

ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЯ ЯК ПОСЕРЕДНИК МІЖ ОЖИРІННЯМ І БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Г.А. Фадєєва, Л.Н. Приступа

Сумський державний університет, медичний інститут
Кафедра внутрішньої медицини з курсом пропедевтики

Протягом останніх десятиріч зросла розповсюдженість хвороб цивілізації, у тому числі ожиріння та алергії. Згідно даних ВООЗ (2006) більше 1 млрд. дорослих мають надмірну масу тіла (НМТ), а 400 млн. з них - ожиріння. В США з 1980 року кількість пацієнтів з НМТ зросла вдвічі серед дітей та втричі серед підлітків і 17,6 млн. дітей віком до 5 років мають НМТ. Тобто проблема ожиріння є водночас і глобальною, і актуальною [80, 102]. Крім того, зростає смертність від хронічних захворювань, пов'язаних з ожирінням. Ці дані ілюструють актуальність проблеми ожиріння та диктують необхідність подальшого вивчення його патофізіологічних аспектів з метою розробки патогенетичних методів лікування та профілактики його ускладнень.

Епідеміологічні дані щодо констеляції ожиріння та бронхіальної астми (БА). З метою вивчення взаємозв'язку ожиріння та БА проведено велику кількість епідеміологічних проспективних досліджень, якими підтверджено підвищення ризику виникнення БА у дітей та дорослих з НМТ та ожирінням [10, 12, 13, 15, 17, 18, 30, 42, 45, 46, 75, 77, 81, 97]. Зокрема в одному із перших досліджень (1991-1995pp.) Samargo С.А. (1999), в якому брало участь майже 86000 осіб жіночої статі віком 26-46 років, встановлено, що жінки, які набрали вагу після 18 років, мали значний ризик розвитку БА протягом наступних 4 років [81].

У двох проспективних дослідженнях Ford E.S. (2004) і Nystad W. (2004), які включали чоловіків і жінок, виявлено позитивний зв'язок однакової сили між підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) та БА в осіб різної статі [15, 18]. ІМТ прямо корелює із вираженістю симптомів, якими проявляється БА [40], але лише в осіб жіночої статі [90, 95].

Декілька досліджень підтвердили позитивний зв'язок між ІМТ та атопією [40, 46, 85]. За даними Vieira V. J. et al. (2005) рівень специфічного IgE у жінок з ожирінням втричі більший, ніж з нормальною масою та зниженою [26]. ІМТ має прямий зв'язок з позитивними шкірними тестами до загально визнаних аероалергенів та підвищеним IgE у дівчат [46, 93].

Механізми впливу ожиріння на виникнення та перебіг БА. Одним із патогенетичних механізмів, що сприяє розвитку ускладнень ожиріння, в т.ч. і обтяжує перебіг БА, є продукція жировою тканиною лептину, прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α)), хемоатрактантного протеїну моноцитів-1, гострофазових протеїнів, що призводить до хронічного системного запалення помірної сили [29, 30, 34, 47, 84, 96, 98]. Причому, ІМТ має прямий кореляційний зв'язок з рівнем лептину ($r = 0,82$), гострофазових протеїнів, розчинних рецепторів ФНП- α [47].

Ожиріння має вплив і на функцію зовнішнього дихання (ФЗД): сприяє зменшенню об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), діаметру периферичних дихальних шляхів, призводячи до гіперреактивності бронхів [11, 82]. Виявлено підвищений

ризик виникнення бронхіальної гіперреактивності в осіб з ІМТ вищим 30 кг/м². У свою чергу відкладення жиру на грудній клітці погіршує ФЗД, зменшуючи екскурсію діафрагми [9, 16, 19, 25].

Застосування програм із зниження маси тіла сприяло зменшенню концентрації лептину [22, 64, 65, 91], ФНП- α [101], ІЛ-6 [56], С-реактивного протеїну [35]; збільшенню загального об'єму легень, функціонального залишкового об'єму, середньої ранкової пікової швидкості видиху (ПШВ) та функції дихальних м'язів, зниженню добової варіабельності ПШВ [32, 48], підвищенню ОФВ₁ на 73 мл та ФЖЕЛ на 92 мл на кожні 10 % зниженої маси тіла [23, 44].

Лептин як посередник між ожирінням та запальним процесом в бронхах.

З відкриттям гормону лептину, рівень якого підвищений у крові пацієнтів з ожирінням та позитивно корелює із загальною масою жиру в організмі [4, 24, 26, 31, 91], з ІМТ [2, 47, 64, 65], інтенсивно вивчається його роль у виникненні та перебігу таких хронічних захворювань як цукрового діабету II типу, кардіоваскулярних захворювань, БА, захворювань нирок, раку ендометрія, кишечника, молочних залоз, простати, остеоартриту.

Лептин — це протеїн, що кодується об-геном, секретується білою жировою тканиною та бере участь в регуляції апетиту [60]. Багаторічні експериментальні дослідження підтвердили, що лептин є плейотропним цитокіном завдяки його різнобічним впливам на ангиогенез, гематопоез, ліпідний та вуглеводний метаболізм, репродуктивну, кардіоваскулярну та імунну системи [28, 60, 79]. Він є центральним медіатором запалення при ожирінні, структурно гомологічний інтерлейкіну-6 [12, 28].

Регуляція рівня лептину здійснюється різними механізмами [60]. Так, концентрація лептину більша у жінок, ніж у чоловіків, завдяки супресорному впливу андрогенів на секрецію лептину [24, 49, 87] та стимулюючим ефектам естрогену та прогестерону [78].

Встановлено, що стероїди і інсулінорезистентність беруть участь у регуляції продукції лептину, причому стероїди стимулюють гіперлептинемію більше, ніж інсулін [2]. Системні глюкокортикоїди (ГК) підвищують циркулюючий рівень лептину, тоді як інгаляційні ГК не впливають на вміст останнього [34, 37, 49]. Інсулін збільшує експресію гена лептину, а індекс інсулінорезистентності натще позитивно асоціює з лептином [26, 49, 50, 60].

До гіперлептинемії призводять ендотоксини деяких мікроорганізмів [66, 92], прозапальні цитокіни. Так, макрофаги жирової тканини секретують ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, які індукують вивільнення лептину та прозапальних цитокінів (ФНП- α) з адипоцитів [76, 92, 100].

У різних тканинах та органах: в гіпоталамусі, нирках, легенях, підшлунковій залозі, серці, гонадах, печінці, селезінці, - ідентифіковані короткі та довгі форми рецепторів лептину [55, 60, 74]. Bergen H.T. et al. (2002) в експериментальних дослідженнях за допомогою міченого лептину виявили лептинові рецептори у великій кількості в ацинусах легень дорослих тварин [43]. Вони також існують на всіх клітинах вродженого та набутого імунітету, включаючи Т- та В-лімфоцити, натуральні кілери, моноцити, еозинофіли, макрофаги [38, 41, 58, 67], поліморфонуклеарні нейтрофіли [53],

опасисті клітини [69]. За даними Zarkesh-Esfahani H. et al. (2001) відсоткове співвідношення клітин крові, що експресують лептинові рецептори, таке: (25 ± 5) % моноцитів, (12 ± 4) % нейтрофілів, (5 ± 1) % лімфоцитів (лише В-лімфоцити) [38].

Підтвердженням ролі лептину в патогенезі алергічних захворювань є низка експериментальних досліджень, але вони поодинокі відносно здатності лептину активувати та підтримувати запалення саме в бронхах.

За результатами Kimata H. et al. (2002), Shore S.A. et al. (2005) гіперлептинемія спостерігається при алергічних реакціях в дихальних шляхах та при IgE-зв'язаному атопічному дерматиті і може грати роль у зв'язку між ожирінням і алергічним запаленням [21, 51]. Хворі на атопічну БА мали значно вищі рівні лептину, ніж пацієнти з неатопічною астмою при однаковому ІМТ. У дітей з БА виявлено вдвічі вищу концентрацію лептину у порівнянні з групою контролю, не дивлячись на однаковий ІМТ [59, 71], та слабку кореляцію між рівнем лептину та IgE [59].

На моделях тварин лептин модулює рівень запального протеїну макрофагів в бронхоальвеолярній лаважній рідині, що передбачає вплив лептину на розвиток БА в осіб з ожирінням [8]. Показано, що екзогенний лептин регулює алергічну реакцію дихальних шляхів експериментальних тварин незалежно від ожиріння та підвищує вираженість озон-індукованого запалення у них [86]. Попередньо сенсibilізованим овальбуміном тваринам із дефіцитом маси тіла вводили підшкірно лептин, що призводило до гіперреактивності дихальних шляхів та підвищення сироваткового IgE [21], що підтверджує роль лептину у патогенезі загострень при БА.

Відомо, що у розвитку та підтримці запалення при БА беруть участь Т-лімфоцити. Регуляція лептином прозапальної відповіді відбувається завдяки модуляції проліферації та активації периферичних Т-лімфоцитів [41, 63], моноцит-макрофагальної функції, захисту Т-лімфоцитів від апоптозу [29, 58, 79, 89]. Лептин індукує проліферацію наївних CD4⁺ та CD45RA Т-клітин [63]. На думку Hersoug L.G. (2007) збільшення частоти БА, атопій викликано зниженою імунотолерантністю до антигену внаслідок імунних змін індукованих адипокінами (лептином та адипонектином) та цитокінами. Збільшення маси тіла призводить до збільшення циркулюючих рівнів ІЛ-6, лептину та ФНП- α , що знижує активність та проліферацію регуляторних Т-лімфоцитів – продуцентів протизапального ІЛ-10 [7, 36].

Оскільки лептин може індукувати Т-імунну відповідь, продукцію цитокінів *in vivo* та *in vitro*, то його можна вважати посередником між жировою тканиною та запальним процесом [55]. Низкою досліджень показано підвищення продукції ІЛ-1 β [54], ІЛ-6 та ФНП- α [61, 73, 86] підвищення експресії маркерів активації CD25, CD71, CD69 на CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитах [41] та молекул адгезії на ендотеліальних клітинах [29, 79] під впливом лептину. Зменшення маси тіла волонтерів з НМТ та ожирінням на фоні низькокалорійної дієти з наступним введенням рекомбінантного лептину призводило до підвищення вмісту С-реактивного протеїну у порівнянні з таким у волонтерів, яким не вводили лептин [56]. За даними Bullo M. et al. (2003) експресія лептину має позитивний зв'язок з рівнем СРП та ІЛ-6 [96].

Для підтвердження ролі лептину як імуномодулятора (регулятора запальної імунної відповіді), макрофаги ізолювали від ob/ob мишей (товсті тварини з генетичним дефіцитом лептину), культивували у присутності ліпополісахариду та лептину і довели збільшення під впливом лептину продукції ІЛ-6 та ФНП- α у порівнянні з дією лише ліпополісахариду. Тобто, екзогенний лептин підвищує фагоцитарну активність макрофагів та продукцію прозапальних цитокінів [29, 70, 79]. Подібні дослідження проведені Zarkesh-Esfahani et al. (2001) з моноцитами здорових людей та Larras M. et al. (2005) з підшкірними адипоцитами: лептин в дозі 50-1000 нг/мл індукував продукцію ІЛ-6, ІЛ-1 β та ФНП- α [38, 52]. Для оцінки факту опосередкованості ефектів лептину через лептинові рецептори проведено дослідження з впливу рекомбінантним лептином на макрофаги від db/db мишей (генетично товсті з нестачею лептинових рецепторів), що продемонструвало ослаблення фагоцитозу та зниження цитокінової експресії макрофагами у товстих тварин з дефіцитом рецепторів до лептину [3].

Стимуляція лептином (100 нг/мл) макрофагів морських свинок [68] та адипоцитів людини [52] призводила до гіперсекреції простагландинів (ПГ) E2 та F2 α , які викликають гіперсекрецію слизу та бронхоконстрикцію, відповідно. ПГ F2 α дозозалежно знижує резистентність судин стінки бронхів, збільшує повнокрів'я судин та проникливість їх стінки.

Лептин проявляє антиапоптичні ефекти до еозинофілів [20]. Wong C.K. et al. (2007) дослідили патогенез алергічного запалення, а саме – механізми активації еозинофілів здорових волонтерів лептином, а також внутрішньоклітинні сигнальні механізми (месенджери), за активації яких відбувається експресія молекул адгезії. Доведено, що лептин стимулює хемокінетичну міграцію еозинофілів (але не хемотаксис), дозозалежно селективно індукує вивільнення з них запальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, хемокінів ІЛ-8, ростового онкогену- α , хемоатрактантного протеїну моноцитів MCP-1, значно підвищує експресію на поверхні еозинофілів молекул адгезії ICAM-1 та CD-18, але супресує ICAM-3 та L-селектин. Лептин-опосередкована індукція молекул адгезії, вивільнення цитокінів та хемокінів, хемокінезис диференційовано регулюються активацією серин-треонінових кіназ (екстраклітинних кіназ-ERK, мітоген-активованої протеїнкінази-p38MAPK, ядерним фактором-NF-kB) шляхом їх фосфорилування [103]. Таким чином, лептин є фактором виживання еозинофілів, оскільки індукує еозинофілію, сприяє накопиченню їх в місцях запалення, у тому числі в легенях та дихальних шляхах, та сприяє підвищенню їх адгезії до епітелію бронхів.

Відомо, що молекули адгезії ICAM-1 потенціюють запальні процеси при БА, регулюючи трансдотеліальну міграцію та поповнення еозинофілами дихальних шляхів [72, 94], підвищують продукцію ростових факторів, які беруть участь у структурній перебудові бронхів, а саме мітогенній відповіді фібробластів та гладеньких м'язів бронхів, синтезі сполучної тканини [1]. ICAM-1 може зв'язуватись з фібронектином, який є молекулою адгезії широкого спектру, та призводити до підвищеної адгезії еозинофілів до фібронектину [103].

Збільшення циркулюючого ІЛ-6 стимулює продукцію гострофазових білків, таких як С-реактивний протеїн печінки [84] та фібриноген, й локально впливає на фіброгенез і ремоделювання дихальних шляхів [5, 6]. Підвищена експресія прозапальних цитокінів в жировій тканині призводить до зниження чутливості до інсуліну [39] та підвищення продукції лептину [99]. Активація системи ФНП сприяє бронхіальній гіперреактивності [33].

Виділивши культури зрілих та незрілих опасистих клітин з крові здорових волонтерів та обробивши їх лептином, Mattioli V. et al. (2005) зробили висновки про те, що лептин активує продукцію цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП) та хемокінів, знижуючи вивільнення ІЛ-10, індукує поляризацію активних філаментів опасистих клітин, сприяючи їх міграції, адгезії та міжклітинним контактам [69].

Mancuso P. et al. (2004) в експериментальних дослідженнях дослідили механізм модуляції лептином синтезу лейкотрієнів (ЛТ) макрофагами. Обробка лептином альвеолярних макрофагів призвела до вивільнення арахідонової кислоти з макрофагів за рахунок підвищення активності фосфоліпази А₂, підвищення синтезу ПГ Е₂, ЛТ В₄, в меншій мірі цистеїнілових ЛТ С₄Д₄Е₄, підтверджуючи вплив лептину на проксимальний шлях синтезу ейкозаноїдів загальний для 5-ліпоксигеназного та циклооксигеназного шляхів [57]. ЛТ звужують бронхи, розширюють судини, підвищують їх проникливість та надходження еозинофілів та нейтрофілів до слизової оболонки бронхів [14].

Деякі цитокіни, а також лептин в кількості 50-500 нг/мл стимулюють хемотаксис нейтрофілів у вогнище запалення та вивільнення ними кисневих радикалів, які підвищують вираженість запалення, модулюючи метаболізм арахідонової кислоти [53, 62, 83, 88]. Високий рівень оксидативного стресу та низькі антиоксидантні можливості підтверджено у дорослих з ожирінням [27].

Таким чином, низка досліджень показали розвиток прозапального стану у міру підвищення маси тіла. Експериментально доведено прозапальні властивості лептину, а саме:

- активація еозинофілів, нейтрофілів, макрофагів (посилення фагоцитарної активності) через диференційовані внутрішньоклітинні сигнальні каскади;
- стимуляція хемотаксису нейтрофілів, міграції еозинофілів у вогнище запалення;
- підвищення синтезу лейкотрієнів та простагландинів макрофагами;
- підвищення продукції ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12 та ФНП- α , хемокінів ІЛ-8, ростового онкогену- α , хемоатрактантного протеїну моноцитів, експресії маркерів активації CD25, CD71, CD69 на CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитах і молекул адгезії ICAM-1, CD18 на поверхні еозинофілів;
- індукція проліферації наївних CD4⁺ та CD45RA Т-клітин;
- зниження активності та проліферації регуляторних Т-лімфоцитів.

Отже, лептин має вирішальну імунопатофізіологічну роль в алергічному запаленні, забезпечуючи патогенетичний механізм взаємозв'язку ожиріння і БА, сприяючи реалізації його обтяжливого впливу на перебіг астми та знижуючи ефективність загальноприйнятого лікування.

РЕЗЮМЕ
ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЯ ЯК ПОСЕРЕДНИК МІЖ ОЖИРІННЯМ І БРОНХІАЛЬНОЮ
АСТМОЮ

Г.А. Фадеева, Л.Н. Приступа

У статті наведені патогенетичні механізми зв'язку бронхіальної астми та ожиріння. Велику увагу приділено стану гіперлептинемії, який спостерігається при ожирінні. Розглянуто сучасні дані експериментальних та клінічних досліджень з участі лептину у запальному процесі з метою отримання доказів обтяжливого впливу ожиріння на перебіг бронхіальної астми.

РЕЗЮМЕ
ГИПЕРЛЕПТИНЕМИЯ КАК ПОСРЕДНИК МЕЖДУ ОЖИРЕНИЕМ И
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.А. Фадеева, Л.Н. Приступа

В статье описаны патогенетические механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения. Большое внимание уделено состоянию гиперлептинемии, которое наблюдается при ожирении. Рассмотрены современные данные экспериментальных и клинических исследований по участию лептина в воспалительном процессе с целью получить доказательства отягчающего влияния ожирения на течение бронхиальной астмы.

SUMMARY
HYPERLEPTINAEMIA AS A MEDIATOR BETWEEN OBESITY AND BRONCHIAL
ASTHMA

G.A. Fadeeva, L. N. Prystupa

Pathogenetical associative mechanisms between bronchial asthma and obesity are given in this article. Great attention was devoted to hyperleptinaemia state which is observed in obesity. Contemporary data of experimental and clinical researches of leptin participation in inflammation were considered in order to receive evidences of burdened influence of obesity on bronchial asthma current.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.

1. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей [Текст] / И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов, В.А. Булгакова и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26 – 35.
2. 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.
3. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice [Text] / G.H. Lee, R. Proenca, J.M. Montez [et al.] // Nature. – 1996. – № 379. – P. 632 – 635.
4. Ahima, R.S. Leptin [Text] / R.S. Ahima, J.S. Flier // Annu. Rev. Physiol. – 2000. – № 62. – P. 413 – 437.
5. Airway remodeling in asthma [Text] / J.A. Elias, Z. Zhu, G. Chupp, R.J. Horner // J. Clin. Invest. – 1999. – № 104. – P. 1001 – 1006.
6. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma [Text] / G. Chiappara, R. Gagliardo, A. Siena [et al.] // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 85 – 93.
7. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation [Text] / V. De Rosa, C. Procaccini, G. Cali [et al.] // Immunity. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 241 – 255.
8. Allergic Airway Responses in Obese Mice [Text] / R. A. Johnston, M. Zhu, Y.M. Rivera-Sanchez [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2007. – № 176. – P. 650 – 658.
9. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study [Text] / A.A. Litonjua, D. Sparrow, J.C. Celedon [et al.] // Thorax. – 2002. – № 57. – P. 581 – 585.

10. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity [Text] / W.S. Beckett, D.R. Jr Jacobs, X. Yu [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 164. – P. 2045 – 2050.
11. Beuther, D.A. Obesity and pulmonary function testing [Text] / D.A. Beuther, E.R. Sutherland // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – № 115. – P.1100 – 1101.
12. Beuther, D.A. Obesity and asthma [Text] / D.A. Beuther, S.T. Weiss, E.R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 2. – P. 112 – 119.
13. Birth weight, body mass index and asthma in young adults [Text] / S.O. Shaheen, J.A. Sterne, S.M. Montgomery, H. Azima // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54, № 5. – P. 396 – 402.
14. Bisgaard, H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma [Text] / H. Bisgaard // *Allergy.* – 2001. – № 56. – P. 7 – 11.
15. Body mass index and asthma incidence among USA adults [Text] / E.S. Ford, D.M. Mannino, S.C. Redd [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – № 24. – P. 740 – 744.
16. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China [Text] / J.C. Celedon, L.J. Palmer, A.A. Litonjua [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 11. – P. 1835 – 1840.
17. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children [Text] / D.R. Gold, A.I. Damokosh, D.W. Dockery, C.S. Berkey // *Pediatr. Pulmonol.* – 2003. – № 36. – P. 514 – 521.
18. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women / W. Nystad, H.E. Meyer, P. Nafstad [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – №160. – P. 969 – 976.
19. Chinn, S. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey [Text] / S. Chinn, D. Jarvis, P. Burney // *Thorax.* – 2002. – № 57. – P. 1028 – 1033.
20. Conus, S. Leptin is an eosinophil survival factor [Text] / S. Conus, A. Bruno, H. Simon // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, № 6. – P. 1228 – 1234.
21. Effect of leptin on allergic airway responses in mice [Text] / S.A. Shore, I.N. Schwartzman, M.S. Mellema [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – № 115. – P. 103 – 109.
22. Effect of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure [Text] / M. Rosenbaum, M. Nicolson, J. Hirsch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 3647 – 3654.
23. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women [Text] / S.D. Aaron, D. Fergusson, R. Dent [et al.] // *Chest.* – 2004. – № 125. – P. 2046 – 2052.
24. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin [Text] / M. Rosenbaum, M. Nicolson, J. Hirsch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81, № 9. – P. 3424 – 3427.
25. Elamin, M. E. Asthma and Obesity. A Real Connection or a Casual Association? [Text] / M. E. Elamin // *Chest.* – 2004. – № 125. – P. 1972 – 1974.
26. Elevated atopy in healthy obese women^{1,2,3,4,5} [Text] / V.J. Vieira, A.M. Ronan, M.R. Windt, A.R. Tagliaferro // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2005. – Vol. 82, №. 3. – P. 504 – 509.
27. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome [Text] / J. Skalicky, V. Muzakova, R. Kandar [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2008. – № 26. – (Epub ahead of print).
28. Faggioni, R. Leptin regulation the immune response and the immunodeficiency of malnutrition [Text] / R. Faggioni, K.R Feingold, C. Grunfeld // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, № 14. – P. 2565 – 2571.
29. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation [Text] / G. Fantuzzi // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – № 115. – P. 911 – 919.
30. Ford, E.S. The epidemiology of obesity and asthma [Text] / E.S. Ford // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – № 115. – P. 897 – 909.

31. Friedman, J.M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology [Text] / J.M. Friedman // *Nutr. Rev.* – 2002. – № 60. – P. 5 – 7.
32. Hakala, K. Effects of Weight Loss on Peak Flow Variability, Airways Obstruction, and Lung Volumes in Obese Patients With Asthma [Text] / K. Hakala, K. Stenius-Aarniala, A. Sovijärvi // *Chest.* – 2000. – № 118. – P. 1315 – 1321.
33. Halász, A. Role of the TNF system in the pathomechanism of bronchial asthma [Text] / A. Halász, E. Cserhádi, K. Cseh // *Orv. Hetil.* – 2002. – Vol. 143, № 11. – P. 553 – 557.
34. Havel, P.J. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin [Text] / P.J. Havel // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 51 – 59.
35. Heilbronn, L.K. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women [Text] / L.K. Heilbronn, M. Noakes, P.M. Clifton // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 968 – 970.
36. Hersoug, L.G. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? [Text] / L.G. Hersoug, A. Linneberg // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 10. – P. 1205 – 1213.
37. Heuck, C. Serum leptin in children with asthma treated with inhaled budesonide [Text] / C. Heuck, O.D. Wolthers // *Respir Med.* – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 268 – 271.
38. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes [Text] / H. Zarkesh-Esfahani, G. Pockley, R.A. Metcalfe [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – № 167. – P. 4593 – 4599.
39. Hotamisligil, G.S. Inflammatory pathways and insulin action [Text] / G.S. Hotamisligil // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – № 27. – P. 53 – 55.
40. Huang, S.L. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan [Text] / S.L. Huang, G. Shiao, P. Chou // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – № 29. – P. 323 – 329.
41. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes [Text] / C. Martín-Romero, J. Santos-Alvarez, R. Goberna, V. Sancher-Margalet // *Cell Immunol.* – 2000. – Vol. 199, № 1. – P. 15 – 24.
42. Huovinen, E. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma [Text] / E. Huovinen, J. Kaprio, M. Koskenvuo // *Respir. Med.* – 2003. – № 97. – P. 273 – 280.
43. Identification of Leptin Receptors in Lung and Isolated Fetal Type II Cells [Text] / H.T. Bergen, T. C. Cherlet, P. Manuel, J. E. Scott // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 27, № 1. – P. 71 – 77.
44. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study [Text] / B. Stenius-Aarniala, T. Poussa, J. Kvarnstrom [et al.] // *BMJ.* – 2000. – № 320. – P. 827 – 832.
45. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994–1995 [Text] / Y. Chen, R. Dales, D. Krewski, K. Breithaupt // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – № 150. – P. 255 – 262.
46. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years [Text] / J.A. Castro-Rodriguez, C.J. Holberg, W.J. Morgan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 163. – P. 1344 – 1349.
47. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals [Text] / F.M. van Dielen, C. van't Veer, A.M. Schols [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25, № 12. – P. 1759 – 1766.
48. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance [Text] / P. Weiner, J. Waizman, M. Weiner [et al.] // *Thorax.* – 1998. – № 53. – P. 39 – 42.
49. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells [Text] / M. Wabitsch, P.B. Jensen, W.F. Blum [et al.] // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45, № 10. – P. 1435 – 1438.

50. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study [Text] / R.P. Donahue, R.J. Prineas, R.D. Donahue [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, № 7. – P. 1092 – 1096.
51. Kimata, H. Elevated serum leptin in AIDS [Text] / H. Kimata // *Allergy*. – 2002. – № 57. – P. 179 – 184.
52. Lappas, M. Leptin and Adiponectin Stimulate the Release of Proinflammatory Cytokines and Prostaglandins from Human Placenta and Maternal Adipose Tissue via Nuclear Factor- κ B, 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.
53. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? [Text] / F. Caldefie-Chezet, A. Poulin, A. Tridon [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2001. – № 69. – P. 414 – 418.
54. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1 [Text] / G.N. Luheshi, J. D. Gardner, D.A. Rushforth [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol. 96, № 12. – P. 7047 – 7052.
55. Leptin and its receptor in normal human gastric mucosa and in *Helicobacter pylori*-associated gastritis [Text] / M. Breidert, S. Miehleke, A. Glasow [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – № 34. – P. 954 – 961.
56. Leptin and the Proinflammatory State Associated with Human Obesity [Text] / C. J. Hukshorn, H. N. Lindeman Jan, K. H. Toet [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89, № 4. – P. 1773 – 1778.
57. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 γ) protein expression [Text] / P. Mancuso, C. Canetti, A. Gottschalk [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 3. – P. 497 – 502.
58. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells [Text] / T. Gainsford, T.A. Willson, D. Metcalf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – № 93. – P. 14564 – 14568.
59. Leptin: does it have any role in childhood asthma? [Text] / N. Guler, E. Kirerleri, U. Ones [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 254 – 259.
60. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights [Text] / M. Otero, R. Lago, F. Lago [et al.] // *FEBS Letters*. – 2005. – Vol. 579, № 2. – P. 295 – 301.
61. Leptin-Induced IL-6 Production Is Mediated by Leptin Receptor, Insulin Receptor Substrate-1, Phosphatidylinositol 3-Kinase, Akt, NF- κ B, and p300 Pathway in Microglia [Text] / Chih-Hsin Tang, Da-Yuu Lu, Rong-Sen Yang [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2007. – № 179. – P. 1292 – 1302.
62. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells [Text] / A. Bouloumie, T. Marumo, M. Lafontan, R. Busse // *The FASEB Journal*. – 1999. – № 13. – P. 1231 – 1238.
63. Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines [Text] / G.M. Lord, G. Matarese, J.K. Howard [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2002. – Vol. 72, № 2. – P. 330 – 338.
64. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects [Text] / M. Maffei, J. Halaas, G.H. Lee [et al.] // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1, № 11. – P. 1155 – 1161.
65. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens [Text] / R. Pilcová, J. Sulcová, M. Hill [et al.] // *Physiol. Res.* – 2003. – Vol. 52, № 1. – P. 53 – 60.
66. Leptin mediates *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis in mice [Text] / Mykoniatis A., Anton P.M, Wik M. [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – № 124. – P. 683 – 691.
67. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression [Text] / G.M. Lord, G. Matarese, J.K. Howard [et al.] // *Nature*. – 1998. – № 394. – P. 897 – 901.

68. Leptin potentiates IFN-gamma-induced expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in murine macrophage J774A.1 [Text] / G.M. Raso, M. Pacilio, E. Esposito [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – № 137. – P. 799 – 804.
69. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming [Text] / B. Mattioli, E. Straface, M.G. Quaranta [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 11. – P. 6820 – 6828.
70. Leptin regulates proinflammatory immune responses [Text] / S. Loffreda, S.Q. Yang, H.Z. Lin [et al.] // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12, № 1. – P. 57 – 65.
71. Mai, X.M. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age [Text] / X.M. Mai, M.F. Böttcher, I. Leijon // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 523 – 530.
72. Marguet, C. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and interferon-gamma in bronchoalveolar lavage fluid from children with airway diseases [Text] / C. Marguet, T.P. Dean, J.O. Warner // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 162. – P. 1016 – 1022.
73. Mohamed-Ali, V. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ [Text] / V. Mohamed-Ali, J.H. Pinkney, S.W. Coppack // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22, № 12. – P. 1145 – 1158.
74. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans [Text] / H. Masuzaki, Y. Ogawa, N. Sagawa [et al.] // *Nat. Med.* – 1997. – № 3. – P. 1029 – 1033.
75. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children [Text] / F.D. Gilliland, K. Berhane, T. Islam [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 158, № 5. – P. 406 – 415.
76. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue [Text] / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – № 112. – P. 1796 – 1808.
77. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys [Text] / Y. Chen, R. Dales, M. Tang, D. Krewski // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – № 155. – P. 191 – 197.
78. Oestradiol plus progesterone treatment increases serum leptin concentrations in normal women [Text] / I. E. Messinis, I. Papageorgiou, S. Milingos [et al.] // *Human Reproduction.* – 2001. – Vol.16, № 9. – P. 1827 – 1832.
79. Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [Text] / P. Harle, G. Pongratz, C. Weidler [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – № 63. – P. 809 – 816.
80. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002 [Text] / A.A. Hedley, C.L. Ogden, C.L. Johnson [et al.] // *JAMA.* – 2004. – № 291. – P. 2847 – 2850.
81. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women [Text] / C.A. Camargo, S.T. Weiss, S. Zhang [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – № 159. – P. 2582 – 2588.
82. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity [Text] / M.S. Biring, M.I. Lewis, J.T. Liu, Z. Mohsenifar // *Am. J. Med. Sci.* – 1999. – № 318. – P. 293 – 297.
83. Rahman, I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets [Text] / I. Rahman // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* – 2002. – Vol.1, № 3. – P. 291 – 315.
84. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance [Text] / J.P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 4 – 12.
85. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III [Text] / E. von Mutius, J. Schwartz, L.M. Neas [et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, № 11. – P. 835 – 838.
86. Responses to ozone are increased in obese mice [Text] / S.A. Shore, Y.M. Rivera-Sanchez, I.N. Schwartzman, R.A. Johnston // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – № 95. – P. 938 – 945.

87. Ruhl, C. E. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures [Text] / C.E. Ruhl, J. E. Everhart // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol.74, № 3. – P. 295 – 301.
88. 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.
89. Santos-Alvarez, J. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes [Text] / J. Santos-Alvarez, R. Goberna, V. Sanchez-Margalet // *Cell. Immunol.* – 1999. – № 194. – P. 6.
90. Schachter, L.M. Asthma and atopy in overweight children [Text] / L.M. Schachter, J.K. Peat, C.M. Salome // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58, № 12. – P. 1031 – 1035.
91. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans [Text] / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334, № 5. – P. 292 – 295.
92. Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome [Text] / C. Grunfeld, M. Pang, J.K. Shigenaga [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – № 81. – P. 4342 – 4346.
93. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort [Text] / R.J. Hancox, B.J. Milne, R. Poulton [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – № 171. – P. 440 – 445.
94. Smith, C.H. Adhesion molecules in allergic inflammation [Text] / C.H. Smith, J.N. Barker, T. N. Lee // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – № 148. – P. 75 – 78.
95. Sood, A. Association between leptin and asthma in adults [Text] / A. Sood, E.S. Ford, C.A. Camargo Jr. // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61, № 4. – P. 300 – 305.
96. Systemic Inflammation, Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor, and Leptin Expression [Text] / M. Bulló, P. García-Lorda, I. Megias, J. Salas-Salvadó // *Obesity Research*. – 2003. – № 11. – P. 525 – 531.
97. The Relation of Body Mass Index to Asthma, Chronic Bronchitis, and Emphysema [Text] / S. Guerra, D. L. Sherrill, A. Bobadilla [et al.] // *Chest*. – 2002. – № 122. – P. 1256 – 1263.
98. Trayhurn, P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue [Text] / P. Trayhurn, I.S. Wood // *Br. J. Nutr.* – 2004. – Vol. 92, № 3. – P. 347 – 355.
99. Tumor necrosis factor alpha and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: role for p38 mitogen-activated protein kinase [Text] / M.E. Trujillo, M.J. Lee, S. Sullivan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 1484 – 1490.
100. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans [Text] / M.S. Zumbach, M.W. Boehme, P. Wahl [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 12. – P. 4080 – 4082.
101. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss [Text] / P. Dandona, R. Weinstock, K. Thusu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, № 8. – P. 2907 – 2910.
102. World Health Organization. Obesity and Overweight: Factsheet 311, September 2006. – Режим доступа: <http://www.who.int/chp/en>.
103. 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.

Фадеева, Г.А. Гіперлептинемія як посередник між ожирінням і бронхіальною астмою / Г.А. Фадеева, Л.Н. Приступа // *Астма та алергія*. – 2008. – № 1-2. – С. 5–10.