii AS, editor. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2011. Moscow: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. (In Russ.)]
2. Ожирение в России: статистические данные. – 2013. [Ozhirenie v Rossii: statisticheskie dannye. 2013. (In Russ.)] doi: 10.1163/2213-2996_flg_com_160162
3. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ // Пульмонология. – 2014 – №2 – С. 11-32. [Chuchalin AG, Aisanov ZR, Belevskii AS, et al. Russian respiratory society national guidelines on diagnosis and management of patients with bronchial asthma. Pul'monologija. 2014;(2):11-32. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-11-32
4. van Schayck OCP. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim Care Respir J.* 2013;22(2):239-243. doi: 10.4104/pcrj.2013.00052
5. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Т.1. – №64 – С. 94–100. [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk M.V. MODERN ASPECTS OF PREVALENCE OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ.* 2017;1(64):94–100. (In Russ.)] doi: 10.12737/article_5936346dfc1f3.32482903
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2014. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
7. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J.* 2010;19(1):1-20. doi: 10.4104/pcrj.2010.00021
8. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 102–107. [Mineev VN, Lalaeva TM, Vasilyeva TS, Trofimov VI. Phenotype of bronchial asthma with obesity. Pul'monologija. 2012;(2):102-107. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107
9. Claessen H, Brenner H, Drath C, Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(3):215-224. doi: 10.1007/s10654-012-9669-7
10. Li HL, Xu B, Zheng W. et al. Epidemiological characteristics of obesity and its relation to chronic diseases among middle aged and elderly men. *Zhonghua Liu Xing. Bing. Xue Za Zhi.* 2010; 31 (4): 370-374.
11. Scott S, Currie J, Albert P, et al. Risk of Misdiagnosis, Health-Related Quality of Life, and BMI in Patients Who Are Overweight With Doctor-Diagnosed Asthma. *Chest.* 2012;141(3):616-624. doi: 10.1378/chest.11-0948
12. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn G-JM, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med.* 2013;107(9):1356-1364. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.007
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet L-P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ.* 2008;179(11):1121-1131. doi: 10.1503/cmaj.081332
14. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA.* 2010;303(7):623-630. doi: 10.1001/jama.2010.104
15. Kim S-H, Sutherland ER, Gelfand EW. Is There a Link Between Obesity and Asthma? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(3):189-195. doi: 10.4168/air.2014.6.3.189
16. Kasteleyn MJ, Bonten TN, de Mutsert R, et al. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2017;18(1):205. doi: 10.1186/s12931-017-0684-9
17. Lang JE, Holbrook JT, Wise RA, et al. Obesity in children with poorly controlled asthma: Sex differences. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(9):847-856. doi: 10.1002/ppul.22707
18. Assad N, Qualls C, Smith LJ, et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):319-326. doi: 10.1164/rccm.201303-0457oc
19. Thomsen SF, Duffy DL, Kyvik KO, et al. Risk of asthma in adult twins with type 2 diabetes and increased body mass index. *Allergy.* 2011;66(4):562-568. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02504.x
20. Sutherland ER, Goleva E, King TS, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. Peng D, editor. *PLoS One.* 2012;7(5):e36631. doi: 10.1371/journal.pone.0036631
21. Zhang X, Zheng J, Zhang L, et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy asthma Proc.* 2018;39(1):43-50. doi: 10.2500/aap.2018.39.4096
22. Boulet L-P. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):8-21. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x
23. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433-438. doi: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6
24. Singh VP, Aggarwal R, Singh S, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Oxo-Nitrate Stress and Asthma-Like Changes in Lungs. Ryffel B, editor. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129850. doi: 10.1371/journal.pone.0129850
25. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. – М., 2013. – С. 43. [Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow;2013:43 (In Russ.)] [Доступ от 30.01.2019]. Доступно по: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc
26. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):1-23. doi: 10.1016/j.EJCL.2013.09.009
27. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-827. doi: 10.1001/archpedi.157.8.821
28. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗНЫХ ГОРОДАХ РФ // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 55–62. [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. METABOLIC SYNDROME PREVALENCE IN RUSSIAN CITIES. *Russian journal of cardiology.* 2012;(2):55-62. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-55-62
29. Adeyeye OO, Ogberra AO, Ogunleye OO, et al. Understanding asthma and the metabolic syndrome – a Nigerian report. *Int Arch Med.* 2012;5(1):20. doi: 10.1186/1755-7682-5-20
30. Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(3):270-275. doi: 10.1165/rcmb.2010-0141tr
31. Brumpton BM, Camargo CA, Romundstad PR, et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1495-1502. doi: 10.1183/09031936.00046013

32. Carpaj OA, van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(1):42-49. doi: 10.1097/MCP.0000000000000446
33. Thuesen BH, Husemoen LLN, Hersoug L-G, et al. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(5):700-707. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03197.x
34. Uzunlulu M, Oguз A, Gedik C. et al. Is prevalence of metabolic syndrome high in patients with asthma? *Acta Clinica Belgica.* 2011; 66 (1): 49–52. doi: 10.1179/acb.66.1.2062514
35. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(1):45-51. doi: 10.1515/jpem-2017-0182
36. Park J, Kim T-B, Joo H, et al. Diseases concomitant with asthma in middle-aged and elderly subjects in Korea: a population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(1):16-25. doi: 10.4168/air.2013.5.1.16
37. Ulane RE, Graeber JE, Steinhilber R. A comparison of insulin receptors in the developing fetal lung in normal and in streptozotocin-induced diabetic pregnancies. *Pediatr Pulmonol.* 1985;1(3):86–90. PMID: 3906542
38. Shapiro H, Kagan I, Shalita-Chesner M, et al. Inhaled aerosolized insulin: a “topical” anti-inflammatory treatment for acute lung injury and respiratory distress syndrome? *Inflammation.* 2010;33(5):315-319. doi: 10.1007/s10753-010-9187-2
39. Azad MB, Becker AB, Kozyrskyj AL. Association of maternal diabetes and child asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(6):545-552. doi: 10.1002/ppul.22668
40. Vrachnis N, Antonakopoulos N, Iliodromiti Z, et al. Impact of Maternal Diabetes on Epigenetic Modifications Leading to Diseases in the Offspring. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:1-6. doi: 10.1155/2012/538474
41. Leiria LOS, Martins MA, Saad MJA. Obesity and asthma: beyond TH2 inflammation. *Metabolism.* 2015;64(2):172-181. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.002
42. Lasagna-Reeves CA, Clos AL, Midoro-Hiriuti T, et al. Inhaled insulin forms toxic pulmonary amyloid aggregates. *Endocrinology.* 2010;151(10):4717-4724. doi: 10.1210/en.2010-0457
43. Wells SM, Holian A. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;36(5):520-528. doi: 10.1165/rcmb.2006-0302sm
44. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с. [Granik V.G., Grigor'ev N.B. Oksid azota (NO). Novyi put' k poisku lekarstv. Moscow: Vuzovskaya kniga: 2015. 360 p. (In Russ.)]
45. Ahmad T, Mabalirajan U, Ghosh B, Agrawal A. Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42(1):3-8. doi: 10.1165/rcmb.2009-0137rc
46. Komakula S, Khatri S, Mermis J, et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res.* 2007;8(1):32. doi: 10.1186/1465-9921-8-32
47. Berg CM, Thelle DS, Rosengren A, et al. Decreased fraction of exhaled nitric oxide in obese subjects with asthma symptoms: data from the population study INTERGENE/ADONIX. *Chest.* 2011;139(5):1109-1116. doi: 10.1378/chest.10-1299
48. Mabalirajan U, Ahmad T, Leishangthem GD, et al. L-arginine reduces mitochondrial dysfunction and airway injury in murine allergic airway inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2010;10(12):1514-1519. doi: 10.1016/j.intimp.2010.08.025
49. Bhatraju NK, Agrawal A. Mitochondrial Dysfunction Linking Obesity and Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (5): 368-373. doi: 10.1513/annalsats.201701-042aw
50. Prakash YS, Pabelick CM, Sieck GC. Mitochondrial Dysfunction in Airway Disease. *Chest.* 2017;152(3):618-626. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кытикова Оксана Юрьевна**, к.м.н. [**Охана Y. Kytikova**; PhD]; адрес: 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73 Г [address: 73 g, Russkaya street, 690105, Vladivostok, Russia]; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; eLibrary SPIN: 3006-5614; e-mail: kytikova@yandex.ru

Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Antonyuk, Sc.D., Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; eLibrary SPIN: 3446-4852; e-mail: antonyukm@mail.ru

Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор РАН [Tatyana A. Gvozdenko, Sc.D., Professor RAS]; ORCID: 0000-0002-6413-9840; eLibrary SPIN: 7869-1692; e-mail: vfdnz@mail.ru

Новгородцева Татьяна Павловна – д.б.н., профессор [Tatyana P. Novgorodtseva, Sc.D., Professor]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; eLibrary SPIN: 5888-6099; e-mail: nauka@niivl.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — No. 4 — С. 9-14. doi: 10.14341/OMET9578

TO CITE THIS ARTICLE:

Kytikova OY, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodtseva TP. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Obesity and metabolism.* 2018;15(4): 9-14. doi: 10.14341/OMET9578