DOI: 10.17117/na.2014.01.132

Поступило в редакцию: 10.11.2014

<http://ucom.ru/doc/na.2014.01.132.pdf>

**Дробышева Е.С., Овсянников Е.С.,
Малыш Е.Ю., Токмачев Р.Е.**

**Современные представления о механизмах прямого
действия гиперинсулинемии на функцию
легких при бронхиальной астме**

**Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S., Malysh E.Y., Tokmachev R.E.
Modern understanding of the mechanisms of hyperinsulinemia
direct action on lung function in asthma**

В настоящем обзоре представлены результаты зарубежных и отечественных исследований возможного прямого воздействия инсулина на процессы ремоделирования дыхательных путей, формирования их гиперчувствительности и гиперреактивности

Ключевые слова: гиперинсулинемия, бронхиальная астма

This review presents the results of foreign and domestic studies of the possible direct effects of insulin on the remodeling of airway hypersensitivity and the formation of their hyperactivity

Key words: hyperinsulinemia, bronchial asthma

Дробышева Елена Сергеевна

Кандидат медицинских наук, доцент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко
г. Воронеж, Студенческая, 10

Drobysheva Elena Sergeevna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Voronezh State Medical Academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Овсянников Евгений Сергеевич

Кандидат медицинских наук, доцент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко
г. Воронеж, Студенческая, 10

Ovsyannikov Evgeniy Sergeevich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Voronezh State Medical Academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Малыш Елена Юрьевна

Кандидат медицинских наук, ассистент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко
г. Воронеж, Студенческая, 10

Malysh Elena Yuryevna

Candidate of Medical Sciences, Assistant
Voronezh State Medical Academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Токмачев Роман Евгеньевич

Ассистент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко
г. Воронеж, Студенческая, 10

Tokmachev Roman Evgenyevich

Assistant
Voronezh State Medical Academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Несмотря на достижения современной медицины, ожирение и бронхиальная астма (БА) остаются глобальными медико-социальными проблемами и имеют определенные клинико-эпидемиологические связи [1, 2, 3]. Так же отмечены взаимосвязи между бронхообструктивными заболеваниями и другими компонентами метаболического синдрома (МС), такими как инсулинорезистентность (ИР) и артериальная гипертензия (АГ), что не может объясняться только увеличением массы тела [4, 5, 6, 7, 8].

Независимо друг от друга ожирение и бронхиальная астма не ассоциированы с резко выраженным системным воспалением. Однако, у тучных пациентов с бронхиальной астмой наблюдается несоответствие между выраженностью клеточного воспаления и тяжестью симптомов, особенно у женщин [9,10,11,12]. Этот факт позволяет предположить, что ассоциированное с ожирением системное воспаление может быть одним из механизмов повышения риска развития бронхиальной астмы. Тем не менее, на сегодняшний день требуют изучения и другие механизмы, которые могут играть определенную роль в развитии бронхиальной астмы или других бронхообструктивных заболеваний у пациентов с ожирением и/или другими компонентами метаболического синдрома [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Учитывая то, что нарушение углеводного обмена сопровождается гиперинсулинемией на фоне инсулинорезистентности, а также, принимая во внимание результаты проведенных исследований за последнее время, становится очевидным влияние самого инсулина на структурные компоненты легких, а также его действие на иммунокомпетентные клетки в дыхательных путях.

Так, в исследовании, проведенном в Дании, была продемонстрирована выраженная связь инсулинорезистентности (ИР) с риском развития бронхиальной астмы, в отличие от других антропометрических параметров. В исследовании не предполагалось изучение уровня сывороточного инсулина независимо от уровня глюкозы или наличия сахарного диабета, но было показано, что резистентность к инсулину (ИР) и, как следствие, гиперинсулинемия являются центральным механизмом развития метаболического синдрома [19, 20].

Другие маркеры метаболического синдрома, например, С-реактивный белок, ассоциируются со сниженной функцией легких, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что было продемонстрировано в крупных клинических исследованиях [21].

Тем не менее, механизмы прямого влияния гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на функцию легких до настоящего времени остаются недостаточно понятными. Если предположить, что избыток инсулина может непосредственно нарушать физиологические процессы в клетках легочной ткани, это могло бы объяснить патофизиологическую связь между бронхиальной астмой и метаболическим синдромом на субклеточном, в том числе и на молекулярном уровне.

Важно отметить, что механизмы повреждения легочной ткани у пациентов с метаболическим синдромом не ограничиваются действием инсулина. В частности, не следует забывать о таких факторах, как нарушение образования L- аргинина, разобщение работы синтазы оксида азота – (NOS), увеличение

концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA), эффекты адипокинов, и прямые механические эффекты абдоминального ожирения.

В экспериментальных моделях на крысах с сахарным диабетом Walter K. Morishige et.al. удалось выявить и частично охарактеризовать специфические рецепторы инсулина в легких. Теми же авторами были описаны особенности ответа этих рецепторов на их стимуляцию. Так, при взаимодействии инсулина с этими рецепторами наблюдался быстрый обратимый ответ [21]. По данным некоторых зарубежных исследований, касающихся развития легких у плода, на ранних этапах эмбриогенеза эпителиальные клетки легких содержат большое количество инсулиновых рецепторов, благодаря чему может снижаться уровень инсулина в крови, чего не отмечается на более поздних стадиях развития [21, 22].

В исследовании Miakotina et.al., было показано, что высокий уровень инсулина приводит к задержке развития легких плода у матерей с сахарным диабетом, подавляя выработку белковой фракции сурфактанта, а именно апопротеина – А (SP-A) [23]. Торможение экспрессии генов SP-A и SP-B приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома (РДС) у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом.

В популяционном исследовании, проведенном в Канаде, включавшем 3575 детей в возрасте 7-8 лет, было продемонстрировано, что у исследуемых, чьи матери страдали сахарным диабетом, чаще наблюдалась бронхиальная астма [24]. Причина этого не совсем очевидна, но, вполне вероятно, что во время беременности, женщинам, страдающим сахарным диабетом, не удавалось достичь компенсации углеводного обмена. Альтернативой гипергликемии, может служить нарушение секреции адипокинов. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что адипокины играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма и патогенезе инсулинорезистентности.

В некоторых последующих исследованиях было подтверждено, что развитие респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных, матери которых страдали сахарным диабетом, было обусловлено, в первую очередь, гиперинсулинемией у младенцев в ответ на материнскую гипергликемию. Так, H. Ikeda, et.al, показали, что аномальный путь активации Akt-mTOR сигнальной системы в эпителиальных клетках легких, является основным патогенетическим звеном развития РДС у новорожденных. Авторами было продемонстрировано, что инсулин уменьшает экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), и транскрипционную активность гипоксия – индуцированного фактора второго типа (HIF-2, hypoxiainducible factor) на VEGF промотор в mTOR – зависимой системе (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих) [25].

Изучение механизмов действия инсулина на легкие взрослого человека, возможно на примерах разработки и применения ингаляционных форм инсулина для лечения сахарного диабета. В совокупности, эти данные позволяют сделать вывод о неоднозначном действии инсулина на зрелую легочную ткань.

Так, в некоторых исследованиях показан положительный системный ответ на ингалируемый инсулин благодаря высоким концентрациям ингибито-

ров протеаз в легких, защищающим молекулу инсулина от действия протеолитических ферментов [26, 27].

Израильскими учеными, была показана, способность инсулина уменьшать продукцию активных форм кислорода, а также ингибировать нуклеарный фактор каппа В (NF- κ B, на англ.), который является одним из главных компонентов механизма транскрипции и отвечает за синтез провоспалительных цитокинов. В своих выводах авторы предполагают, что ингаляционное введение инсулина пациентам с гипергликемией может напрямую уменьшать выраженность альвеолярного воспаления, снижая уровень циркулирующей глюкозы [28].

Тем не менее, несмотря на высокую биодоступность ингаляционного инсулина, в некоторых исследованиях показано его выраженное местное действие. В первую очередь это связано с наличием сурфактанта, являющегося физическим барьером для легочной абсорбции, в том числе инсулина.

Кроме этого, результаты ряда исследований демонстрируют, что при вдыхании инсулина у пациентов с сахарным диабетом происходит уменьшение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) [29]. Механизмы этого явления на сегодняшний день остаются не выясненными. Можно предположить, что инсулин стимулирует Т-клетки в направлении ответа Th2-типа, который является одним из основных механизмов в патогенезе бронхиальной астмы [30]. Lessmann Е.И соавт. в своем исследовании показали, что инсулин, через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K) сигнального пути, стимулирует тучные клетки, что в итоге приводит к бронхоконстрикции [31]. С.А. Lasagna-Reeves et.al., удалось показать, что в легких происходит агрегация ингаляционных пептидов. В частности, отмечалось образование амилоида, который откладывался на мембранах и в интерстициальном пространстве воздушных путей, что приводило к вентиляционно-перфузионным нарушениям [32].

Главным патогенетическим звеном в развитии бронхиальной астмы, считают хроническое воспаление, приводящее к бронхиальной гиперреактивности. Считается, что в основе бронхообструктивных нарушений лежит увеличение массы гладкомышечных клеток независимо от того, первичны ли эти изменения или обусловлены с воспалительным процессом. Влияние инсулина на увеличение массы гладкомышечных клеток в бронхах и нарушение их сократительной функции было показано в ряде исследований.

Хорошо известен тот факт, что инсулин и ИФР-1 способны перекрестно связываться с рецепторами, чем и объясняется присущая им смешанная биологическая активность. При этом, инсулин оказывает более сильное влияние на метаболизм, чем инсулиноподобные факторы роста, однако последние в большей степени стимулируют рост клеток. Каждый из этих гормонов имеет свой специфический рецептор. J.P. Noveral et al., впервые показали, присутствие рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в гладкомышечных клетках дыхательных путей кролика, в гладкомышечных клетках дыхательных путей кролика, а их стимуляция способствовала пролиферации гладких мышц бронхов [33, 34]. Подобные исследования были проведены на моделях других животных, в результате был определен путь реализации этого воздей-

ствия через активацию системы митоген-активируемых киназ (МАР-киназы). В дальнейшем было показано, что высокий уровень инсулина способствовал сокращению гладких мышц бронхов [59], повышал их сократительный ответ на метахолин и KCl. Эти эффекты, реализовались через Rho – киназный (киназа, активируемая малым ГТФ-связывающим белком) и PI3 – киназный (фосфоинозитол – 3 киназа) сигнальные пути передачи [35, 36].

Ограниченные исследования показывают, что ингаляционное введение инсулина, косвенно, через продукцию простагландинов, приводит к бронхоконстрикции [37].

Тем не менее, важно признать, что большая часть работ была выполнена *in vitro* с использованием высоких доз инсулина, применявшегося кратковременно. Остается непонятным, будет ли длительная стимуляция инсулиновых рецепторов приводить к похожим эффектам в дыхательных путях, и будут ли такие эффекты обратимы в процессе терапии.

Список литературы:

1. Белевский А.С. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). М.: Российское респираторное общество. 2012.
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы // Пульмонология. 2014. № 2. С. 11-32.
3. Ермолова А.В., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клиничко-патогенетические взаимосвязи // Молодой ученый. 2014. № 6(65). С. 291-294.
4. Будневский А.В., Чернов А.В., Дробышева Е.С., Ермолова А.В., Сулейманова Л.С. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с метаболическим синдромом // Прикладные информационные аспекты медицины. 2014. Т. 17. № 2. С. 24-30.
5. Дробышева Е.С., Овсянников Е.С., Малыш Е.Ю. Роль липотоксичности и особенности метаболических нарушений при инсулинорезистентности // Перспективы развития науки и образования. 2015. С. 63-64.
6. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. №4. С. 100-104.
7. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., Болотских В.И., Кокорева Л.В., Лозинская Ю.А., Овсянников Е.С. К вопросу о временно-частотном анализе звука кашля у больных бронхиальной астмой // Прикладные информационные аспекты медицины. 2002. Т. 5. № 1-2. С. 46.
8. Провоторов В.М., Никитин М.А., Ромашов Б.Б. Андрогенный статус мужчин, страдающих бронхиальной астмой // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8. №4. С. 872-874.
9. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. №9. С. 16-21.
10. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких // Молодой ученый. 2014. №5(64). С. 125-128.
11. Овсянников Е.С. Исследование функциональных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с абдоминальными грыжами в периоперационном периоде // Врач-аспирант. 2011. Т. 46. № 3.3. С. 400-404.
12. Провоторов В., Первеева И.М., Перфильева М.В., Овсянников Е.С. Качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких и приобретенным андрогенодефицитом // Журнал теоретической и практической медицины. 2010. Т. 8. № 3. С. 489.
13. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Перцев А.В. Компьютерная система мониторинга ХОБЛ // Пульмонология. 2014. № 2. С. 69-72.
14. Перцев А.В., Будаева Е.А., Филина Н.В. Роль компьютерной системы мониторинга у больных с ХОБЛ // Молодой ученый. 2014. № 17. С. 173-178.

15. Перцев А.В., Будаева Е.А., Филина Н.В. Эффективность профилактики обострений ХОБЛ с включением Эрдостеина // Молодой ученый. 2014. № 17. С. 168-173.
16. Перцев А.В., Будаева Е.А., Филина Н.В. Неплотовое микроволновое электромагнитное излучение – эффективный метод достижения контроля над бронхиальной астмой // Молодой ученый. 2014. № 17. С. 178-183.
17. Перцев А.В., Феськова А.А. Инновационные методы лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких. // Актуальные проблемы современной науки. Уфа, 2014. С. 217-221.
18. Токмачев Р.Е. Особенности терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом в контексте проблемы достижения контроля над заболеванием у пациентов с сопутствующей патологией // Молодой ученый. 2014. № 18. С. 171-175.
19. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *The Lancet*. 2005. 365 (9468). P. 1415–1428.
20. Uzunlulu M., Oguz A., Gedik C., et al. Is prevalence of metabolic syndrome high in patients with asthma // *Acta Clinica Belgica*. 2011. Pp. 49–52
21. Akpinar E.E., Akpinar S., Ertek S., et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients // *Tüberküloz ve Toraks*. 2012. Pp. 230–237.
22. Morishige W.K., Uetake C.A., Greenwood F.C., et al. Pulmonary insulin responsivity: in vivo effects of insulin on the diabetic rat lung and specific insulin binding to lung receptors in normal rats // *Endocrinology*. 1977. Pp. 1710–1722.
23. Neufeld N.D., Corbo L.M., Kaplan S.A. Plasma membrane insulin receptors in fetal rabbit lung // *Pediatric Research*. 1981. Pp. 1058–1062.
24. Miakotina O.L., Goss K.L., Snyder J.M. Insulin utilizes the PI 3-kinase pathway to inhibit SP-A gene expression in lung epithelial cells // *Respiratory Research*. 2002. Article 27.
25. Azad M.B., Becker A.B., Kozyrskyj A.L. Association of maternal diabetes and child asthma // *Pediatric Pulmonology*. 2013. Pp. 545–552.
26. Ikeda H., Shiojima I., Oka T., et al. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice // *Molecular and Cellular Biology*. 2011. 31(5). Pp. 1054–1065.
27. Agu R.U., Ugwoke M.I., Armand M., et al. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides // *Respiratory Research*. 2001. 2(4). Pp. 198–209.
28. Ceglia L., Lau J., Pittas A.G. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus // *Annals of Internal Medicine*. 2006. 145(9). Pp. 665–675.
29. Shapiro H., Kagan I., Shalita-Chesner M., et al. Inhaled aerosolized insulin: a «topical» anti-inflammatory treatment for acute lung injury and respiratory distress syndrome? // *Inflammation*. 2010. 33 (5). Pp. 315–319.
30. McMahon G.T., Arky R.A. Inhaled insulin for diabetes mellitus. // *New England Journal of Medicine*. 2007. 356(5). Pp. 497–502.
31. Viardot A., Grey S.T., Mackay F., et al. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype // *Endocrinology*. 2007. 148(1). Pp. 346–353.
32. Lessmann E., Grochowicz G., Weingarten L., et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 promote mast cell survival via activation of the phosphatidylinositol-3-kinase pathway // *Experimental Hematology*. 2006. 34(11). Pp. 1532–1541.
33. Lasagna-Reeves C.A., Clos A.L., Midoro-Hiriuti T., et al. Inhaled insulin forms toxic pulmonary amyloid aggregates // *Endocrinology*. 2010. 151(10). Pp. 4717–4724.
34. Noveral J.P., Bhala A., Hintz R.L., et al. Insulin-like growth factor axis in airway smooth muscle cells // *American Journal of Physiology*. 1994. 267(6,1). Pp. 761–765.
35. Gosens R., Nelemans S.A., Hiemstra M., et al. Insulin induces a hypercontractile airway smooth muscle phenotype // *European Journal of Pharmacology*. 2003. 481(1). Pp. 125–131.
36. Hirota J.A., Nguyen TTB, Schaafsma D., et al. Airway smooth muscle in asthma: phenotype plasticity and function // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2009. 22(5). Pp. 370–378.
37. Schaafsma D., Gosens R., Ris J.M., et al. Insulin induces airway smooth muscle contraction // *British Journal of Pharmacology*. 2007. 150(2). Pp. 136–142.