

Н. И. Дегтярь, Н. Д. Герасименко, Л. В. Савченко, М. С. Расин
СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ КАК ОБЩАЯ ОСНОВА
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ
ЯК ЗАГАЛЬНА ОСНОВА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА КОМОРБІДНИХ СТАНІВ

Н. І. Дігтяр, Н. Д. Герасименко, Л. В. Савченко, М. С. Расин

Резюме

Епідеміологічні дослідження виявили часту асоціацію ХОЗЛ з хворобами серцево-судинної системи, ожирінням, метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2 типу і багатьма іншими захворюваннями, в генезі яких встановлена провідна роль хронічного системного низькоінтенсивного запалення (СЗ) та інсулінорезистентності (ІР). В даному огляді літератури аналізуються сучасні уявлення про СЗ та ІР, дані про їхню участь в етіології і патогенезі ХОЗЛ і терапевтичні можливості, засновані на вивченні молекулярних механізмів СЗ. Зокрема, підкреслюється, що СЗ є тим ключовим механізмом, який об'єднує всі фактори ризику ХОЗЛ і пояснює частоту коморбідних станів. В роботі формулюється сутність відмінностей між гострим локальним запаленням, наприклад, пневмонією, і системним низькоінтенсивним запаленням, приводяться сучасні дані про етіологію СЗ: роль стресу, в тому числі психосоціального, куріння, висококалорійної дієти, низької фізичної активності і хронічної інфекції. Наводяться дані про роль в молекулярних механізмах СЗ і ІР ядерних транскрипційних факторів: каппа В (ЯФКВ) і рецепторів, які активуються проліфераторами пероксисом (РАПП). Наведені в огляді дані свідчать про наявність двосторонніх взаємин між ХОЗЛ та СЗ, коли легенева інфекція і хронічне локальне запалення можуть бути джерелом СЗ, а СЗ, первинно, також може сприяти виникненню і прогресу ХОЗЛ. Профілактика та стратегія лікування ХОЗЛ повинні враховувати роль, відомі фактори розвитку та молекулярні механізми СВ. Перспективними є пошуки засобів профілактики і лікування ХОЗЛ як серед природних чинників боротьби з СЗ, так і фармакологічних блокувальників прозапального ЯФКВ і антагоністів цього фактора — РАПП, зокрема, метформіну і піоглітазону, відповідно.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, інсулінорезистентність, метформін, піоглітазон.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 3, С. 64–68.

Дегтярь Наталья Ивановна

Украинская медицинская стоматологическая академия

Кафедра внутренней медицины № 3 с фтизиатрией

Кандидат мед. наук, доцент

23, ул. Шевченко, 36024, г. Полтава, Украина

Тел. 38 0532-67-62-69, digtiar-natalia@mail.ru

LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION AS A GENERAL
FRAMEWORK OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
AND COMORBID CONDITIONS

N. I. Digtar, N. D. Gerasimenko, L. V. Savchenko, M. S. Racine

Abstract

Epidemiological studies have shown frequent association of COPD with diseases of the cardiovascular system, obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes and many other diseases, characterized by dominating low grade inflammation (LGI) and insulin resistance (IR). This review highlights current understanding of LGI and IR, their role in the etiology and pathogenesis of COPD, and management of this condition, based on molecular mechanisms of LGI. In particular, it is emphasized that the LGI is the key mechanism that binds together all the risk factors for COPD and explains the frequency of comorbid conditions. Authors underline the differences between acute local inflammation, such as pneumonia, and systemic low-intensity inflammation. Latest data on etiology of LGI (the role of stress, including psychosocial, smoking, western type diet, physical inactivity and chronic infection) are presented. The data on the role of nuclear transcription factor kappa B (NFkB) and the peroxisome proliferator activating receptors (PPAR) in the molecular mechanisms of LGI and IR are also presented. Literature data indicate the presence of the bidirectional relationship between COPD and LGI, when pulmonary infection and chronic local inflammation may be the source of LGI and LGI, initially, may contribute to the occurrence and progression of COPD. Prevention and treatment strategies of COPD should consider the role, known factors and molecular mechanisms of LGI. Prevention and treatment of COPD using natural factors and pharmacological blockers of proinflammatory NFkB and activators of antiinflammatory PPAR, particularly, metformin and pioglitazone, seem to be promising approaches.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, insulin resistance, metformin, pioglitazone.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:64–68.

Nataliia I. Digtar

Ukrainian Medical Stomatological Academy

Department of Internal Medicine №3 with phthisiology

Associate professor

23, Shevchenko, 36024, Poltava, Ukraine

Tel. 38 0532-67-62-69, digtiar-natalia@mail.ru

Последнее десятилетие внесло существенные коррективы в понимание этиологии и патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Было установлено, что ХОЗЛ не является только «болезнью легких», а имеет четко выраженные системные проявления [5]. Были получены данные о тесной ассоциации ХОЗЛ с рядом коморбидных состояний. GOLD к ним относит сердечно-сосудистые заболевания (ишемическую болезнь сердца, аритмии, сердечную недостаточность, гипертензию), остеопороз, часто сочетающийся с саркопенией, тревожные состояния, депрессию и когнитивные расстройства, рак легких, инфекции, метаболический синдром, диабет и бронхоэктазы [36]. Менее чем у 3 % больных не найдено коморбидных состояний. Свыше трех коморбидных состояний обнаружено более чем у 50 % больных ХОЗЛ

старше 65 лет, остальные имеют по 1–2 [34]. Согласно данным García-Olmos и соавт. [11], ХОЗЛ наиболее часто сочетается с ожирением, остеопорозом, глухотой, злокачественными опухолями, остеoarтрозом, доброкачественной гипертрофией простаты, атеросклерозом, глаукомой, неалкогольной жировой болезнью печени, деменцией, хроническими болезнями кожи, клапанными пороками сердца и болезнью Паркинсона. Коморбидные состояния, часто связанные с возрастом, влияют на стоимость лечения, интенсивность симптомов, качество и продолжительность жизни. Они удлиняют срок госпитализации, являются факторами риска неблагоприятного краткосрочного и длительного прогноза [36].

К факторам риска ХОЗЛ стали относить ожирение, метаболический синдром (гиперлипидемию, артериальную гипертензию) и системное низкоинтенсивное воспаление (СВ). Последнее — как общий механизм, связывающий факторы риска и объяс-

няющий природу коморбидности [31]. Это привело к созданию концепции «необходимости генерализованного подхода к лечению ХОЗЛ с учетом коморбидных состояний». Согласно этой концепции, СВ является тем ключевым механизмом, который связывает воедино все факторы риска и объясняет частоту коморбидных состояний [5, 17]. Большинство пульмонологов считают инфекции дыхательных путей и локальный хронический воспалительный процесс первичным и единственным источником СВ. Анализ проспективных исследований взаимоотношений ХОЗЛ с ожирением, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями показывает, что СВ, лежащее в основе всех этих состояний [4], может как предшествовать развитию ХОЗЛ, так и поддерживаться, и усиливаться инфекцией и локальным воспалением [17]. Это диктует необходимость рассмотрения современных представлений о СВ и инсулинорезистентности (ИР) как факторах этиологии и патогенеза ХОЗЛ.

Системное воспаление (системное вялотекущее воспаление, системное воспаление низкой интенсивности, low grade inflammation)

Воспаление, визитная карточка ХОЗЛ — основная защитная реакция организма на любые повреждающие факторы, прежде всего, на инфекции и травмы. Острое локальное воспаление характеризуется известными со времен Цельсия признаками: бурной реакцией иммунной системы с привлечением в очаг воспаления множества иммунных клеток и повышением уровня цитокинов воспаления в десятки и сотни раз. Острое воспаление, обычно кратковременное, заканчивается выздоровлением и репарацией поврежденных тканей. В пульмонологии классическим примером острого воспаления является бактериальная пневмония [3].

Хроническое системное низкоинтенсивное воспаление (СВ) — реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы относительно небольшой интенсивности, характеризуется повышением активности иммунных клеток и уровня цитокинов воспаления всего в 2–6 раз, которая может быть обнаружена иногда лишь с помощью специальных, высокочувствительных методов исследования маркеров воспаления, например высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) [29]. Безусловно, хронические инфекции легких могут являться и являются источником СВ, как и микробиота кишечника [7].

Имеются и другие, не менее, а может быть, и более важные факторы возникновения СВ, прежде всего хронический стресс, в том числе, психосоциальный. Длительная активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники при хроническом стрессе приводит к резистентности глюкокортикоидных рецепторов — ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ), являющихся естественными регуляторами воспаления [6]. В соответствии с этим хронический стресс вызывает обострение ХОЗЛ [24]. Диета западного типа, богатая насыщенными жирами, с малым количеством пищевых волокон, провоцирует СВ [10]. Насыщенные рафинированными углеводами продукты повышают уровень СРБ независимо от массы тела и общей калорийности пищи, а также увеличивают риск развития ХОЗЛ в 2,5 раза. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты оказывают позитивный клинический эффект при ХОЗЛ [15].

Повреждающее влияние гипокинезии обусловлено не только развивающимся ожирением, но и тем, что только работающие мышцы продуцируют миокины, модифицирующие

функции иммунной системы и противодействующие СВ [9], а также влияющие на эндотелий, жировую ткань и метаболизм в печени. Висцеральное ожирение сопровождается повышением секреции провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, и адипокинов: лептина, резистина, а также снижением противовоспалительного цитокина — адипонектина. Лица с висцеральным ожирением находятся постоянно в состоянии СВ [18].

В развитии СВ большую роль играют генетические особенности как иммунной системы, так и физиологических систем, реагирующих на внешние стимулы [4].

При СВ активируются сигнальные пути ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ): каппа В (NF κ B), АТ-1, MAP-киназного и других в клетках крови и тканях, в макрофагах и их аналогах, лимфоцитах, адипоцитах. Выделяются цитокины: интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), что ведет к продукции острофазных протеинов: фибриногена, сиаловых кислот, СРБ. Персистирование повреждающих факторов ведет к постоянно повышенному уровню цитокинов. СВ в эндотелии сосудов, мышечной и жировой ткани имеет особое значение [1]. Молекулярные механизмы, связывающие этиологические факторы с активацией внутриклеточных сигнальных путей воспаления, изучены и представлены в ряде обзоров [1, 2, 4].

Связующими звеньями между СВ и внутренней патологией являются как прямое повреждающее органы и системы влияние активированных клеток и цитокинов иммунной системы, так и индуцируемая СВ инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность (ИР) — это патологическое состояние, при котором взаимодействие инсулина с рецепторами в инсулин-чувствительных тканях: печени, скелетных мышцах и жировой ткани, не обеспечивает физиологические эффекты инсулина. Молекулярный механизм ИР заключается в частичной блокаде сигнального пути инсулина в клетке. Благодаря полной расшифровке инсулинового сигнального каскада, стало известно, что цитокины СВ действуют пострецепторно, на уровне передачи сигнала от инсулинового рецептора к его субстратам (ИРС-1 и -2) и далее к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K), что прерывает, так называемый, «PI3K-Akt» сигнальный путь, проводящий основные метаболические (анаболические) эффекты инсулина. Снижается поглощение глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, синтез гликогена и триглицеридов в печени, активируется гликолиз, липолиз и неогликогенез. Увеличивается циркуляция и окисление свободных жирных кислот (ЖК), что вызывает повреждение тканей, в том числе, гепатоцитов (липотоксичность). Ключевым моментом ИР является то, что второй сигнальный путь инсулина: через митоген-активируемые протеинкиназы (МАПК), проводящий эффекты инсулина как фактора роста, то есть стимулирующий пролиферацию, дифференциацию клеток и воспаление, не блокируется. Гипергликемия длительное время (иногда десятки лет) компенсируется повышенной продукцией инсулина — компенсаторной гиперинсулинемией. В периоде нормогликемии ИР может быть диагностирована по повышенному уровню инсулина натощак, в так называемой, гомеостатической модели (НОМА), или в тесте «эугликемический гиперинсулинемический клэмп» по пониженному клиренсу глюкозы крови после внутривенного введения инсулина [1, 13]. Молекулярные механизмы, связываю-

щие этиологические факторы с активацией внутриклеточных сигнальных путей воспаления, изучены и представлены в ряде обзоров [1, 2, 4].

Диссоциация между двумя сигнальными путями инсулина в условиях гиперинсулинемии ведет к развитию глубоких метаболических расстройств, названных G. Reaven «синдромом X». Блокада PI3K-Akt в гепатоцитах и макрофагах печени ведет к повышению продукции глюкозы и свободных ЖК, гипергликемии, гиперлипидемии и развитию внутренней патологии [1]. При истощении резервных возможностей бета-клеток островков, которые также страдают от ИР, развивается сахарный диабет 2 типа (CL2). Гиперинсулинемия и активация МАПК являются факторами опухолевого роста и стимулируют развитие опухолей. В эндотелии сосудов блокада PI3K-Akt пути ведет к снижению продукции оксида азота (NO), а сохранение или увеличение активности MAP-киназного пути сохраняет или увеличивает продукцию эндотелина-1, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции. Это предрасполагает к возникновению АГ, продукции молекул адгезии макрофагов к эндотелию и митогенной стимуляции гладкой мускулатуры сосудов, то есть к развитию атеросклероза [1]. СВ и ИР являются универсальным независимым базисом для развития хронической внутренней патологии, в первую очередь, ожирения, болезней сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа, многих опухолей, псориаза, доброкачественной гиперплазии простаты, синдрома поликистозных яичников, болезней пародонта и многих других. ХОЗЛ не является исключением.

Локальное и системное воспаление в патогенезе ХОЗЛ

Локальное воспаление при ХОЗЛ

Воспаление является визитной карточкой ХОЗЛ. Бронхиальная обструкция ассоциирована со структурными изменениями, как в центральных, так и в периферических отделах дыхательной системы, тогда как воспаление затрагивает легочную паренхиму и сосуды. Макрофаги и Т-лимфоциты (преимущественно CD8+) инфильтрируют стенки воздухоносных путей. Их количество коррелирует с тяжестью обструкции, тогда как нейтрофилы находятся преимущественно в просвете бронхов и бронхиальных железах, что указывает на их участие в гиперсекреции слизи. Основной характеристикой obstructивных явлений является их прогрессирующий характер. ХОЗЛ характеризуется нарушениями гомеостаза цитокинов: повышением уровня как провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста (TGF- β) [37].

Маркеры системного воспаления при ХОЗЛ

ХОЗЛ, независимо от наличия или отсутствия обострения, характеризуется системным воспалением [3]. Многие исследователи установили повышение количества иммунных клеток, включая нейтрофилы и лимфоциты, в периферической крови. Одновременно установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α и его рецепторов, ИЛ-6, ИЛ-8) и белков острой фазы, в частности С-реактивного белка (СРБ), до уровня характерного для системного низкоинтенсивного воспаления, то есть в 2–6 раз. Даже при стабильном ХОЗЛ отмечается повышение уровня белков воспаления в системной циркуляции, включая СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, и ИЛ-8, растворимых рецепторов ФНО- α (рФНО- α P 55 и 75), ИЛ-10, ИЛ-18, обратная зависимость между уровнем воспалительных медиаторов и ОФВ1, СРБ, ИЛ-6, дисбаланс между провоспалительными (рФНО- α P 55 и 75) и противовоспалительными (растворимый ИЛ-1 рецеп-

тор II) цитокинами в пользу первых [32]. Обострения ХОЗЛ связаны с повышением уровня как локального, так и системного воспаления. При этом подавление инфекции в легких при антибиотикотерапии не сопровождается быстрым снижением уровня цитокинов, как это бывает у больных пневмонией [12]. СВ и повышение уровня цитокинов и острофазных белков воспаления связано с развитием эмфиземы [33], ускоряет прогрессирование болезни путем обострений, требующих госпитализации, и приводит к внезапному снижению форсированного объема дыхания за первую секунду (ФОД1) [19]. Те же маркеры воспаления ассоциированы с возрастом и коморбидными состояниями: сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, диабетом. СВ является основой их патогенеза.

Проспективное эпидемиологическое исследование среди 8955 жителей Дании выявило ассоциацию между развитием обструкции дыхательных путей и повышенным уровнем фибриногена независимо от курения [16]. Как показали исследования Vernooy и соавторов [25], изменения уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови не коррелируют с таковыми в легких, что ставит под сомнение гипотезу о легочном источнике системного воспаления [20].

Причины развития системного воспаления как фактора патогенеза ХОЗЛ

Курение табака и ингаляции других твердых частиц

Факторы, вызывающие локальное воспаление, могут быть источником не только локального, внутрилегочного, но и системного воспаления (теория перелива) или следствием одного общего индуктора (курение табака) [23].

Низкая физическая активность пациентов как один из факторов развития системного воспаления и прогрессирования ХОЗЛ

Ожирение и ХОЗЛ являются состояниями хронического системного низкоинтенсивного воспаления. В обоих состояниях наблюдается снижение физической активности. У больных ХОЗЛ, у которых обструкция дыхательных путей затрудняет выполнение физических упражнений, прогрессирует ожирение и дальнейшее ухудшение функций легких [27]. Показано, что низкая физическая активность является предиктором частых обострений и смертности больных ХОЗЛ, а регулярная физическая активность приводит к модификации вызываемых курением нарушений функции легких [28].

Ожирение как состояние хронического системного низкоинтенсивного воспаления и его роль в развитии и прогрессировании ХОЗЛ

Ожирение является следствием СВ. СВ в гипоталамусе вызывает резистентность гипоталамических нейронов, регулирующих аппетит, не только к инсулину, но и к лептину [21]. Процесс начинается в детском возрасте и связан с рядом генетических факторов. Это приводит не только к ожирению у детей и подростков, но и к раннему развитию нарушений углеводного обмена, вплоть до развития сахарного диабета 2 типа в детском и подростковом возрасте [22]. Развившись, ожирение становится существенным фактором поддержания СВ за счет накопления макрофагов в висцеральной жировой ткани и изменения фенотипа адипоцитов [35].

Ожирение и метаболический синдром являются важными факторами риска ХОЗЛ. Преобладание ожирения наибольшее при легких и среднетяжелых стадиях ХОЗЛ (стадии GOLD 1–2) и наименьшее в четвертой стадии [27]. Риск обструкции дыхательных путей был большим в группе с ожирением при обсле-

дованим населенням 7358 осіб старше 50 років [8]. Частота бронхітів у осіб з ІМТ > 28 кг/м² була значно вище (25 проти 16 %). В Північній Каліфорнії ожирінням страждали 54 % пацієнтів з ХОЗЛ, проти 20–24 % в загальному населенні. Те саме в європейській популяції. В Франції дослідження 121965 пацієнтів показало незалежність від віку, статі, куріння, ІМТ, фізичної активності та захворювань серцево-судинної системи асоціацію між МС та порушенням функції легких [26]. При цьому абдомінальне ожиріння було найбільшим попередником порушень функції легких і у чоловіків, і у жінок, це підтверджено і в Китайській популяції [8].

Висновки

Вищеизложенные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о наличии двусторонних взаимоотношений между ХОЗЛ и СВ. Легочная инфекция и хроническое локальное воспаление могут быть источником СВ, которое первично, может способствовать возникновению и прогрессированию ХОЗЛ. СВ при любом варианте является основой коморбидных состояний, что диктует необходимость рассмотрения его терапевтических возможностей профилактики и лечения. Эти вопросы широко освещены в отношении ожирения, метаболического синдрома, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что наилучшим способом профилактики и лечения этих заболеваний является регулярная физическая тренировка, диета типа средиземноморской, борьба со стрессом [4]. К этому следует добавить ликвидацию очагов хронической инфекции: внутрилегочной, одонтогенной и кишечной [2]. К этим мероприятиям, часто трудно выполнимым, в частности, из-за низкого комплаенса, целесообразно добавить средства, ингибирующие

NFκB, например, метформин, особенно при ожирении и диабете. Метформин доказал свою эффективность и безопасность у больных ХОЗЛ [30]. Целесообразно применение агониста рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-гамма (РАПП-гамма) — пиоглитазона, особенно, в связи с доказанной ролью РАПП-гамма в патогенезе ХОЗЛ [14], хотя клинически эти возможности в достаточной мере не апробированы.

Перспективы дальнейших исследований

Системное низкоинтенсивное воспаление является важным фактором патогенеза ХОЗЛ и основной причиной частого сочетания ХОЗЛ с ожирением, болезнями сердечно-сосудистой системы, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и другими заболеваниями, в основе которых лежит СВ. Курение табака, низкая физическая активность, питание с повышенным содержанием насыщенных жиров, хронический стресс и повторные инфекции дыхательных путей ведут к развитию СВ и возникновению и прогрессированию ХОЗЛ. Профилактика и стратегия лечения ХОЗЛ должны учитывать роль, известные факторы развития и молекулярные механизмы СВ. Перспективными являются поиски средств профилактики и лечения ХОЗЛ как среди естественных факторов борьбы с СВ, так и фармакологических блокаторов ядерного фактора каппа В и активаторов антагонистов этого фактора — рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом. Необходимы дальнейшие, прежде всего, перспективные исследования, которые должны выяснить значение отдельных факторов индукции СВ в процессе развития ХОЗЛ. В лечении ХОЗЛ необходимо использовать весь арсенал средств, модифицирующих СВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кайдашев, И. П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза [Текст] / И. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — № 3 (35). — С. 35–43.
2. Кайдашев, И. П. Роль NF-κB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма [Текст] / И. П. Кайдашев // Журнал НАМН України. — 2012. — № 18 (2). — С. 186–198.
3. Мостовий, Ю. М. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів [Текст] // Невідкладні стани в терапії: довід.-посіб. / Ю. М. Мостовий. — Вінниця, 2013. — С. 51–63.
4. Расин, М. С. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы) [Текст] / М. С. Расин, И. П. Кайдашев // Украинский медицинский журнал. — 2014. — № 1 (99). — С. 17–21.
5. Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. — 2012. — № 2. — С. 6–8.
6. A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health [Text] / Rui Tian [et al.] // The Scientific World Journal. — 2014. — Vol. 2014, № 5. — P. 1–8.
7. A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infections [Text] / R. J. Genco [et al.] // Journal of Periodontology. — 2005. — Vol. 76 (11). — P. 2075–2084.
8. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study [Text] / K.-B. H. Lam [et al.] // European Respiratory Journal. — 2010. — Vol. 35 (2). — P. 317–323.
9. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation [Text] / H. Bruunsgaard // Journal of leukocyte biology. — 2005. — Vol. 78. — P. 819–835.
10. Calder, P. C. The immune system: a target for functional foods? [Text] / P. C. Calder, S. Kew // The British journal of nutrition. — 2002. — Vol. 88, Suppl 2. — P. 165–177.
11. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice [Text] / L. García-Olmos [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (2). — P. 32141.
12. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia [Text] / D. Justo [et al.] // European Journal of Internal Medicine. — 2009. — Vol. 20 (5). — P. 518–521.
13. DeFronzo R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [Text] / R. DeFronzo, J. Tobin, R. Andres // Am. J. Physiol. — 1979. — Vol. 237. — P. 214–223.
14. Downregulated Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPARγ) in Lung Epithelial Cells Promotes a PPARγ Agonist-reversible Proinflammatory Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Text] / P. L. Sowmya [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. — 2014. — Vol. 289 (10). — P. 6383–6393.
15. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammatory Markers in COPD [Text] / W. Matsuyama, H. Mitsuyama, M. Watanabe [et al.] // Chest. — 2005. — Vol. 128. — P. 3817–3827.

REFERENCES

1. Kaydashev IP. NF-κB-signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, sakharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza (NF-κB-alarm as a basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, diabetes 2 type and atherosclerosis). *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*. 2011;No 3(35):35–43.
2. Kaydashev IP. Rol NF-κB v funktsionirovanii otdelnykh tkaney, razvitiu i sintropii zabolevaniy osnovnykh sistem organizma (The role of NF-κB in the functioning of certain tissues, development and syntropy of diseases of major body systems). *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2012;No 18(2):186–198.
3. Mostovyy YuM. Nevidkladni stany v terapiyi: dovidnykovyy posibnyk. *Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvan vnutrishnikh organiv* (Emergency conditions in therapy: reference manual. Modern standards of classification and treatment of internal diseases). Vinnytsya. 2013;51–63.
4. Rasin MS, Kaydashev IP. *Rov yadernykh transkriptsionnykh faktorov v sintropii srovennoy vnutrenney patologii (obzor literatury)* (The role of nuclear transcription factors in syntropy of modern internal pathology (literature review)). *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;No 1(99):17–21.
5. Feshchenko Yul. *Novaya redaktsiya globalnoy initsiyaty po KHOZL* (The new edition of the Global Initiative for COPD). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2012;No 2:6–8.
6. Rui Tian, et al. A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health. *The Scientific World Journal*. 2014;2014(5):1–8.
7. Genco RJ, et al. A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infections. *Journal of Periodontology*. 2005;76(11):2075–2084.
8. Lam KBH, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *European Respiratory Journal*. 2010;35(2):317–323.
9. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of leukocyte biology*. 2005;78:819–835.
10. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *The British journal of nutrition*. 2002;88(2):165–177.
11. García-Olmos L, et al. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice. *PLoS One*. 2012;7(2):32141.
12. Justo D, et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. *European Journal of Internal Medicine*. 2009;20(5):518–521.
13. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol*. 1979;237:214–223.
14. Sowmya PL, et al. Downregulated Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPARγ) in Lung Epithelial Cells Promotes a PPARγ Agonist-reversible Proinflammatory Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *The Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(10):6383–6393.
15. Matsuyama W, Mitsuyama H, Watanabe M, et al. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammatory Markers in COPD. *Chest*. 2005;128:3817–3827.

16. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Dahl [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2001. — Vol. 164. — P. 1008–1011.
17. Fabbri, L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [Text] / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // *The Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 797–799.
18. Febbraio, M. A. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? [Text] / M. A. Febbraio, B. K. Pedersen // *Exercise and sport sciences reviews.* — 2005. — Vol. 33. — P. 114–119.
19. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S. cohort [Text] / D. M. Mannino [et al.] // *COPD.* — 2012. — Vol. 9 (4). — P. 359–366.
20. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy [Text] / O. Michel [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 797–804.
21. Hochberg, I. Expanding the definition of hypothalamic obesity [Text] / I. Hochberg, Z. Hochberg // *Obesity Reviews.* — 2010. — Vol. 11 (10). — P. 709–720.
22. Hypothalamic obesity in children [Text] / A. Bereket [et al.] // *Obesity Reviews.* — 2012. — Vol. 13 (9). — P. 780–798.
23. Ito, K. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease [Text] / K. Ito, T. Colley, N. Mercado // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* — 2012. — Vol. 7. — P. 641–652.
24. Life event stress and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): associations with mental well-being and quality of life in a population-based study [Text] / Lu Yanxia [et al.] // *BMJ Open.* — 2012. — Vol. 2 (6). — P. 1674.
25. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum [Text] / J. H. Vernooij [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1218–1224.
26. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity [Text] / N. Leone [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2009. — Vol. 179 (6). — P. 509–516.
27. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD [Text] / F. M. E. Franssen [et al.] // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63. — P. 1110–1117.
28. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study [Text] / J. Garcia-Aymerich [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2007. — Vol. 175. — P. 458–463.
29. Ridker, P. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [Text] / P. Ridker, M. Cushman // *N Engl J Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 973–979.
30. Safety of Metformin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / A. W. Hitchings [et al.] // *Copd-journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* — 2015. — Vol. 12. — P. 126–131.
31. Sevenoaks, J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity: a common inflammatory phenotype? [Text] / J. Sevenoaks, R. A. Stockley // *Respiratory Research.* — 2006. — Vol. 7 (1). — P. 70.
32. Systematic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations [Text] / M. A. Dentener [et al.] // *Thorax.* — 2001. — Vol. 56. — P. 721–726.
33. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD [Text] / A. I. Papaioannou [et al.] // *Respir Med.* — 2010. — Vol. 104 (2). — P. 275–282.
34. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. M. Mannin [et al.] // *European Respiratory Journal.* — 2006. — Vol. 27 (3). — P. 627–643.
35. Tkacova, R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives [Text] / R. Tkacova // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Spi.1. — P. 585989.
36. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Miłkowska-Dymanowska [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* — 2015. — Vol. 10. — P. 1331–1341.
37. Wouters, E. F. M. Local and Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / E. F. M. Wouters // *Proceedings of the American Thoracic Society.* — 2005. — Vol. 2: Symposium: chronic obstructive pulmonary disease: A disorder of the cardiovascular and respiratory systems. — P. 6–33.
16. Dahl M, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1008–1011.
17. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *The Lancet.* 2007;370:797–799.
18. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exercise and sport sciences reviews.* 2005;33:114–119.
19. Mannino DM, et al. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S. cohort. *COPD.* 2012;9(4):359–366.
20. Michel O, et al. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy. *J. Allergy Clin Immunol.* 2001;107:797–804.
21. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obesity Reviews.* 2010;11(10):709–720.
22. Bereket A, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obesity Reviews.* 2012;13(9):780–798.
23. Ito K, Colley T, Mercado N. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:641–652.
24. Yanxia Lu, et al. Life event stress and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): associations with mental well-being and quality of life in a population-based study. *BMJ Open.* 2012;2(6):1674.
25. Vernooij JH, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1218–1224.
26. Leone N, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2009;179(6):509–516.
27. Franssen FME, et al. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax.* 2008;63:1110–1117.
28. Garcia-Aymerich J, et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2007;175:458–463.
29. Ridker P, Cushman M. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973–979.
30. Hitchings AW, et al. Safety of Metformin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Copd-journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2015;12:126–131.
31. Sevenoaks J, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity: a common inflammatory phenotype? *Respiratory Research.* 2006;7(1):70.
32. Dentener MA, et al. Systematic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax.* 2001;56:721–726.
33. Papaioannou AI, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104(2):275–282.
34. Mannin DM, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal.* 2006;27(3):627–643.
35. Tkacova R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives. *Mediators Inflamm.* 2010;1:585989.
36. Miłkowska-Dymanowska J, et al. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1331–1341.
37. Wouters EFM. Local and Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2005;2(Symposium: chronic obstructive pulmonary disease: A disorder of the cardiovascular and respiratory systems):6–33.