

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.248

В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, И. И. Нестерович

АДИПОКИНОВАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В СОЧЕТАНИИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Обследовано 173 больных бронхиальной астмой (БА) с избыточной массой тела методом ИФА, определяли лептин, адипонектин, резистин в плазме крови и мокроте.

Выдвигается представление о гетерогенности бронхиальной астмы по отношению к адипокиновой сигнализации в зависимости от варианта БА, тяжести заболевания, пола и возраста пациентов. Выявлен дисбаланс как провоспалительных (лептина, резистина), так и противовоспалительных (адипонектина) сигнальных молекул на системном уровне, органном уровне (в мокроте) и клетках-мишенях (мононуклеарах периферической крови).

Феномен присутствия адипокинов в мокроте (лептин, резистин) рассматривается как один из механизмов элиминации адипокинов при обострении БА, что позволяет расширить понимание нереспираторных функций легких при БА. Библиогр. 15 назв. Ил. 5. Табл. 11.

Ключевые слова: бронхиальная астма, адипокиновая сигнализация, лептин, адипонектин, резистин, плазма крови, мокрота.

ADIPOKINE SIGNALING IN BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH OVERWEIGHT

V. N. Mineev, T. M. Lalaeva, I. I. Nesterovich

Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8, Leo Tolstoy st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

We examined 173 overweight patients with bronchial asthma (BA) using ELISA method, identifying leptin, adiponectin and resistin from samples of plasma and sputum. The idea that BA is heterogeneous in relation to adipokines signaling dependant on the variant of BA, severity of disease, sex and age of patients has been advanced. The imbalance of proinflammatory (leptin, resistin) and antiinflammatory (adiponectin) signaling molecules, at the system level, organ level (in sputum) and target cells (mononuclear cells peripheral blood) was revealed. The identification of the phenomenon of presence of adipokines (leptin and resistin) in the sputum is considered as one of mechanisms of adipokines elimination during exacerbation of BA, which allows to extend the understanding nonrespiratory lung function in BA. Refs 15. Figs 5. Tabl. 11.

Keywords: bronchial asthma, adipokine signaling, leptin, adiponectin, resistin, plasma, sputum.

В последние десятилетия по всему миру нарастает заболеваемость как бронхиальной астмой (БА), так и ожирением. Более 30 % населения планеты, по данным ВОЗ, страдает ожирением. Предполагают, что ожирение может быть фактором ри-

ска развития БА. Так, получены данные о том, что риск возникновения БА на фоне избыточной массы тела составляет 28 % [1]. Эпидемиологические данные показывают, что ожирение не только сочетается, но и часто предшествует БА [2]. Поэтому изучение механизмов связи между этими заболеваниями является одной из актуальных задач пульмонологии. Существование взаимосвязи между БА и ожирением, по данным иностранной литературы, носит противоречивый характер, в отечественной литературе оригинальные исследования отсутствуют, а имеющиеся сведения носят характер обзоров.

Нами проведен цикл исследований, касающихся выяснения роли ключевых адипокинов в патогенезе и клинике различных вариантов БА, предварительные результаты были опубликованы [3–6]. Настоящая работа освещает результаты законченного исследования и содержит опыт, накопленный за годы исследований в области адипокиновой сигнализации при БА в сочетании с избыточной массой тела.

Цель исследования — установить клиническое и патогенетическое значение изменений уровней ключевых адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) в плазме крови и мокроте при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела.

Материалы и методы исследования

Обследовано 213 человек: 173 больных бронхиальной астмой (БА), 40 практически здоровых лиц. Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2012).

Подготовка материала (плазмы крови, мокроты) подробно описана нами ранее [3, 6]. Мокроту, как и ранее, получали без индукции гипертоническим раствором, естественным путем [3].

Лептин, адипонектин, резистин определяли иммуноферментным методом (ИФА). Использовались наборы реактивов «Leptin ELISA» (DRG Diagnostics, Германия), «Adiponectin ELISA» (DRG Diagnostics, Германия), «Human Resistin ELISA» (DRG Diagnostics, Германия). Проведение анализа адипокинов осуществляли на ИФА иммуноанализаторе Униплан-М, версия 1.04 с длиной волны 450 нм.

Для анализа результатов исследования была разработана специальная база данных на основе программы SPSS для Windows (русифицированная версия 20.0).

Критический уровень значимости (достоверности) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Характеристика уровней лептина в плазме крови при различных вариантах бронхиальной астмы представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, уровни лептина плазмы крови больных БА превышают эти показатели в контрольной группе. При этом наиболее высокие значения выявлены при НАБА в отличие от здоровых лиц и больных АБА. Наибольший уровень лептина отмечался у больных, принимающих системные пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), хотя при этом и не достигалась статистическая достоверность. Это повышение может быть связано с резистентностью к лептину и нарушениями

Таблица 1. Уровни лептина плазмы крови (нг/мл) при БА

Группа обследования	Медиана и проценты (25 75)		P-значение по крит. Манна—Уитни
Контрольная группа (1), n = 44	20,0 (5,74 36,0)		1-2: p > 0,05 1-3: p = 0,0001** 2-3: p = 0,0007**
Больные АБА (2), n = 83	23,3 (7,67 65,2)		
Больные НАБА (3), n = 79	45,8 (19,5 87,2)		
Получают системные пероральные ГКС (4), n = 9	52,7 (13,7 125,0)		1-4: p > 0,05

Примечание: в этой и других таблицах звездочкой (*) отмечены достоверные значения $p < 0,05$, двумя звездочками (**) — достоверные значения $p < 0,01$.

в сигнальном пути ObRb, включающими повышенную экспрессию супрессора сигнального пути SOCS3 [7].

Вместе с тем выраженная гиперлептемия является предиктором снижения противовоспалительных эффектов ГКС и свидетельствует о тяжести течения. В мононуклеарах периферической крови, а также в мононуклеарах, выделенных из содержимого бронхоальвеолярного лаважа больных БА с ожирением, установлено снижение индукции митоген-активированной протеинкиназфосфатазы-1 (МКР-1) в ответ на терапию дексаметазоном. МКР-1 — медиатор противовоспалительной активности кортикостероидов, снижающий транскрипцию провоспалительных генов. Низкий уровень МКР-1 в ответ на введение кортикостероидов может уменьшать эффективность терапии [8].

Анализ уровней лептина плазмы крови при различных вариантах БА в зависимости от возраста, ИМТ и пола представлен в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Уровень лептина плазмы крови (нг/мл) больных АБА у женщин в зависимости от ИМТ и возраста

Группа сравнения	Медиана и проценты (25 75)		P-значение по крит. Манна—Уитни
	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ИМТ < 25 кг/м ²	
Женщины старше 45 лет	n = 22 (1) 62,3(31,0 87,0)	n = 6 (2) 15,7 (6,89 38,3)	1-2: p = 0,007**
Женщины моложе 45 лет	n = 8 (3) 59,4 (30,4 114,0)	n = 7 (4) 19,6 (9,43 36,9)	3-4: p = 0,094* 1-3: p > 0,05 2-4: p > 0,05

Таблица 3. Уровень лептина плазмы крови (нг/мл) при АБА у мужчин в зависимости от ИМТ и возраста

Группа сравнения	Медиана и проценты (25 75)		P-значение по крит. Манна—Уитни
	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ИМТ < 25 кг/м ²	
Мужчины старше 45 лет	n = 6 (1) 40,0 (16,4 68,3)	n = 3 (2) 11,2 (1,24 16,7)	1-2: p = 0,07
Мужчины моложе 45 лет	n = 13 (3) 16,8 (10,8 66,1)	n = 18 (4) 1,43(1,11 4,34)	3-4: p = 0,00004*** 1-3: p > 0,05 2-4: p > 0,05

Выявлены отличия уровня лептина при АБА (табл.2) между женщинами в старшей возрастной группе по ИМТ (после 45 лет, с избыточной массой тела против лиц с нормальной массой тела), а также в группе женщин молодого возраста (до 45 лет с избыточной массой тела против больных с нормальной массой тела).

Сравнение уровня лептина плазмы крови у женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² в зависимости от возраста (до 45 лет и после 45 лет) не выявило существенных отличий, аналогичные результаты получены и в группе женщин с нормальным ИМТ до и после 45 лет. Таким образом, наибольшие значения уровней лептина отмечаются у женщин в старшей возрастной группе с ИМТ ≥ 25 кг/м², наименьшие — у женщин того же возраста с ИМТ < 25 кг/м². Указанные различия уровней лептина плазмы крови как у женщин, так и у мужчин связаны с ИМТ и в меньшей степени с возрастом.

Результаты уровней лептина плазмы у мужчин при АБА выявляли отличия значений лептина только в зависимости от ИМТ (табл.3).

Анализ уровня лептина плазмы крови больных НАБА в зависимости от ИМТ и возраста у женщин представлен в таблице 4.

Таблица 4. Уровни лептина плазмы крови (нг/мл) при НАБА в зависимости от ИМТ и возраста у женщин

Группа сравнения	Медиана и процентиля (25 75)		Р-значение по крит. Манна—Уитни
	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ИМТ < 25 кг/м ²	
Женщины старше 45 лет	<i>n</i> = 45 (1) 76,5 (37,6 108,0)	<i>n</i> = 10 (2) 17,6 (7,25 38,0)	1-2: <i>p</i> = 0,0005***
Женщины моложе 45 лет	<i>n</i> = 3 (3) 69,6 (40,4 128,0)	<i>n</i> = 5 (4) 33,1 (12,9 68,2)	3-4: <i>p</i> > 0,05 1-3: <i>p</i> > 0,05 2-4: <i>p</i> > 0,05

Наиболее высокие значения уровня лептина плазмы крови были получены у женщин старшей возрастной группы с ИМТ ≥ 25 кг/м², наименьшие — у женщин старшей возрастной группы с ИМТ < 25 кг/м², при этом сопоставление показателей уровня лептина по возрасту (моложе 45 лет — старше 45 лет) не выявило существенных отличий. Эти результаты аналогичны полученным нами в группе женщин АБА.

Значения уровня лептина плазмы крови при НАБА у мужчин достоверно не отличались: мужчины старше 45 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м²: 26,5 (14,6–46,3) (здесь и далее данные представлены как медиана и процентиля (25 75), с ИМТ < 25 кг/м²: 19,5 (7,03–43,0), *p* > 0,05; мужчины моложе 45 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м²: 8,3 (8,3–8,3), с ИМТ < 25 кг/м²: 1,79 (1,70–1,79), *p* > 0,05), хотя наибольшие показатели уровня лептина были также выявлены у мужчин старшей возрастной группы с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Уровень лептина плазмы крови в зависимости от проводимой терапии ГКС у больных БА представлен в таблице 5.

Максимальные значения уровня лептина (табл. 5) определялись у больных, получающих системные пероральные ГКС. Учитывая, что увеличение уровней лептина отмечалось и у тех больных, которые получали ГКС в виде ингаляций или парентерально, можно предположить, что максимально повышенный уровень лептина отражает тяжесть БА.

Таблица 5. Уровень лептина плазмы крови (нг/мл) в зависимости от терапии ГКС при БА

Группа сравнения	N	Медиана и процентиля (25 75)	Достоверность
Не получают ГКС (1)	44	20,2 (6,62 35,30)	P = 0,001** Краскал—Уолис
Получают β-2 адреномиметики (2)	10	10,9 (8,4 31,8)	
Получают ИГКС (3)	27	32,5 (10,3 62,1)	
Получают в/в ГКС (4)	134	36,9 (16,7 79,5)	
Получают системные пероральные ГКС (5)	13	52,6 (17,0 119,0)	

Анализ уровня лептина плазмы крови в динамике при БА выявил существенные отличия как в группах сравнения в целом, так и с учетом ИМТ. При АБА в фазе обострения (19,9; 12,7–105,19; $n = 19$) в фазе ремиссии (11,1; 7,29–45,1; $n = 19$), $p = 0,001$. При НАБА в фазе обострения (78,0; 45,31–14,87; $n = 19$) в фазе ремиссии (40,6; 26,29–66,79; $n = 19$) $p = 0,008$.

В ряде работ показано, что лептин усиливает синтез и продукцию моноцитами и макрофагами ряда провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, G-CSF, GM-CSF, относящихся к Th1 цитокиновому профилю. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF-α, IL-6, непосредственно индуцируют секрецию лептина мононуклеарными фагоцитами, причем выявлена строгая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием гормона в сыворотке крови. Снижение уровня лептина в фазе ремиссии БА независимо от ИМТ отражает факт уменьшения активности провоспалительных цитокинов в целом, вследствие этого уменьшается лептин плазмы крови.

Сравнение значений лептина плазмы в зависимости от степени тяжести БА в целом представлено в таблице 6.

Таблица 6. Распределение уровня лептина плазмы (нг/мл) в зависимости от степени тяжести при БА

Группа сравнения	N	Медиана и процентиля (25 75)	P по крит. Манна—Уитни
Легкая степень тяжести (1)	25	14,0 (7,4 47,4)	1:3 $p = 0,006^{**}$
Средняя степень тяжести (2)	142	35,2 (14,3 78,1)	1:2 $p = 0,02^*$
Тяжелое течение (3)	24	43,1 (29,3 98,6)	2:3 $p > 0,05$

Уровень лептина плазмы (табл. 6) зависел от степени тяжести и увеличивался по мере нарастания тяжести БА.

При всех вариантах БА отмечались высокодостоверные положительные корреляционные связи уровня лептина с ИМТ у больных НАБА $\rho = 0,59$; $n = 79$; $p = 9,76 \times 10^{-9}$, у больных АБА $\rho = 0,73$; $n = 83$; $p = 1,67 \times 10^{-15}$; уровня лептина с возрастом больных при АБА $\rho = 0,83$; $n = 43$; $p = 1,28 \times 10^{-5}$.

У больных АБА с ИМТ < 25 кг/м² выявлена положительная корреляционная связь уровня лептина плазмы крови и СОЭ ($\rho = 0,42$; $n = 42$; $p = 0,001$), что также указывает на участие лептина в воспалительном ответе у лиц с нормальным ИМТ. При НАБА спектр параметров ФВД, отрицательно коррелировавших с уровнем лептина плазмы, оказался значительно «беднее» по сравнению с больными АБА.

Сохранялись аналогичные прямые корреляционные связи уровня лептина плазмы с гранулоцитарными клетками периферической крови ($\rho = 0,26$; $n = 73$; $p = 0,02$).

Была впервые установлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня лептина с уровнем IL-10 ($r = 0,55$; $n = 24$; $p = 0,012$). Вероятно, старение, как и повышение уровня лептина, связано с хроническим и аутоиммунным воспалением [9].

Лептин индуцирует выработку В-лимфоцитами TNF- α , IL6 и IL10 больше у пожилых людей, чем у молодых. Это связано с увеличением лептин-индуцированного фосфорилирования pSTAT3 в В-лимфоцитах у пожилых по сравнению с молодыми лицами и, вероятно, отражает баланс между про/противовоспалительными цитокинами у пожилых людей.

Характеристика уровня адипонектина в плазме крови при бронхиальной астме. Ассоциированные с ожирением провоспалительные цитокины TNF- α и IL-6, продуцируемые жировой тканью, ингибируют экспрессию м-РНК в адипоцитах и снижают продукцию адипонектина адипоцитами. Предполагают, что уровень адипонектина и экспрессия его рецепторов в легких снижены при ожирении, что приводит к утрате противовоспалительных свойств этого адипокина и, возможно, усилению тяжести БА [10]. Предполагают также, что низкий уровень адипонектина в плазме или даже в мокроте связан с риском развития БА у женщин в перименопаузе и у девочек в пубертатном возрасте, но не у мужчин.

При анализе значений адипонектина плазмы крови у больных БА нами были получены отличия в сравнении с контрольной группой практически здоровых лиц (табл. 7).

Таблица 7. Уровни адипонектина (мкг/мл) плазмы крови у больных БА

Группа сравнения	N	Медиана и процентиля (25 75)	P-значение по крит. Манна—Уитни
Контрольная группа (практически здоровые лица) (1)	44	8,16 (6,78 9,94)	1:2 $p = 0,0089^{**}$ 2:3 $p \geq 0,05$ 1:3 $p = 0,032^*$ 1:4 $p = 0,036^*$
АБА (2)	83	10,0 (7,92 14,0)	
НАБА (3)	79	9,27 (7,25 14,9)	
Получающие пероральные, системные ГКС (4)	9	12,9 (9,5 15,3)	

Между значениями этого адипокина при АБА и НАБА в целом по группам (табл. 7) отличий выявлено не было. Максимально низкими оказались значения адипонектина в плазме в группе практически здоровых лиц, а наиболее высокими — в группе больных БА, получающих системную пероральную терапию ГКС.

Повышенный уровень адипонектина в плазме крови был также описан исследователями [11] у больных, получающих терапию ИГКС, по сравнению с больными, принимавшими только β -адреномиметики, что связывали с большей степенью тяжести БА, хотя известно, что ГКС понижают уровень адипонектина.

Анализ уровней адипонектина плазмы крови в зависимости от проводимой терапии представлен в таблице 8.

Таблица 8. Уровень адипонектина плазмы крови (мкг/мл) в зависимости от терапии, проводимой ГКС

Группа сравнения	N	Медиана и процентиля (25 75)	P-значение по Краскалу—Уолису
Не получают ГКС (1)	44	8,16 (6,85 9,81)	P = 0,03*
Получают β-адреномиметики (2)	10	8,17 (7,91 9,85)	
Получают ИГКС (3)	27	9,54 (6,99 13,25)	
Получают ГКС парентерально	161	9,79 (9,72 14,75)	
Получают ГКС per os (5)	13	12,9 (7,54 15,0)	

Отличия при различных вариантах БА: АБА и НАБА (табл. 8) по уровню адипонектина плазмы крови были установлены только в двух подгруппах больных: старше 45 лет и больных с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Из таблицы 9 видно, что у больных АБА старше 45 лет и при избыточной массе тела уровни адипонектина плазмы крови были достоверно выше аналогичных показателей у больных НАБА и практически здоровых лиц.

Таблица 9. Уровень адипонектина плазмы крови (мкг/мл) у больных БА старше 45 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м²

Группа сравнения	n	Медиана и процентиля (25 75)	P по крит. Манна—Уитни
Контрольная группа, практически здоровые лица старше 45 лет (1)	16	8,66 (5,83 14,3)	2:1 p = 0,01* 3:1 p > 0,05 2:3 p = 0,04*
АБА возраст старше 45 лет (2)	37	12,6 (9,47 16,5)	
НАБА возраст старше 45 лет (3)	69	9,69 (7,07 15,5)	

Уровень адипонектина плазмы при БА в зависимости от тяжести представлен на рисунке 1.

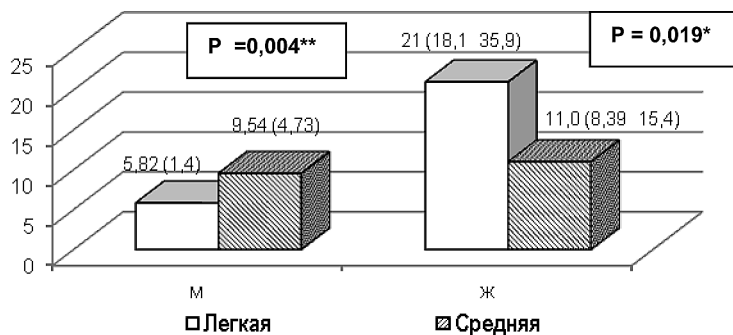


Рис. 1. Уровень адипонектина плазмы крови в зависимости от степени тяжести БА

У мужчин при БА (рис. 1) было установлено уменьшение уровня адипонектина при легком течении и повышение этого адипокина при средней степени тяжести, в отличие от женщин, у которых отмечалось противоположное, «зеркальное» уменьшение уровня адипонектина с увеличением степени тяжести заболевания.

Эти результаты согласуются с выводами [12] о том, что повышенный сывороточный уровень адипонектина обратно коррелирует с эпизодами обострения БА у женщин в пременопаузе и у девочек в пубертате, тогда как у мужчин высокий уровень сывороточного адипонектина ассоциируется с тяжелым течением БА, что связано, по-видимому, с половым диморфизмом различных изоформ адипонектина.

Характеристика индекса адипонектин/лептин плазмы крови при БА. Для интегральной характеристики баланса системных противовоспалительных/провоспалительных свойств адипокинов: адипонектина и лептина в плазме крови при БА — нами был введен индекс, отражающий содержание адипонектина в плазме крови по отношению к содержанию лептина у одних и тех же больных. Такое отношение объясняется высоким содержанием адипонектина в плазме крови в норме (3–30 мкг/мл), что, как известно, составляет примерно 0,01 % от общего белка плазмы крови и в 1000 раз превышает содержание других гормонов, таких как инсулин и лептин.

Из рисунка 2 видно, что в контрольной группе и при АБА индекс адипонектин/лептин был наиболее высок. У больных НАБА отмечалось его снижение в 2,24 относительно больных АБА, самые низкие показатели были у больных БА, получающих системные пероральные ГКС.

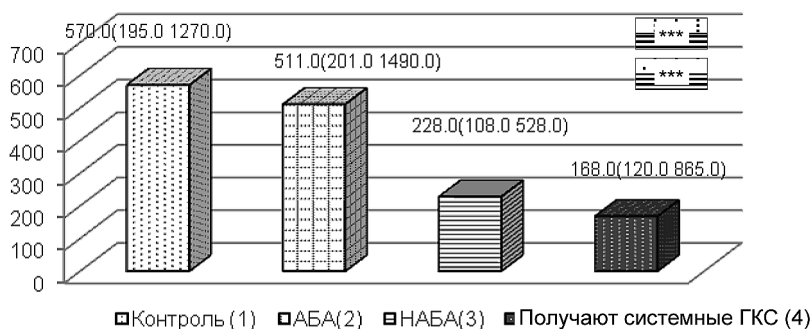


Рис. 2. Индекс адипонектин/лептин плазмы, отражающий баланс противовоспалительных/провоспалительных эффектов адипокинов при БА

Анализ индекса адипонектин/лептин в плазме крови в зависимости от фазы заболевания (рис. 3) показал повышение этого индекса в фазе ремиссии. При этом повышение индекса было статистически значимо как при АБА, так и при НАБА в фазе ремиссии, чего не отмечалось при анализе уровня адипонектина в динамике при БА.

Существенные отличия значений индекса были получены у больных БА в гендерных группах (рис. 4).

У мужчин, как у здоровых лиц, так и больных с БА (рис. 4), отмечались наиболее высокие значения индекса адипонектин/лептин, максимально выраженные у здоровых мужчин. Снижение значений адипонектина плазмы отмечалось у всех женщин, наиболее выраженное при НАБА, что соответствовало более низкому индексу адипонектин/лептин. У женщин при АБА было установлено повышение индекса относительно группы НАБА и здоровых женщин.

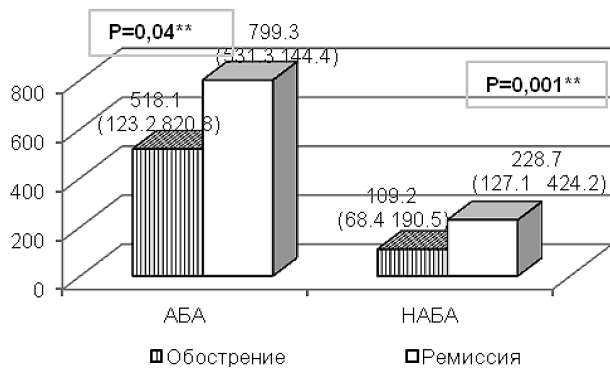


Рис. 3. Индекс адипонектин/лептин плазмы крови в зависимости от фазы заболевания

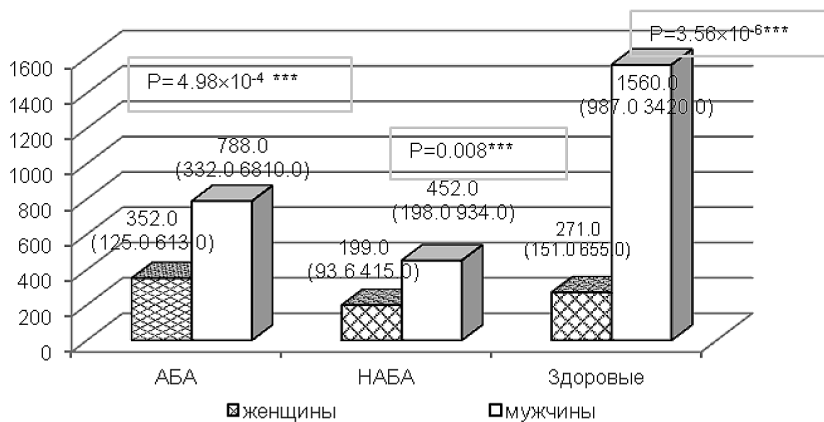


Рис. 4. Показатели индекса адипонектин/лептин в плазме крови при БА в зависимости от пола

Характеристика уровня адипокинов мокроты при БА. Анализ уровня адипокинов в мокроте при БА выявил низкие уровни как лептина, так и адипонектина в фазе обострения. Повышенный уровень резистина в мокроте был установлен нами впервые (рис. 5).

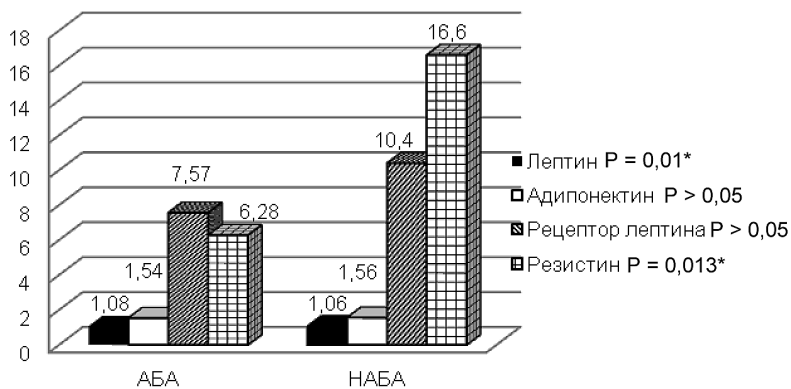


Рис. 5. Уровень адипокинов в мокроте больных БА

При этом у больных АБА уровень лептина в мокроте был выше, чем при НАБА ($p = 0,01$). Значения индекса (уровень лептина в мокроте / уровень лептина в плазме) у больных АБА с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ относительно больных НАБА ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ были почти в десять раз выше (0,276; 0,038–0,79) и (0,027; 0,012–0,086), $p = 0,04$.

Лептин в мокроту, вероятно, проникал из системного кровотока путем пассивной диффузии, а «клиренс» лептина осуществлялся легкими, что позволяет предполагать саногенетическую роль легких как органа выделения при обострении БА. Отличия были получены при сопоставлении этого индекса и степени тяжести у больных АБА и НАБА. У больных АБА с ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ легкого течения относительно АБА ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ средней степени тяжести индекс «уровень лептина в мокроте / уровень лептина в плазме» оказался в 3,2 раза больше (0,032 0,016–0,13) (0,010 0,009–0,017), $p = 0,03$. Аналогичные результаты были получены при сопоставлении индекса у больных НАБА ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ легкого течения и НАБА ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ средней тяжести. Превышение индекса при НАБА легкого течения против НАБА средней тяжести было в восемь раз (0,032 0,017–0,13) (0,012 0,009–0,023), $p = 0,04$.

Таким образом, повышение индекса «уровень лептина в мокроте / уровень лептина в плазме» связано, по нашему мнению, с положительным клиренсом лептина в мокроте как одного из механизмов саногенеза и отражает уменьшение тяжести заболевания.

Адипонектин в мокроте, как при АБА, так и при НАБА, был значительно снижен. Не выявлено отличий между вариантами БА ($p < 0,05$), что соответствует представлениям о том, что низкий уровень адипонектина в мокроте при БА — предиктор развития заболевания, более значимый с точки зрения прогноза, чем уровень сывороточного адипонектина, лептина, ИМТ [11].

При этом высокий уровень адипонектина как в мокроте, так и в плазме крови значительно уменьшает риск развития БА, гиперреактивности бронхов, эозинофильного воспаления и системного оксидантного стресса дыхательных путей. Предполагается, что фармакологическая модификация адипонектина в мокроте может служить основой для разработки методов профилактики или терапии БА [10], при этом доминантной в отношении содержания в мокроте является низкомолекулярная фракция (LMW) адипонектина.

Повышенный уровень резистина в мокроте при НАБА достигал максимальных значений у больных старше 45 лет, что в четыре раза превышало аналогичные показатели при АБА ($p = 0,013$). У женщин с избыточной массой тела в целом также отмечалось увеличение в 2,4 раза уровня резистина в мокроте, а в подгруппе женщин старше 45 лет с ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ — в 3,6 раза.

При этом при НАБА уровни резистина в плазме и в мокроте не выявляли корреляционных взаимосвязей, что, по-видимому, предполагает наличие иных источников резистина в органе-мишени. Рецепторы к резистину, индуцирующему выработку TNF- α , экспрессированы в макрофагах, в том числе и альвеолярных [13]. В этой связи особенно важно то, что при НАБА, в отличие от АБА, отмечались «богатые» отрицательные корреляционные связи уровня резистина в мокроте с параметрами ФВД, характеризующими ухудшение бронхиальной проходимости, в том числе и на уровне дистальных бронхов ОФВ₁ $\rho = -0,47$ $p = 0,04$; МОС50; $\rho = -0,45$ $p = 0,04$; МОС75 $\rho = -0,51$ $p = 0,01$.

Таким образом, повышенный уровень резистина в мокроте может быть обусловлен повышением экспрессии резистина и продукцией TNF- α , IL-1 β , IL-6 в органе-мишени альвеолярными макрофагами и периферическими мононуклеарами и наличием интраторакальных источников резистина в мокроте, а также паракринных эффектов резистина в этой группе больных.

При анализе механизмов взаимосвязи между инфекционным воспалением и резистином в клетках гранулоцитарного ряда и преадипоцитах было установлено повышение профиля провоспалительных цитокинов в присутствии LPS липополисахарида, участвующего в модуляции инфекционного воспаления, основного токсигенного компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий *in vivo* и *in vitro* [14]. При этом IL-1, IL-6, TNF- α продуцируются периферическими клетками иммунной системы, через активацию таких транскрипционных факторов, как NK- β , STAT, Ap-1. Предполагается, что LPS увеличивают экспрессию резистина в моноцитах через указанные сигнальные пути.

Характеристика уровня резистина в плазме крови при БА. Резистин принадлежит к RELM/FIZZ семейству цистеин секретирующих протеинов, гомологичных резистину, называемых резистин-подобными молекулами, или RELM, RELM- α , RELM- β , RELM- γ .

В исследованиях на моделях животных было показано, что резистин-подобные молекулы могут индуцировать воспаление, ангиогенез, пролиферацию гладкой мускулатуры бронхов и, возможно, участвовать в патогенезе БА. Имеется совсем немного исследований, где изучалась роль резистина при БА.

В литературе были описаны противоречивые результаты при изучении резистина при БА у людей. У детей с атопической БА уровень резистина в плазме был ниже, чем у детей с БА без атопии и в контрольной группе [15]. Выявили отрицательные корреляционные связи между уровнем резистина плазмы, эозинофилией крови и IgE и положительные взаимосвязи между уровнем резистина плазмы крови и результатами пробы с метахолином (гиперреактивностью) бронхов [10]. Применив регрессионный анализ с поправкой на ИМТ, лептин и адипонектин, установили, что низкая концентрация резистина в плазме может быть предиктором БА.

В нашем исследовании уровень резистина плазмы крови в контрольной группе практически здоровых лиц отрицательно коррелировал с уровнем противовоспалительного IL-10 ($\rho = -0,74$ $p = 0,003$). Результаты уровней резистина плазмы крови при БА представлены в таблице 10.

Таблица 10. Уровень резистина плазмы крови (нг/мл) больных БА

Группа сравнения	N	Медиана и процентиля (25 75)	P-значение по крит. Манна—Уитни
Практически здоровые (1)	44	5,04 (4,05 6,8)	1:2 $P > 0,05$ 1:3 $P = 0,01^*$ 1:4 $p > 0,05$
АБА (2)	83	5,55 (4,31 7,1)	2:3 $P = 0,09$
НАБА (3)	79	6,0 (4,56 8,8)	2:4 $p > 0,05$
Получающие системные пероральные ГКС (4)	9	5,84 (4,46 7,52)	3:4 $p > 0,05$

Как видно из таблицы 10, при БА уровень резистина плазмы крови был достоверно выше по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц, преимущественно за счет больных НАБА.

Анализ уровня резистина плазмы крови в зависимости от фазы заболевания показал снижение уровня этого адипокина в фазе ремиссии заболевания только в группе больных НАБА (табл. 11).

Таблица 11. Уровень резистина в зависимости от фазы заболевания

Группа сравнения		N	Медиана и процентиля (25 75)	P-значение по крит. Вилкоксона
АБА	Обострение	15	7,13 (6,3 8,9)	$P \geq 0,05$
	Ремиссия	15	4,93 (3,7 6,74)	
НАБА	Обострение	19	8,03 (5,7 14,8)	$P = 0,008^{**}$
	Ремиссия	19	6,01 (3,9 8,3)	
АБА Женщины	Обострение	9	7,25 (6,4 10,1)	$P \geq 0,05$
	Ремиссия	9	5,25 (4,0 11,2)	
НАБА Женщины	Обострение	17	8,17 (6,8 15,5)	$P = 0,0003^{***}$
	Ремиссия	17	6,01 (3,9 7,6)	

Уровни резистина при АБА в целом обратно коррелировали с показателями бронхиальной проходимости, в особенности у больных АБА с нормальным ИМТ (ЖЕЛ $\rho = -0,27$ $p = 0,01$; ОФВ₁ $\rho = -0,29$; $p = 0,007$), тогда как положительные взаимосвязи устанавливались между уровнем резистина плазмы и ИМТ ($\tau = 0,24$ $p = 0,02$), возрастом больных АБА ($\tau = 0,24$; $p = 0,02$), уровнем лептина плазмы крови ($\rho = 0,24$ $p = 0,028$) и уровнем растворимого рецептора лептина в плазме, что, по-видимому, указывает на патогенетическую взаимосвязь между избыточной массой тела, возрастом, уровнем лептинемии и уровнем резистина плазмы. С увеличением ИМТ при АБА, от избыточной массы тела до ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²), отмечалось постепенное «обеднение» и отсутствие корреляционных связей между уровнем резистина плазмы крови и параметрами ФВД, что может указывать на отсутствие влияния резистина на бронхиальную проходимость по мере увеличения массы тела, но что при этом не исключает влияния резистина на гиперреактивность бронхов у больных с избыточной массой тела и ожирением.

В группе женщин АБА с ИМТ ≥ 30 кг/м² была получена отрицательная корреляционная связь уровня резистина с уровнем адипонектина, ключевым адипокином с известными протективными эффектами при БА ($\rho = -0,56$, $p = 0,02$).

Важно еще и то, что уровни резистина мокроты и плазмы крови положительно коррелировали между собой ($\tau = 0,56$; $p = 0,01$) только при АБА с ИМТ ≥ 25 кг/м², что, по-видимому, связано с диффузией резистина из плазмы крови в мокроту при невысоком, не отличающемся от контрольной группы уровне резистина при АБА, аналогично клиренсу лептина из плазмы крови в мокроту. Уровень резистина плазмы положительно коррелировал с эозинофилами мокроты при АБА $\rho = 0,35$ $p < 0,05$, причем вне зависимости от ИМТ и возраста, и отрицательно — с нейтрофилами

мокроты $\rho = -0,31$ $p < 0,05$, при этом аналогичная связь с эозинофилами мокроты отмечалась и при НАБА $\rho = 0,28$ $p < 0,05$, но, напротив, у этих больных наблюдалась положительная взаимосвязь уровня резистина плазмы с нейтрофилами мокроты, преимущественно у женщин старшей возрастной группы — $\rho = 0,34$, $p < 0,05$.

Можно предположить, что при АБА ухудшение показателей бронхиальной проходимости может быть связано в том числе с участием резистина в привлечении эозинофилов в орган-мишень.

Уровень резистина плазмы при НАБА также положительно коррелирует с уровнем лептина ($\rho = 0,26$, $p = 0,02$), тогда как с уровнем резистина в мокроте связь отсутствовала. Этот факт представляется особенно важным в связи с выявлением в мокроте при НАБА наибольшего уровня резистина, что предполагает наличие интраторакальных источников резистина.

В отличие от больных АБА при НАБА нами не было получено множественных корреляционных связей между параметрами ФВД и уровнем резистина плазмы, а, напротив, имелось «обеднение» таковых, несмотря на повышенный системный уровень этого адипокина. Этот факт, по нашему мнению, может преимущественно отражать участие резистина в формировании гиперреактивности бронхов и в меньшей степени — бронхиальной обструкции у этой группы больных БА.

В заключение отметим, что нами выдвигается представление о гетерогенности бронхиальной астмы по отношению к адипокиновой сигнализации: выявлены изменения, касающиеся дисбаланса как провоспалительных (лептина, резистина), так и противовоспалительных (адипонектина) сигнальных молекул на системном уровне, органном уровне (в мокроте) и клетках-мишенях (моноклеарах периферической крови). При этом дисбаланс в адипокиновой сигнализации при БА ассоциирован с тяжестью течения заболевания, ее вариантом, возрастом и полом пациентов, а также с параметрами функции внешнего дыхания.

В мокроте больных БА выявлен как лептин, так и резистин. Установленный феномен присутствия адипокинов в мокроте рассматривается как один из механизмов элиминации адипокинов при обострении БА, что позволяет расширить понимание нереспираторных функций легких при БА.

Литература

1. Hancox R. J., Poulton R., Greene J. M., McLachlan C. R., Pearce M. S., Sears M. R. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function // *Thorax*. 2009. Vol. 64, No 3. P. 228–232.
2. Dixon A. E., Dixon A. E., Holguin F., Sood A., Salome C. M., Pratley R. E., Beuther D. A., Celedón J. C., Shore S. A. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010. Vol. 7, No 5. P. 325–335.
3. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Лептин в мокроте у больных бронхиальной астмой // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина*. 2014. Вып. 3. С. 50–55.
4. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме // *Ученые записки ПСПбГМУ*. 2014. Т. 21, № 3. С. 34–40.
5. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина*. 2013. Вып. 1. С. 34–44.
6. 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. Т. 20, № 1. С. 31–35.
7. Myers M. G., Gowley M. A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance // *Annu. Rev. Physiol.* 2008. Vol. 70. P. 537–556.

8. Sutherland T. J., Sears M. R., McLachlan C. R., Poulton R., Hancox R. J. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009. Vol. 103, No 2. P. 101–107.

9. Gupta S., Agrawal S., Gollapudi S. Increased activation and cytokine secretion in B cells stimulated with leptin in aged humans // *Immun. Ageing.* 2013. Vol. 10, No 1. P. 3.

10. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies // *J. Allergy.* 2013. Vol. 2013. P. 1–15.

11. Lessard A., St-Laurent J., Turcotte H., Boulet L. P. Leptin and adiponectin in obese and non-obese subjects with asthma // *Biomarkers.* 2011. Vol. 16, No 3. P. 271–273.

12. Garcia P., Sood A. Adiponectin in pulmonary disease and critically ill patients // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19, No 32. P. 5493–5500.

13. Lehrke M., Reilly M. P., Millington S. C., Iqbal N., Rader D. J., Lazar M. A. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans // *PLoS Med.* 2004. Vol. 1. P. e45.

14. Lu S. C., Shieh W. Y., Chen C. Y., Hsu S. C., Chen H. L. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro // *FEBS Letters.* 2002. Vol. 530. P. 158–162.

15. Kim S. H., Sutherland E. R., Gelfand E. W. Is there link between obesity and asthma? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014. Vol. 6, No 3. P. 189–195.

Для цитирования: Mineev V. N., Lalaeva T. M., Нестерович И. И. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина.* 2016. Вып. 3. С. 5–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.301.

References

1. Hancox R. J., Poulton R., Greene J. M., McLachlan C. R., Pearce M. S., Sears M. R. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. *Thorax*, 2009, vol. 64, no. 3, pp. 228–232.

2. Dixon A. E., Dixon A. E., Holguin F., Sood A., Salome C. M., Pratley R. E., Beuther D. A., Celedón J. C., Shore S. A. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2010, vol. 7, no. 5, pp. 325–335.

3. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Vasiljeva T. S., Kuzmina A. A. Leptin v mokrote u bol'nykh bronkhial'noi astmoi [Leptin in sputum of asthma patients]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2014, issue 3, pp. 50–55. (In Russian)

4. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Vasiljeva T. S., Kuzmina A. A. Mokrota kak istochnik adipokinov pri bronkhial'noi astme [Sputum as a source of adipokines in bronchial asthma]. *The Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 34–40. (In Russian)

5. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Vasilieva T. S. Osobennosti leptinovoï signalizatsii pri bronkhial'noi astme [The leptin alarm system at bronchial asthma]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2013, issue 1, pp. 34–44. (In Russian)

6. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Vasiljeva T. S., Kuzmina A. A. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie rezistina pri bronkhial'noi astme s ozhireniem [Clinico-pathogenetic importance of resistin in the patients with bronchial asthma and obesity]. *The Record of the или Scientific notes of I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 31–35. (In Russian)

7. Myers M. G., Gowley M. A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu. Rev. Physiol.*, 2008, vol. 70, pp. 537–556.

8. Sutherland T. J., Sears M. R., McLachlan C. R., Poulton R., Hancox R. J. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2009, vol. 103, no. 2, pp. 101–107.

9. Gupta S., Agrawal S., Gollapudi S. Increased activation and cytokine secretion in B cells stimulated with leptin in aged humans. *Immun. Ageing.*, 2013, vol. 10, no. 1, p. 3.

10. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J. Allergy*, 2013, vol. 2013, pp. 1–15.

11. Lessard A., St-Laurent J., Turcotte H., Boulet L. P. Leptin and adiponectin in obese and non-obese subjects with asthma. *Biomarkers*, 2011, vol. 16, no. 3, pp. 271–273.

12. Garcia P., Sood A. Adiponectin in pulmonary disease and critically ill patients. *Curr. Med. Chem.*, 2012, vol. 19, no. 32, pp. 5493–5500.

13. Lehrke M., Reilly M. P., Millington S. C., Iqbal N., Rader D. J., Lazar M. A. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.*, 2004, vol. 1, p. e45.

14. Lu S. C., Shieh W. Y., Chen C. Y., Hsu S. C., Chen H. L. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Letters*, 2002, vol. 530, pp. 158–162.

15. Kim S. H., Sutherland E. R., Gelfand E. W. Is there link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 189–195.

For citation: Mineev V. N., Lalaeva T. M., Nesterovich I. I. Adipokine signaling in bronchial asthma in combination with overweight. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2016, issue 3, pp. 5–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.301.

Статья поступила в редакцию 27 июня 2016 г.

Контактная информация

Минеев Валерий Николаевич — доктор медицинских наук; vnmineev@mail.ru
Лалаева Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук; t.lalaeva@yandex.ru
Нестерович Ирина Ивановна — доктор медицинских наук; nester788@gmail.com

Mineev Valery N. — DM; vnmineev@mail.ru
Lalaeva Tatiana M. — PhD; t.lalaeva@yandex.ru
Nesterovich Irina I. — DM; nester788@gmail.com