

РОЛЬ МЕДІАТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ І АТОПІЇ В ОБТЯЖЕННІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ ВІСЦЕРАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Г. А. ФАДЄЄВА

Сумський державний університет, медичний інститут

Частота ожиріння за останні роки зростає, набуваючи проблеми світового значення, привертає увагу клініцистів різних спеціальностей [50]. Бронхіальна астма (БА), асоційована із вісцеральним ожирінням (ВО), не є виключенням, оскільки має тяжкий перебіг, а невіршеність спільних патогенетичних аспектів взаємообтяження призводить до неповного контролю над перебігом захворювання.

З патогенезу БА на сьогодні відомо, що їй притаманні зміни у різних ланках імунної системи, а саме:

- активація Т-клітин та індукція синтезу цитокінів із зниженням у порівнянні із здоровими співвідношення T_1/T_2 хелперів та переважанням активності Т хелперів 2 типу [4, 45]; активація опасистих клітин, еозинофілів [29]; зниження вмісту Т-лімфоцитів (CD3+), Т-супресорів (CD8+) при збереженні вмісту Т-хелперів (CD4+) [3];

- порушення цитокінового гомеостазу проявляється підвищенням рівнів прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , лептину) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) медіаторів [2, 3, 35], але кількість останніх недостатня для подолання хронічного алергічного запалення. Відомо, що цитокіни регулюють запальну відповідь при БА та визначають її вираженість [10];

- надмірна експресія активаційних маркерів лімфоцитів (CD25, HLA-DR) та молекул адгезії (CD11b, CD38, CD54), які забезпечують міграцію еозинофілів у вогнище запалення (bronхи), контакти між клітинами у процесі імунних реакцій [3];

- підвищені синтез ІgE В-лімфоцитами під впливом цитокінів Т-лімфоцитів та експресія рецепторів до ІgE (CD23) на лімфо- і моноцитах, які забезпечують контакт із В-клітинами [3, 7, 19, 29].

Згідно досліджень вчених, БА досить часто асоціює із ВО [11, 18]. Описано декілька механізмів обтяжливого впливу ВО на БА, серед яких слід відмітити здатність жирової тканини виробляти прозапальні цитокіни (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α та ін.) та, особливо, у великій кількості лептин [11, 18]. Лептин індукуює продукцію ІЛ-1 β [32], ІЛ-6 та ФНП- α моноцитами, адипоцитами [20, 28, 36], хемокінів: ІЛ-8, ростового онкогену- α , хемоатрактантного протеїну моноцитів MCP-1 [51], підвищує експресію молекул адгезії ICAM-1 та CD18 на поверхні еозинофілів та ендотеліальних клітин [17, 44, 51], маркерів активації CD25, CD71, CD69 на CD4+ та CD8+ лімфоцитах [21], фагоцитарну активність

макрофагів [17, 41, 44]. Лептин також стимулює хемокінетичну міграцію еозинофілів [51] та нейтрофілів у вогнище запалення та вивільнення ними кисневих радикалів [31, 37, 47], синтез арахідонової кислоти макрофагами за рахунок підвищення активності фосфоліпази A_2 , простагландину E_2 , лейкотрієну (ЛТ) B_4 і в меншій мірі цистеїнілових ЛТ $C_4D_4E_4$ (цисЛТ) [34].

Роль лептину у патогенезі загострень при БА підтверджує факт формування гіперреактивності дихальних шляхів та підвищення сироваткового ІgЕ у попередньо сенсibiliзованих овалбуміном тварин із дефіцитом маси тіла, яким вводили підшкірно лептин [15]. За даними Vieira V.J. et al. (2005), частота підвищеного специфічного ІgЕ у жінок із ожирінням втричі вища, ніж у жінок із нормальною масою тіла (НМТ) [16].

Відомо також, що пацієнти з ожирінням мають низькі рівні протизапального ІЛ-10. Mattioli B. et al. (2005), виділивши культури зрілих та незрілих опасистих клітин із крові здорових волонтерів та обробивши їх лептином, зробили висновки про те, що лептин активує продукцію цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП) та хемокінів, знижуючи вивільнення ІЛ-10, індукуює поляризацію актинових філаментів опасистих клітин, сприяючи їх міграції, адгезії та міжклітинним контактам [40]. При ожирінні, особливо вісцеральному, зниження концентрації адипонектину сприяє зменшенню продукції ІЛ-10 макрофагами [8]. Отже, наявність ожиріння призводить до зниження секреції ІЛ-10, до ефектів якого належать деактивація макрофагів, еозинофілів, базофілів, опасистих клітин та лімфоцитів шляхом зниження продукції прозапальних цитокінів, зменшення експресії CD23, переключення В-лімфоцитів на синтез ІgG із зниженням продукції ІgЕ [10, 13, 22, 26, 29]. DiMeo et al. (2008) дослідили, що при відсутності ЛТ підвищується продукція ІЛ-10, ІЛ-4 із супутнім зниженням вивільнення прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-12, γ -інтерферону) [23].

При ожирінні і при його констеляції із БА спостерігається супресія субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4CD45 RO+, CD8+), цитотоксичних клітин, збільшення кількості В-лімфоцитів [1, 3, 49].

Зміна співвідношення T_1/T_2 клітин із пригніченням розвитку T_1 - та підвищенням активності T_2 -лімфоцитів, що проявляється збільшенням продукції ІЛ-4, ІЛ-13 є важливим у розвитку ІgЕ-опосередкованих алергічних реакцій. Високі рівні загального ІgЕ свідчать про домі-

нуючий вплив T_2 -цитокінового профілю на імунну відповідь при БА. Підтвердженням цього є інфільтрація слизової оболонки бронхів активованими Т-лімфоцитами-хелперами ($CD4^+$), більша частина з яких — T_2 -лімфоцити [4].

Встановлено також, що зниження маси тіла хворих на ожиріння та хворих на БА із ВО призводить до зменшення рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-6, лептину), IgE і до зростання ІЛ-10 [14, 27, 33, 38, 39], ліквідації Т-клітинної дисфункції [49].

Отже, при ВО спостерігається системне порушення синтезу цитокінів, ЛТ та інших медіаторів та молекул, що має значення для персистенції запалення в бронхах.

Метою дослідження було вивчення одного із механізмів обтяжливого впливу ВО на перебіг БА шляхом визначення рівнів цисЛТ, про- та протизапальних цитокінів, загального IgE у хворих на БА.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 80 хворих на БА із перебігом середньої тяжкості та тяжким. I групу склали 22 пацієнти із БА та нормальною масою тіла ($IMT = 23,8 \pm 1,25 \text{ кг/м}^2$), II групу — 58 хворих на БА із ожирінням ($IMT = 33,7 \pm 0,37 \text{ кг/м}^2$). 20 практично здорових осіб (ПЗО) склали контрольну групу.

Діагностику та лікування БА здійснювали згідно Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. "Протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму". Визначали масу тіла, ріст та індекс маси тіла (ІМТ), показники якого оцінювали згідно рекомендацій ВООЗ. Відношення обсягу талії до обсягу стегон більше 0,85 у жінок і більше 0,9 у чоловіків, ОТ більший 94 см у чоловіків і більший 80 см у жінок (IDF, 2005) трактували як вісцеральний тип ожиріння.

За допомогою ІФА-наборів досліджували рівні сироваткового лептину (DRG, Німеччина), ІЛ-6, ІЛ-10 ("Протеїновий контур", Росія), цистеїнілових лейкотриєнів $C_4/D_4/E_4$ (Neogen, США/Канада), загального IgE ("Полігност", Росія).

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики. Достовірність різниці середніх величин оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняльні дані про концентрацію медіаторів запалення у хворих досліджуваних груп представлені у таблиці. При оцінці рівня лептину у хворих I групи

встановлено його підвищення у 3 рази, у хворих II групи — у 7,6 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,001$). Підвищений вміст лептину у хворих II групи у порівнянні із таким у хворих на БА з нормальною масою тіла свідчить про зростання продукції лептину у міру збільшення ІМТ, що співзвучно з результатами інших дослідників [5, 24, 39].

Рівень ІЛ-6 у крові хворих I та II груп у 2,6 та 5,6 разів, відповідно, перевищував показник ПЗО і становив ($11,3 \pm 0,38$) та ($24,3 \pm 1,58$) пг/мл. Відомо, що підвищення циркулюючого ІЛ-6 активує експресію молекул адгезії на ендотелії, продукцію гострофазових білків й локально впливає на фіброгенез і ремоделювання дихальних шляхів [6], є кофактором синтезу IgE активованими В-лімфоцитами [29].

ЛТ — єдиний вид медіаторів, пригнічення активності яких призводить до покращання функції легень і зниження вираженості симптомів БА [30]. ЦисЛТ володіють високою здатністю викликати бронхоспазм, вазодилатацію, підвищення проникливості посткапілярних венул та секрецію слизу [12], беруть участь у ремоделюванні дихальних шляхів за рахунок збільшення кількості келихоподібних клітин та судин, проліферації гладеньких м'язових клітин, вивільнення колагену міофібробластами з подальшим його субепітеліальним накопиченням (фіброзом) [42, 43, 46]. При ремоделюванні мітогенез гладких м'язів індукується факторами росту через активацію ЛТ рецепторів [46]. ЛТ активують моноцити, дендритні клітини, еозинофіли [12, 22, 43], сприяючи їх хемотаксису; адгезію нейтрофілів до ендотелію судин та продукцію ІЛ-1 моноцитами [4]. Концентрація медіаторів ліпідного походження (цис ЛТ) у обстежених хворих II групи достовірно відрізнялась від такої у хворих I групи, перевищуючи показник ПЗО у 5 разів. Отриманими даними очевидно можна пояснити більш виражені обструктивні зміни у хворих на БА, асоційовану із ВО при оцінці функції зовнішнього дихання [25].

Підтвердженням активності запалення в організмі є рівень протизапального ІЛ-10, який у хворих на БА із ВО був нижчим, ніж у хворих із НМТ ($p < 0,05$), що свідчить про зниження протизапального потенціалу за рахунок гальмівного впливу лептину та ЛТ на синтез ІЛ-10 [23, 40].

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом виявлено: позитивний кореляційний зв'язок ІМТ

Таблиця. Концентрація цитокінів та цис ЛТ у крові хворих на бронхіальну астму

Показники (пг/мл)	Контроль (n = 20)	I група (n = 22)	II група (n = 58)
Лептин	$4,9 \pm 0,54$	$14,9 \pm 0,75^*$	$37,2 \pm 1,48^{* \#}$
ІЛ-6	$4,3 \pm 0,31$	$11,3 \pm 0,38^*$	$24,3 \pm 1,58^{* \#}$
ІЛ-10	$4,1 \pm 0,43$	$12,9 \pm 1,28^*$	$9,2 \pm 0,76^{* \#}$
ЛТ $C_4/D_4/E_4$	$66,8 \pm 7,95$ (n=12)	$258,5 \pm 27,58^*$ (n=12)	$340,7 \pm 26,54^{* \#}$ (n= 26)

Примітки: 1.* — достовірність відмінності ($p < 0,001$) показників у порівнянні із контролем; 2. # — достовірність відмінності ($p < 0,05$) показників у порівнянні із I групою.

з рівнями лептину ($r = 0,78$; $p < 0,001$), ІЛ-6 ($r = 0,59$; $p < 0,001$), цис ЛТ ($r = 0,38$; $p < 0,05$), а також між рівнем лептину та цис ЛТ ($r = 0,35$; $p < 0,01$), між рівнем лептину та ІЛ-6 ($r = 0,69$; $p < 0,001$), що співзвучно із даними Bullo M. et al. (2003) [48]. При з'ясуванні питання про взаємозалежність вмісту цис ЛТ і ІЛ-10 виявлено зниження концентрації ІЛ-10 на фоні гіперлейкотрієнемії ($r = -0,42$; $p < 0,05$). Прямий кореляційний зв'язок між вмістом прозапальних цитокінів та ІМТ свідчить про те, що жирова тканина є додатковим джерелом синтезу медіаторів запалення (лептину, ІЛ-6), які залучені в механізм обтяжливого впливу ожиріння на перебіг БА.

Встановлено, що ожиріння у дітей і підлітків супроводжувалося більш високими рівнями загального ІgЕ як маркера atopії [9]. Кількість загального ІgЕ в обстежених хворих становила: в І-й групі ($240,1 \pm \pm 19,92$) МО, в ІІ-й — ($298,6 \pm 16,32$) МО у порівнянні з його вмістом у ПЗО ($28,15 \pm 3,75$ МО). Таким чином, рівень ІgЕ у хворих на БА із ВО був вищим у порівнянні з пацієнтами І групи ($p < 0,05$), що доводить роль гіперлептинемії та недостатнього синтезу ІЛ-10 в під-

тримці та в деякій мірі ініціації алергічного запалення в бронхах.

Отримані дані щодо гіперпродукції цис ЛТ, ІЛ-6, ІgЕ та лептину, який структурно гомологічний інтерлейкіну-6 [11], та менш вираженого підвищення протизапального ІЛ-10 відображають рівень активності алергічного запального процесу у хворих на БА із ВО.

Висновки

1. У міру наростання ІМТ у хворих на БА збільшуються рівні сироваткового лептину, ІЛ-6, цис ЛТ.

2. У хворих на БА із ВО концентрація ІЛ-10 нижча у порівнянні із хворими на БА із НМТ.

3. Підвищена продукція медіаторів запалення і зниження протизапального ІЛ-10 — одна із ланок патогенезу, яка пояснює більш тяжкий перебіг БА на фоні ВО.

4. Високий рівень загального ІgЕ у хворих на БА із ВО доводить роль ожиріння в розвитку та підтримці ІgЕ-залежних реакцій.

Метою подальшого дослідження є вивчення протизапальної ефективності антилейкотрієнового препарату у хворих на БА, асоційовану із ВО.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гришкевич, Н. Ю. Изменения в популяционном и субпопуляционном составе иммунокомпетентных клеток у детей с различной формой ожирения [Текст] / Н. Ю. Гришкевич, В. Т. Манчук, А. А. Савченко // Мед. иммунология. — 2004. — Т. 6, № 3–5. — С. 283–284.
2. Победьонна, Г. П. Системні зміни цитокінового гомеостазу у хворих на бронхіальну астму тяжкого перебігу [Текст] / Г. П. Победьонна // Український терапевтичний журнал. — 2005. — № 2. — С. 49–51.
3. Приступа, Л. Н. Конституція бронхіальної астми та ожиріння: епідеміологія та імунологічні механізми взаємного обтяження [Текст] / Л. Н. Приступа // Астма та алергія. — 2005. — № 2–4. — С. 38–42.
4. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей [Текст] / И. И. Балаболкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 1. — С. 26–35.
5. Содержание лептина у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом [Текст] / Г. Ю. Бабаджанова, А. Б. Нагорный, Ю. С. Лебедин, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. — 2003. — № 3. — С. 18–20.
6. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma [Text] / G. Chiappara [et al.] // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 1, № 1. — P. 85–93.
7. Allergen-mediated modulation of CD23 expression is interferon-gamma and interleukin-10 dependent in allergic and non-allergic individuals [Text] / A. C. Roever, G. Heine, T. Zuberbier, M. Worm // Clin. Exp. Allergy. — 2003. — Vol. 33, № 11. — P. 1568–1575.
8. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss [Text] / M. R. Manigrasso [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 10. — P. 5876–5879.
9. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 [Text] / C. M. Vissness [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — Feb 20 — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230960>.
10. Barnes, P. J. Cytokine modulators as novel therapies for asthma [Text] / P. J. Barnes // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 2002. — № 42. — P. 81–98.
11. Beutner, D.A. Obesity and asthma [Text] / D. A. Beutner, S. T. Weiss, E. R. Sutherland // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 174, № 2. — P. 112–119.
12. Bisgaard, H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma [Text] / H. Bisgaard // Allergy. — 2001. — № 56. — P. 7–11.
13. Chung, F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon- γ [Text] / F. Chung // Mediators of Inflammation. — 2001. — Vol. 10. — P. 51–59.
14. Clinical symptom relief in obese patients with persistent moderate asthma secondary to decreased obesity [Text] / A. Hernandez Romero [et al.] // Rev. Alerg. Mex. — 2008. — Vol. 55, № 3. — P. 103–111.
15. Effect of leptin on allergic airway responses in mice [Text] / S.A. Shore [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — № 115. — P. 103–109.
16. Elevated atopy in healthy obese women 1,2,3,4,5 [Text] / V. J. Vieira, A. M. Ronan, M. R. Windt, A. R. Tagliaferro // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 82, № 3. — P. 504–509.
17. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation [Text] / G. Fantuzzi // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — № 115. — P. 911–919.

18. Ford, E.S. The epidemiology of obesity and asthma [Text] / E. S. Ford // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — № 115. — P. 897–909.
19. Gagro, A. Allergen-Induced CD23 on CD4+T lymphocytes and CD21 in B lymphocytes in patients with allergic asthma: evidence and regulation [Text] / A. Gagro, S. Rabatic // Eur. J. Immunol. — 1994. — Vol. 24, № 5. — P. 1109–1114.
20. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes [Text] / H. Zarkesh-Esfahani [et al.] // J. Immunol. — 2001. — № 167. — P. 4593–4599.
21. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes [Text] / C. Martin-Romero, J. Santos-Alvarez, R. Goberna, V. Sanchez-Margalet // Cell Immunol. — 2000. — Vol. 199, № 1. — P. 15–24.
22. IL-10 inhibits cysteinyl leukotriene-induced activation of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells [Text] / G. Wozczek [et al.] // J. Immunol. — 2008. — Vol. 180, № 11. — P. 7597–7603.
23. Increased interleukin-10 production and Th2 skewing in the absence of 5-lipoxygenase [Text] / D. DiMeo [et al.] // Immunology. — 2008. — Vol. 123, № 2. — P. 250–262.
24. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals [Text] / F. M. van Dielen [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25, № 12. — P. 1759–1766.
25. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents [Text] / M. Peters-Golden [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27, № 3. — P. 495–503.
26. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor [Text] / K.W. Moore, R. de Waal Malefyt, R.L. Coffman, A. O'Garra // Annu. Rev. Immunol. — 2001. — № 19. — P. 683–765.
27. Jung, S. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss [Text] / S. Jung, H. Park, K. Kim // J. Nutr. Biochem. — 2008. — Vol. 19, № 6. — P. 371–375.
28. Lappas, M. 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 [Text] / M. Lappas, M. Permezel, G.E. Rice // Endocrinology. — 2005. — Vol. 146, № 8. — P. 3334–3342.
29. Larche, M. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma [Text] / M. Larche, D.S. Robinson, A.B. Kay // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111, № 3. — P. 450–463.
30. Leff, A. R. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy [Text] / A. R. Leff // Annu. Rev. Med. — 2001. — № 52. — P. 1–14.
31. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? [Text] / F. Caldefie-Chezet [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. — 2001. — № 69. — P. 414–418.
32. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1 [Text] / G. N. Luheshi [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96, № 12. — P. 7047–7052.
33. Leptin and the Proinflammatory State Associated with Human Obesity [Text] / C. J. Hukshorn [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 4. — P. 1773–1778.
34. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression [Text] / P. Mancuso [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2004. — Vol. 287, № 3. — P. 497–502.
35. Leptin: does it have any role in childhood asthma? [Text] / N. Guler [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 114, № 2. — P. 254–259.
36. 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 [Text] / C. Tang [et al.] // J. Immunol. — 2007. — № 179. — P. 1292–1302.
37. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells [Text] / A. Bouloumie, T. Marumo, M. Lafontan, R. Busse // FASEB J. — 1999. — № 13. — P. 1231–1238.
38. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects [Text] / M. Maffei [et al.] // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1, № 11. — P. 1155–1161.
39. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens [Text] / R. Pilcova [et al.] // Physiol. Res. — 2003. — Vol. 52, № 1. — P. 53–60.
40. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming [Text] / B. Mattioli [et al.] // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174, № 11. — P. 6820–6828.
41. Leptin regulates proinflammatory immune responses [Text] / S. Loffreda [et al.] // FASEB J. — 1998. — Vol. 12, № 1. — P. 57–65.
42. Leukotriene-receptor antagonists [Text] / A. D. D'Urso, K. R. Chapman // Can. Fam. Physician. — 2000. — Vol. 46. — P. 872–879.
43. Peters-Golden, M. Leukotrienes [Text] / M. Peters-Golden, W. R. Henderson // New Eng. J. Med. — 2007. — Vol. 357, № 18. — P. 1841–1854.
44. Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [Text] / P. Harle [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 809–816.
45. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma [Text] / C. K. Wong [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — Vol. 125, № 2. — P. 177–183.
46. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling [Text] / S.T. Holgate, M. Peters-Golden, W.R. Henderson, R.A. Panettieri // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111, № 1. — P. 18–34.
47. Sahnoun, Z. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects (part II) [Text] / Z. Sahnoun, K. Jamoussi, K.M. Zeghal // Therapie. — 1998. — Vol. 53, № 4. — P. 315–339.
48. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression [Text] / M. Bullo, P. Garcia-Lorda, I. Megias, J. Salas-Salvado // Obesity Research. — 2003. — № 11. — P. 525–531.
49. T lymphopaenia in relation to body mass index and TNF- α in human obesity: adequate weight reduction can be corrective [Text] / S. Tanaka [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2001. — Vol. 54, № 3. — P. 347–354.
50. World Health Organization. Obesity and Overweight: Factsheet 311, September 2006. — Режим доступа: <http://www.who.int/chp/en>.
51. Wong, C. K. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation [Text] / C. K. Wong, P. F. Cheung, C. W. Lam // Eur. J. Immunol. — 2007. — Vol. 37, № 8. — P. 2337–2348.

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АТОПИИ В ОТЯГОЩЕНИИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**А. А. Фадеева****Резюме**

В статье описаны патогенетические механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения. Исследована роль лептина, интерлейкина-6, интерлейкина-10, цистеиниловых лейкотриенов в поддержании воспаления у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением. Доказано, что дополнительная продукция медиаторов воспаления и снижение противовоспалительного интерлейкина-10 является одной из ступеней патогенеза, объясняющей более тяжелое течение бронхиальной астмы на фоне висцерального ожирения.

THE ROLE OF MEDIATORS OF INFLAMMATION AND ATOPY IN BURDENING OF BRONCHIAL ASTHMA COURSE, ASSOCIATED WITH VISCERAL OBESITY**H. A. Fadeyeva****Summary**

The article deals with the pathogenetic mechanisms of the relationship of bronchial asthma and obesity. The role of leptin, interleukin-6, interleukin-10, cysteinyl leukotrienes in the maintenance of inflammation in patients with bronchial asthma associated with visceral obesity was investigated. It has been proved that the increased production of mediators of inflammation and reduction of antiinflammatory interleukin-10 is one of the stages of pathogenesis that explains more severe course of bronchial asthma on the background of visceral obesity.
