

ОЖИРЕНИЕ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

© 2024 Н. П. Александрова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии
имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия
e-mail: aleks@infran.ru*

Поступила в редакцию 15.08.2024 г.

После доработки 10. 09.2024 г.

Принята к публикации 11.09. 2024 г.

В представленном обзоре проведен обобщенный анализ современных научных данных, объясняющих физиологические механизмы влияния ожирения на функцию внешнего дыхания. Подчеркивается многофакторный характер респираторного действия ожирения, включающий эффекты механической и воспалительной направленности. Рассмотрены последствия рестриктивных и обструктивных изменений в биомеханике дыхания, изменений топографического распределения вентиляции легких, приводящие к несоответствию вентиляции и перфузии, снижению эффективности работы дыхательных мышц. Перспективным направлением исследований признается выяснение центральных механизмов реализации респираторного действия провоспалительных медиаторов, экспрессируемых клетками жировой ткани. Особое внимание уделяется действию лептина, который является основным регулятором метаболизма и контроля дыхания при ожирении. Обсуждается его способность модулировать функцию центральных хемочувствительных структур. Предполагается, что увеличение легочной вентиляции вследствие повышения продукции лептина при ожирении имеет компенсаторный характер и позволяет пациентам с ожирением поддерживать нормокапнию, несмотря на увеличение механической нагрузки на дыхание. Тогда как резистентность к лептину и подавленная гиперкапническая вентиляционная реакция играют ключевую роль в развитии синдрома ожирения—гиповентиляции. Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения физиологических механизмов влияния ожирения на функцию внешнего дыхания с целью поиска новых эффективных терапевтических методов лечения заболеваний, ассоциированных с ожирением, которое является основным фактором развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, внешнее дыхание, лептин, синдром ожирения—гиповентиляции.

DOI: 10.31857/S0301179824040063 EDN: AGTLKZ

ВВЕДЕНИЕ

История формирования термина “метаболический синдром” охватывает более чем столетний период. На разных этапах для определения этого патофизиологического состояния,

характеризующегося взаимосвязью абдоминального ожирения, сердечно-сосудистой патологии и нарушениями липидного и углеводного обмена, предлагались такие термины как “метаболическая триада”, “синдром Reaven”, “метаболический X-синдром”, “синдром резистентности к инсулину”, “смертельный квартет” и др. [2]. В настоящее время в мировой литературе чаще всего встречается термин «метаболический синдром». В Международной классификации болезней (МКБ-10, ВОЗ, 1989) данный симптомокомплекс не имеет собственной кодировки и как диагноз отсутствует. Метаболический синдром определяется как совокупность нескольких патологических состояний

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; МС — метаболический синдром; ФВД — функция внешнего дыхания; МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна; ФОЕ — функциональная остаточная емкость; ЦНС — центральная нервная система; СРАР — метод терапии положительным давлением в дыхательных путях.

— абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и нарушения толерантности к глюкозе (инсулинорезистентность, гипергликемия). Основными причинами возникновения и развития метаболического синдрома являются гиподинамия, нерациональное питание, стресс, гормональный дисбаланс, а также наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии, атеросклерозу и сахарному диабету 2-го типа.

В связи с высокой распространенностью метаболического синдрома это состояние характеризуется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как “неинфекционная пандемия XXI века”. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в современном мире 1,5 млрд взрослых имеют избыточный вес, в том числе 500 миллионов страдают ожирением [32]. По данным экспертов ВОЗ, около 17% женщин и 15% мужчин, т. е. более 30% всего населения планеты, имеют или избыточную массу тела, или ожирение [63]. Известно, что именно ожирение и развивающаяся на его фоне инсулинорезистентность запускают всю патогенетическую цепь развития заболеваний, входящих в понятие МС [30]. К настоящему времени выявлена тесная связь МС с развитием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. У пациентов с МС в несколько раз возрастает риск развития ишемической болезни сердца, атеросклероза и инсультов [43, 44]. Метаболический синдром ассоциируется также с высоким риском развития сахарного диабета, подагры, неалкогольной жировой болезни печени, онкологических заболеваний и психосоциальных проблем [40, 46].

В последние годы все большее внимание обращается врачами-клиницистами и на нарушение функции внешнего дыхания у пациентов с МС. Выявлены достоверные корреляции между компонентами МС и основными показателями ФВД [5, 22, 80]. Установлено, что при МС именно ожирение является важным фактором риска заболевания астмой, обструктивным апноэ во сне, синдромом ожирения-гиповентиляции и легочной гипертензией, влияет на исходы острого респираторного дистресс-синдрома и хронической обструктивной болезни легких, повышает восприимчивость к респираторным заболеваниям [58]. Причем ожирение не только усиливает неблагоприятные последствия респираторных заболеваний, но и ухудшает функциональное состояние системы внешнего дыхания даже при отсутствии болезней органов дыхания [20, 65].

По мере исследования взаимосвязи между избыточным весом и метаболическими нарушениями появился новый термин “метаболически здоровое ожирение”, т. е. ожирение, при котором не наблюдается выраженных метаболических нарушений [60]. Установлено, что ожирение многие годы может не иметь тяжелых последствий для здоровья.

Однако стандартизированные критерии, при которых ожирение считается метаболически здоровым, к настоящему времени не установлены. Назвать ожирение “здоровым”, по всей вероятности, можно лишь условно. Вне зависимости от наличия или отсутствия метаболических нарушений ожирение оказывает прямое действие на функцию внешнего дыхания посредством механического влияния жировых отложений на органы дыхания [39, 45, 47, 50, 55] и опосредованное — через развитие хронического медленно развивающегося воспаления [31, 33, 63]. Имеются убедительные доказательства того, что избыточный вес, ожирение и прибавка в весе негативно влияют на функцию легких, тогда как снижение веса ослабляет и устраняет это влияние.

В данном обзоре проведен обобщенный анализ современных данных, объясняющих физиологические механизмы влияния механических и воспалительных эффектов ожирения на функцию внешнего дыхания.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА БИОМЕХАНИКУ ЛЕГКИХ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Рестриктивные и обструктивные эффекты ожирения

Механические эффекты ожирения приводят к сужению и закрытию дыхательных путей, а также к повышению сопротивления дыхательной системы. Влияние ожирения на функцию легких определяется прежде всего не весом или индексом массы тела, а характером распределения жира в организме [47, 52]. Наиболее опасным, оказывающим прямое влияние на механику дыхания, является так называемое центральное, андроидное, или абдоминальное ожирение, при котором жир откладывается в области живота, грудной клетки и на внутренних органах [24]. Жировые отложения в средостении и брюшной полости снижают общую податливость, или комплайнс (от англ. “compliance”) дыхательной системы, величина которого определяется растяжимостью легких и грудной стенки [50, 55, 72]. Общий комплайнс дыхательной системы снижается у людей с ожирением на одну треть от нормального значения. Этот параметр отражает степень рестриктивной патологии легких. Чем хуже податливость легких и грудной клетки, тем большее эластическое сопротивление надо преодолеть в фазу вдоха, чтобы достигнуть того же дыхательного объема, что и при нормальной податливости. В результате затрудняется движение диафрагмы вниз и движение грудной клетки наружу, повышаются внутрибрюшное и плевральное давление [13, 77]. Это ограничивает поступление воздуха в легкие, которое осуществляется по отрицательному градиенту давления в плевральной полости. Кроме

того, рестриктивная патология легких приводит к уменьшению легочных объемов: пропорционально тяжести ожирения снижается дыхательный объем, резервный объем выдоха, функциональная остаточная емкость, форсированная жизненная емкость легких [5, 34, 39]. Дыхание происходит при более низких легочных объемах. Снижение объемов легких, особенно ФОЕ, т. е. количества воздуха, которое остается в легких после спокойного выдоха, способствует развитию патофизиологических процессов в легких, обусловленных уменьшением разницы между ФОЕ и емкостью закрытия, т. е. объемом легких, при котором происходит спадение (закрытие) мелких дыхательных путей (бронхиол). С этим связана склонность пациентов с ожирением к образованию ателектаза легкого — безвоздушности легочной ткани, обусловленной спадением альвеол на ограниченном участке или во всем легком [30, 53]. При снижении уровня ФОЕ ниже емкости закрытия происходит спадение бронхиол в конце спокойного выдоха, что способствует развитию ателектазов и существенному ухудшению оксигенации крови при спокойном дыхании, несмотря на сохранение диффузионной способности легких. “Закрытые” альвеолы продолжают перфузироваться, но почти не вентилируются, развивается внутрилегочное шунтирование, приводящее к уменьшению оксигенации и гипоксемии.

Ожирение вызывает вентиляционные нарушения не только рестриктивного, но и обструктивного характера. Бодиплетизмографические исследования показали, что в добавление к эластической нагрузке лицам, страдающим ожирением, приходится преодолевать еще и повышенное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, которое возрастает с повышением уровня ожирения — от легкого до среднетяжелого и морбидного (ИМТ ≥ 40) [65, 84]. Об этом свидетельствует снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду у пациентов с ожирением по сравнению с субъектами, не страдающими ожирением, что является одним из основных критериев обструктивной патологии.

Изменение топографического распределения вентиляции

Факторы, связанные с ожирением, изменяют также топографическое распределение вентиляции легких, что приводит к несоответствию вентиляции и перфузии. Проведение исследования с применением бронхопровокационного теста показало, что бронхоспазм, вызванный метахолином, у здоровых лиц с нормальной массой тела возникает только в нижней зоне легких, тогда как у субъектов, страдающих ожирением, он возникает более равномерно во всех зонах легких. [66]. Установлено, что у сидящих в вертикальном положении пациентов с ожирением вентиляция преимущественно распределена в пользу верхних зон легких

[35], тогда как перфузия значительно выше в нижних зонах легких из-за воздействия силы тяжести. Ухудшение вентиляции нижних отделов легких при ожирении является следствием дыхания при более низких легочных объемах [23, 39, 45]. Изменение топографического распределения вентиляции у субъектов с тяжелым ожирением приводит к аномальным регионарным вентиляционно-перфузионным отношениям и, как следствие, к снижению напряжения кислорода в артериальной крови при спокойном дыхании [62, 83].

Снижение эффективности работы диафрагмы

Увеличенный объем брюшной полости и висцерального жира затрудняет работу дыхательных мышц. Увеличение эластического и резистивного сопротивления дыханию при ожирении приводит к повышению работы дыхания и увеличению нагрузки на дыхательные мышцы [21, 70]. Возрастает энергетическая стоимость дыхания, снижается эффективность работы диафрагмы — основной дыхательной мышцы. Увеличенный объем брюшной полости и висцерального жира приводит к подъему диафрагмы и повышенному диафрагмальному импедансу [34]. Высокое стояние диафрагмы уменьшает величину ее экскурсий. Это снижает эффективность сокращений диафрагмы у лиц с ожирением примерно наполовину по сравнению с пациентами без ожирения [75]. Подсчитано, что максимальная произвольная вентиляция легких, показатель силы сокращений и выносливости дыхательных мышц, снижается на 20% у здоровых людей с ожирением и на 45% у людей с синдромом ожирения-гиповентиляции [42, 61]. Это может быть результатом дисфункции диафрагмы из-за увеличения отложений висцеральной жировой ткани в области живота. В этих условиях наблюдается изменение паттерна дыхания. Пациенты с ожирением дышат чаще, но при более низких дыхательных объемах, чтобы уменьшить нагрузку на дыхательные мышцы и избежать гипервентиляции.

Синдром ожирения-гиповентиляции

Рестриктивные ограничения легочной вентиляции, повышенное внутрибрюшное давление, высокое стояние диафрагмы, уменьшение ее двигательной активности, вентиляционно-перфузионное несоответствие и нарушения газообмена предрасполагают к развитию синдрома ожирения-гиповентиляции [22, 48]. Впервые синдром ожирения-гиповентиляции был описан как “синдром Пиквика” в 1950-х гг. [15]. Это прогрессирующее заболевание с высокой смертностью является наиболее тяжелым проявлением респираторных заболеваний, связанных с ожирением. Синдром ожирения-гиповентиляции определяется как хроническая альвеолярная гиповентиляция,

сопровождающаяся дневной гиперкапнической дыхательной недостаточностью ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм рт. ст.) во время бодрствования, развитие которой не объясняется какими-либо другими причинами, кроме избыточной массы тела ($\text{ИМТ} \geq 30$ кг/м²) [49, 69]. Содержание кислорода в крови у таких пациентов значительно снижено. Кроме того, для синдрома ожирения-гиповентиляции характерны нарушения дыхания во сне чаще всего обструктивного характера, которые проявляются в кратковременных обратимых остановках дыхания (апноэ) во время сна без нарушения работы дыхательных мышц и сохранения дыхательных движений (синдром сонного обструктивного апноэ). Сочетание синдрома гиповентиляции и СОАС у пациентов с ожирением наблюдается очень часто, поэтому долгое время не проводилось четкого разграничения между пациентами, страдающими синдромом ожирения-гиповентиляции, и пациентами с обструктивным апноэ во сне. В настоящее время считается, что патофизиологические механизмы развития дыхательной недостаточности на фоне ожирения и при сонном апноэ различны. Одним из доказательств этого предположения является различие в эффективности применения метода терапии положительным давлением в дыхательных путях, СИПАП-терапии (Constant Positive Airway Pressure (CPAP), при лечении синдрома ожирения-гиповентиляции [56]. На этом основании предлагается разделять пациентов с синдромом ожирения-гиповентиляции на две группы — с зависимым и независимым от апноэ механизмами развития хронической дыхательной недостаточности [6]. В первом случае CPAP-терапия оказывается более эффективной и считается первоочередным методом лечения, помогая улучшить газообмен за счет стабилизации верхних дыхательных путей и предотвращения ночных эпизодов апноэ. При более легких формах обструктивного апноэ во сне или при его отсутствии для лечения синдрома гиповентиляции при ожирении используется вспомогательная неинвазивная искусственная вентиляция. Дополнительная вентиляционная поддержка улучшает газообмен, что приводит к повышению PaO_2 и значительному снижению PaCO_2 в дневное время после пробуждения. Показано, что вовремя начатая неинвазивная вспомогательная вентиляция легких способствует эффективной реабилитации больных с хронической дыхательной недостаточностью, развившейся вследствие тяжелого ожирения [6].

Ожирение и хроническое воспаление

Важным механизмом, определяющим связь между МС и функцией внешнего дыхания, является системное воспаление [31]. Появляется все больше доказательств того, что жировая ткань является местом и источником хронического воспаления,

которое связано с заболеванием дыхательных путей и нарушением функции легких. Как известно, воспаление — это нормальная физиологическая реакция, необходимая для восстановления гомеостаза, нарушенного различными раздражителями. Однако хроническое или чрезмерное воспаление оказывает неблагоприятное воздействие на организм [1].

Провоспалительные цитокины жировой ткани

При избыточном весе и ожирении развивается хроническое воспаление низкой степени выраженности. Происхождение воспаления при ожирении и лежащие в его основе молекулярные механизмы, объясняющие его возникновение, до конца не изучены, но общепризнано, что центральную роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины [63].

При ожирении в крови циркулируют более высокие концентрации провоспалительных цитокинов, чем у худощавых людей. Считается, что у пациентов с ожирением они играют определенную роль в возникновении резистентности к инсулину [41]. Установлено, что после потери веса уровень провоспалительных цитокинов в крови и жировой ткани снижается [12, 33, 64]. Ключевыми цитокинами ответственными за развитие хронического воспаления при ожирении, являются IL-6, TNF- α и IL-1 β , [63]. Кроме того, в крови повышается уровень лептина и адипонектина, высокочувствительного С-реактивного белка и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [74].

Ожирение существенно влияет на иммунные клетки жировой ткани. В состав жировой ткани входят различные типы клеток: адипоциты — специализированные клетки, накапливающие жиры, преадипоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, а также иммунные клетки — макрофаги [16, 29]. Макрофаги представляют основной источник провоспалительных цитокинов при ожирении. Ключевым патологическим фактором, способствующим развитию воспаления, является инфильтрация макрофагов в жировую ткань. Сообщается об увеличении инфильтрации подкожной и висцеральной жировой ткани макрофагами у людей с ожирением и астмой [72]. При ожирении макрофаги жировой ткани значительно увеличены, составляют до 50% от общего количества клеток [81] и имеют преимущественно провоспалительный фенотип [57]. Получены данные, указывающие на важную роль сигнальной системы инфламасом в развитии хронического провоспалительного состояния при ожирении [67, 76]. Инфламасомы — это мультибелковые комплексы, локализованные в иммунных клетках, таких как моноциты и макрофаги, которые инициирует воспалительную реакцию, являясь внутриклеточными сенсорами врожденного

иммунитета. Распознавание различных вредных сигналов инфламماسомой приводит к активации каспазы-1, которая вызывает секрецию мощных провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 β . Не только макрофаги жировой ткани, но и адипоциты способны секретировать провоспалительные цитокины (адипокины), такие как TNF- α , IL-6 и MCP-1 [26]. Кроме того, у пациентов, страдающих ожирением, в тканях и печени наблюдается повышенная активация киназ, также индуцирующих экспрессию провоспалительных цитокинов [73].

Медиаторы воспаления, продуцируемые в жировой ткани, проникают в периферическое кровообращение и способствуют развитию субклинического хронического системного воспаления. Каждый из вырабатываемых жировой тканью цитокинов может отрицательно влиять на функционирование легких как на органном, так и на системном уровне: цитокин-опосредованные механизмы могут способствовать развитию респираторной мышечной дисфункции [4], влиять на рефлекторные механизмы регуляции дыхания, ослаблять вентиляционную чувствительность к гипоксии и гиперкапнии, ухудшая компенсаторные возможности системы внешнего дыхания [7].

Респираторные эффекты адипокинов: роль лептина

Жировая ткань является важным эндокринным органом, клетки которого, адипоциты, секретируют белки, адипокины [29]. Наиболее изученным провоспалительным адипокином является лептин, а противовоспалительным — адипонектин. У пациентов с ожирением увеличена экспрессия лептина и снижена экспрессия адипонектина. Уровень лептина в плазме крови тесно коррелирует с общей массой жира в организме, действуя через центральный механизм обратной связи. У людей с ожирением уровень лептина в сыворотке крови в четыре раза выше, чем у худощавых субъектов [59]. Например, измерение концентрации лептина с помощью радиоиммунологического анализа показало, что средняя концентрация лептина в сыворотке крови у лиц с ожирением (ИМТ > 27,3 у мужчин и > 27,8 у женщин) составила $31,3 \pm 24,1$ нг/мл, тогда как у лиц с нормальным весом — только $7,5 \pm 9,3$ нг/мл ($P < 0,001$). При этом наблюдалась сильная положительная корреляция между концентрацией лептина в сыворотке крови и процентным содержанием жира в организме ($r = 0,85$, $P < 0,001$) [25]. Механизм, посредством которого увеличение жировых отложений приводит к повышению уровня лептина в крови, по-видимому, связан с активацией гена ob, кодирующего данный белок и специфического для адипоцитов [85]. В адипоцитах пациентов с ожирением обнаружено значительно большее количество мРНК ob, по сравнению с субъектами с нормальным весом [25]. У мышей мутации в гене ob, которые приводят к недостатку

циркулирующего лептина, вызывают ожирение, тогда как введение этим мышам рекомбинантного лептина вызывает потерю веса [54].

Важно отметить, что лептин является плейотропным гормоном с широким спектром действия. Он принимает участие не только в регуляции жирового обмена и метаболизма, но влияет также на гомеостаз иммунной системы, репродукцию, ангиогенез, регуляцию двигательной активности. Выявлена роль лептина в выработке сурфактанта, в созревании и развитии легких новорожденного [27, 79]. Лептин способен свободно проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться со специфическими рецепторами в различных структурах центральной нервной системы [9]. Специфические рецепторы к лептину обнаружены и в структурах бульбарного дыхательного центра [36, 68, 78]. Этим определяется способность лептина участвовать в центральных механизмах регуляции дыхания, что подтверждается современными экспериментальными данными, полученными в исследованиях на животных. В острых экспериментах на крысах установлено, что микроинъекции лептина в структуры дыхательного центра вызывают увеличение легочной вентиляции и дыхательного объема, усиление биоэлектрической активности инспираторных мышц, изменяют вентиляционную хемочувствительность [37, 82]. В хронических экспериментах на мышинной модели ожирения с дефицитом лептина (мыши ob/ob) и гиповентиляцией было показано, что микроинъекции лептина в респираторные ядра продолговатого мозга увеличивают вентиляцию легких посредством стимуляции центральных структур, участвующих в контроле дыхания [10, 51].

Сравнительное исследование респираторных эффектов, возникающих при локальных микроинъекциях лептина в различные отделы дыхательного центра, показало, что респираторные эффекты лептина реализуются главным образом на уровне трех отделов дыхательного центра: дорсальной дыхательной группы, комплекса пре-Бетцингера и рострального отдела вентральной дыхательной группы [3]. Критически важной центральной структурой для контроля дыхания посредством изменения уровня лептина является ядро одиночного тракта, в котором расположено большое количество нейронов, экспрессирующих рецептор лептина [82]. В экспериментах на мышях с использованием химиогенетической и оптогенетической стимуляции было показано, что нейроны ядра одиночного тракта, экспрессирующие рецептор лептина, активируют дыхание. При этом стимуляция нейронов, имеющих рецепторы лептина и проецирующихся на латеральное парабрахияльное ядро, не только значительно увеличивает базальную вентиляцию, но и активирует нейроны парабрахияльного ядра, проецирующиеся на комплекс

пре-Бетцингера. Сделан вывод, что усиление центральной инспираторной активности посредством лептина осуществляется через следующую цепочку: ядро одиночного тракта — латеральное парабрахияльное ядро — комплекс пре-Бетцингера [82]. Установлено, что локальное воздействие лептина на ядро одиночного тракта и область локализации вентральной дыхательной группы оказывает влияние на механизмы регуляции объемных параметров паттерна дыхания, тогда как микроинъекции лептина в комплекс пре-Бетцингера влияют в основном на ритмогенерирующую функцию дыхательного центра [3]. Предполагается, что нервные механизмы ствола мозга, опосредованные лептином, координируют вентиляцию и метаболизм, чтобы поддерживать гомеостаз организма [28, 82].

Кроме того, были получены данные о способности лептина модулировать функцию центральных хемочувствительных структур. В острых экспериментах установлено, что локальное воздействие лептина на хемочувствительные участки ядра одиночного тракта вызывает усиление вентиляционной чувствительности к гиперкапнии [38]. Экспериментальные данные, полученные на мышинной модели ожирения, показали, что у мышей *ob/ob* наблюдается повышенный уровень PaCO_2 и сниженная гиперкапническая вентиляционная реакция. Введение лептина устраняет гиповентиляцию и усиливает вентиляционные ответы на гиперкапнию (7% CO_2) за счет увеличения дыхательного объема [10, 51]. Предполагается, что модуляция лептином респираторных ответов на гиперкапнию осуществляется при участии меланокортиновой системы головного мозга [11]. Получены также данные о возможности периферического действия лептина посредством его влияния на каротидные тела и усиления гипоксической вентиляционной реакции. Этот эффект лептина устраняется денервацией каротидных тел [18].

Так как при ожирении уровень лептина в крови повышается, то логично предположить, что для пациентов с ожирением характерна усиленная реакция на гиперкапнию по сравнению с нормальными субъектами. Взаимосвязь между нормакапническим морбидным ожирением и респираторной реакцией на химические раздражители была выявлена при измерении гиперкапнических и гипоксических вентиляционных ответов у пациентов с ожирением. Было установлено, что после потери веса наклон гиперкапнического и гипоксического вентиляционного ответа значительно снижается. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что у пациентов с ожирением, которые поддерживают адекватную альвеолярную вентиляцию во время бодрствования, дыхательная реакция на химические раздражители действительно усиливается. Предполагается, что увеличение легочной вентиляции вследствие повышения продукции

лептина носит компенсаторный характер и позволяет пациентам с ожирением поддерживать PaCO_2 на нормальном уровне, несмотря на увеличение механической нагрузки на дыхание [17]. Вместе с тем, исследования гиперкапнических пациентов с синдромом ожирения-гиповентиляции в состоянии покоя выявили ослабление вентиляционных реакций на гипоксию и гиперкапнию по сравнению с реакциями пациентов с простым нормакапническим ожирением [14]. Было установлено, что у пациентов с синдромом ожирения-гиповентиляции более высокая концентрация лептина в сыворотке крови не способствует адекватному возрастанию вентиляции легких, позволяющему избежать хронической гиперкапнии [71]. По-видимому, у этих больных развивается резистентность к эндогенному лептину, кроме того, при высоком уровне циркулирующего лептина может наблюдаться относительный дефицит лептина в ЦНС [19, 25]. Вероятно, подавленная гиперкапническая вентиляционная реакция играет ключевую роль в развитии синдрома ожирения-гиповентиляции. Подробный обзор современных взглядов на опосредованные лептином механизмы, которые регулируют дыхание и способствуют поддержанию газового гомеостаза, представлен в работе Amorim с соавт. [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что ожирение оказывает многофакторное негативное воздействие на функцию внешнего дыхания (рис. 1). Механизмы, лежащие в основе респираторного действия ожирения, объясняются биомеханическими изменениями в работе дыхательной системы, а также повышением циркулирующего уровня провоспалительных медиаторов.

Накопление жира в средостении и брюшной полости оказывают прямое механическое воздействие на дыхательную функцию, снижая эластичность легких и грудной стенки и увеличивая сопротивление дыхательных путей. Вентиляционные нарушения рестриктивного характера приводят к снижению легочных объемов, развитию ателектазов и существенному ухудшению оксигенации крови. Ухудшению процесса оксигенации при ожирении способствует также изменение топографического распределения вентиляции легких. Кроме того, жировые отложения затрудняют движение диафрагмы, увеличивают нагрузку на дыхательные мышцы и способствуют развитию их утомления.

Негативное механическое воздействие ожирения на функцию дыхания дополняется развитием хронического субклинического воспаления, вызванного повышением экспрессии провоспалительных цитокинов и адипокинов клетками жировой ткани. За последнее десятилетие были



Рис. 1. Схема основных механизмов влияния ожирения на функцию внешнего дыхания.

достигнуты важные успехи в понимании роли лептина в механизмах респираторного действия ожирения. Установлено, что лептин – гормон вырабатываемый адипоцитами, является основным регулятором метаболизма и контроля дыхания при ожирении. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения центральных механизмов реализации респираторного действия лептина, так как они являются мишенями для поиска наиболее эффективных терапевтических методов лечения заболеваний, ассоциированных с ожирением.

В данном обзоре рассмотрены основные физиологические механизмы влияния ожирения на функцию внешнего дыхания. Однако ожирение приводит и к развитию патофизиологических процессов в системе дыхания, являясь модифицирующим фактором многих респираторных заболеваний. Многие пациенты с ожирением страдают респираторными симптомами и заболеваниями. Механические изменения в системе внешнего дыхания вызывают астмоподобные симптомы, такие как одышка, хрипы и гиперреактивность дыхательных путей. Подавленная гиперкапническая вентиляционная реакция, характерная для ожирения и резистентность к лептину, играют ключевую роль в развитии синдрома ожирения-гиповентиляции. Снижение легочных объемов, способствующее повышенному закрытию дыхательных путей, приводит к более тяжелым обострениям обструктивной болезни легких с сопутствующим усилением гипоксии и десатурации артериального кислорода, препятствует доставке ингаляционных препаратов в мелкие дыхательные пути и способствует резистентности к ингаляционной терапии. Потенциальным механизмом заболеваний дыхательных путей может быть и вызванная ожирением пролиферация тучных клеток, которые являются ключевыми медиаторами аллергии. Ожирение является также фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ во сне. Изучение физиологических

механизмов влияния ожирения на функцию внешнего дыхания необходимо для поиска новых терапевтических стратегий по предотвращению и ослаблению неблагоприятных последствий ожирения, являющегося основным фактором развития МС.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№1021062411787-0-3.1.8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Александрова Н.П.* Механизмы влияния цитокинового шторма на функцию внешнего дыхания // *Успехи физиол. наук.* 2022. Т. 53. № 3. С. 3–14. <https://doi.org/10.31857/S0301179822030043>
2. *Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др.* Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018. Т. 14. № 5. С. 757–764. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
3. *Инюшкина Е.М., Исакова Т.С., Захарушкина А.А., Инюшкин А.Н.* Участие лептина в регуляции дыхания на уровне комплекса пре-Бетцингера // *Современные вопросы биомедицины.* 2021. Т. 5. № 3. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2021_05_03_7
4. *Калинина Е.П., Гельцер Б.И., Курпатов И.В., Горборукова Т.В., Гвозденко Т.А.* Оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц у больных хронической болезнью легких // *Мед.*

- иммунология. 2019. Т. 21. № 3. С. 487–494.
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-487-494>
5. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Травникова Н.Ю. и др. Ассоциации метаболического синдрома и сниженной функции легких у лиц молодого возраста // Терапевт. архив. 2017. С. 54–61.
<https://doi.org/10.17116/terarkh2017891054-61>
 6. Пальман А.Д. Синдром ожирения-гиповентиляции: современный взгляд // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спец выпуск “Сон и его расстройства – 4”. 2016. С. 68–73.
 7. Aleksandrova N.P., Klinnikova A.A., Danilova G.A. Cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways mediate the respiratory effects of TNF- α in rats // Respir. Physiol. Neurobiol. 2021. V. 284. 103567.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103567>
 8. Amorim M.R., Aung O., Mokhlesi B., Polotsky V.Y. Leptin-mediated neural targets in obesity hypoventilation syndrome // Sleep. 2022. V. 45. № 9. zsac153.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsac153>
 9. Banks W.A. Leptin and the Blood-Brain Barrier: Curiosities and Controversies // Compr. Physiol. 2021. V. 11. № 4. P. 2351–2369.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c200017>
 10. Bassi M., Furuya W.I., Menani J.V. et al. Leptin into the ventrolateral medulla facilitates chemorespiratory response in leptin-deficient (ob/ob) mice // Acta Physiol. (Oxf). 2014. V. 211. № 1. P. 240–248.
<https://doi.org/10.1111/apha.12257>
 11. Bassi M., Nakamura N.B., Furuya W.I. et al. Activation of the brain melanocortin system is required for leptin-induced modulation of chemorespiratory function // Acta Physiol. 2015. V. 213. № 4. P. 893–901.
<https://doi.org/10.1111/apha.12394>
 12. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85. № 9. P. 3338–3342.
<https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6839>
 13. Behazin N., Jones S.B., Cohen R.I., Loring S.H. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity // J. Appl. Physiol. (1985) 2010. V. 108. № 1. P. 212–218.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91356.2008>
 14. Berger K.I., Goldring R.M., Rapoport D.M. Obesity hypoventilation syndrome // Semin. Respir. Crit. Care. Med. 2009. V.30. № 3. P. 253–261.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1222439>
 15. Bickelmann A.G., Burwell C.S., Robin E.D., Whalley R.D. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: A Pickwickian syndrome // Am. J. Med. 1956. Vol. 21. № 5. P. 811–818.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(56)90094-8)
 16. Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis // Nat. Rev. Endocrinol. 2019. V. 15. № 5. P. 288–298.
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
 17. Böing S., Randerath W.J. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation // J. Thorac. Dis. 2015. V. 7. P. 1273–1285.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.10>
 18. Caballero-Eraso C., Shin M.K., Pho H. et al. Leptin Acts in the Carotid Bodies to Increase Minute Ventilation during Wakefulness and Sleep and Augment the Hypoxic Ventilatory Response // J. Physiol. 2019. V. 597. P. 151–172.
<https://doi.org/10.1113/JP276900>
 19. Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R., et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // Lancet. 1996. V. 348. P.159–1561.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)03173-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03173-x)
 20. Cheryl M.S., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function // J. Appl. Physiol. (1985). 2010. V. 108. № 1. P. 206–211.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00694.2009>
 21. Ching-Kai Lin¹, Ching-Chi Lin Work of breathing and respiratory drive in obesity // Respirology. 2012. V. 17. № 3. P. 402–11.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02124.x>
 22. Choi J.H., Park S., Shin Y.H., Kim M.Y., Lee Y.J. Sex differences in the relationship between metabolic syndrome and pulmonary function // Endocr. J. 2011. V. 58. № 6. P. 459–465.
<https://doi.org/10.1507/endocrj.k11e-011>
 23. Collet F., Mallart A., Bervar J.F., et al. Physiologic correlates of dyspnea in patients with morbid obesity // Int. J. Obes. 2007. V. 31. № 4. P. 700–706.
<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803460>
 24. Collins L.C., Hoberty P.D., Walker J.F., Fletcher E.C., Peiris A.N. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests // Chest. 1995. V. 10. №7. 5. P. 1298–12302.
<https://doi.org/10.1378/chest.107.5.1298>
 25. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans // N. Engl. J.

- Med. 1996. V. 334. P. 292–295.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>
26. *Coppack S.W.* Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // *Proc. Nutr. Soc.* 2001. V. 60. № 3. P. 349–356.
<https://doi.org/10.1079/PNS2001110>
 27. *De Blasio M.J., Boije M., Kempster S.L. et al.* Leptin Matures Aspects of Lung Structure and Function in the Ovine Fetus // *Endocrinology*. 2016. V. 157. № 1. P. 395–404.
<https://doi.org/10.1210/en.2015-1729>
 28. *Do J., Chang Z., Sekerková G., McCrimmon D., Martina M.* A leptin-mediated neural mechanism linking breathing to metabolism // *Cell. Rep.* 2020. V. 33. № 6. P. 108358.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108358>
 29. *Dodson M.V., Mir P.S., Hausman G.J. et al.* Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes // *J. Lipids*. 2011. Vol. 7. P. 72–86.
<https://doi.org/10.1155/2011/721686>
 30. *Eichenberger A., Proietti S., Wicky S., et al.* Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem // *Anesth. Analg.* 2002. V. 95. № 6. P. 1788–92.
<https://doi.org/10.1097/0000539-200212000-00060>
 31. *Faloia E., Michetti G., De Robertis M. et al.* Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome // *J. Nutr. Metab.* 2012. V. 2012. P. 476380.
<https://doi.org/10.1155/2012/476380>
 32. *Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants // *The Lancet*. 2011. V. 377. № 9765. P. 557–56.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5)
 33. *Gregor M.F., Hotamisligil G.S.* Inflammatory mechanisms in obesity // *Annu. Rev. Immunol.* 2011. V. 29. P. 415–445.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
 34. *Hodgson L.E., Murphy P.B., Hart N.* Respiratory management of the obese patient undergoing surgery // *J. Thorac. Dis.* 2015. V. 7. № 5. P. 943–952.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.08>
 35. *Holley H.S., Milic-Emili J., Becklake M.R. et al.* Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity // *J. Clin. Invest.* 1967. V. 46. № 4. P. 475–481. <https://doi.org/10.1172/JCI105549>
 36. *Hosoi T., Kawagishi T., Okuma Y., Tanaka J., Nomura Y.* Brain stem is a direct target for leptin's action in the central nervous system // *Endocrinology*. 2002. V. 143. № 9. P. 3498–3504.
<https://doi.org/10.1210/en.2002-220077>
 37. *Inyushkin A.N., Inyushkina E.M., Merkulova N.A.* Respiratory responses to microinjections of leptin into the solitary tract nucleus // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009. V. 39. № 3. P. 231–240.
<https://doi.org/10.1007/s11055-009-9124-8>
 38. *Inyushkina E.M., Merkulova N.A., Inyushkin A.N.* Mechanisms of the respiratory activity of leptin at the level of the solitary tract nucleus // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010. V. 40. № 7. P. 707–713.
<https://doi.org/10.1007/s11055-010-9316-2>
 39. *Jones R.L., Nzekwu M.M.* The effects of body mass index on lung volumes // *Chest*. 2006. V. 130. № 3. P. 827–833.
<https://doi.org/10.1378/chest.130.3.827>
 40. *Kaplan M.S., Huguet N., Newsom J.T., McFarland B.H., Lindsay J.* Prevalence and correlates of overweight and obesity among older adults: Findings from the Canadian National Population Health Survey // *J. Gerontol.* 2003. V. 58. № 11. P. 1018–1030.
<https://doi.org/10.1093/gerona/58.11.m1018>
 41. *Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G.* Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 280. № 5. P. E745–E751.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5>
 42. *Koenig S.M.* Pulmonary complications of obesity // *Am. J. Med. Sci.* 2001. V. 321. № 4. P. 249–279.
<https://doi.org/10.1097/00000441-200104000-00006>
 43. *Koton S., Sang Y., Schneider A.L. et al.* Trends in stroke incidence rates in older US adults: An update from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) cohort study // *JAMA Neurol.* 2020. V. 77. № 1. P. 109–113.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3258>
 44. *Laakso M., Kuusisto J., Stancakova A. et al.* The metabolic syndrome in men study: A resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases // *J. Lipid. Res.* 2017. V. 58. № 3. P. 481–493.
<https://doi.org/10.1194/jlr.O072629>
 45. *Ladosky W., Botelho M.A., Albuquerque J.P.* Chest mechanics in morbidly obese

- non-hypoventilated patients // *Respir. Med.* 2001. V. 95. № 4. P. 281–286.
<https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1035>
46. *Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O.* Obesity and cardiovascular disease: Risk factor, paradox, and impact of weight loss // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. V. 53. № 21. P. 1925–1932.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.068>
 47. *Leone N., Courbon D., Thomas F. et al.* Lung function impairment and metabolic syndrome: The critical role of abdominal obesity // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2009. V. 179. № 6. P. 509–516.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1195OC>
 48. *Masa J.F., Pépin J-L., Borel J-C. et al.* Obesity hypoventilation syndrome // *Eur. Respir. Rev.* 2019. V. 28: 180097.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0097-2018>
 49. *Mokhlesi B., Kryger M.H., Grunstein R.R.* Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008. V. 5. № 2. P. 218–225.
<https://doi.org/10.1513/pats.200708-122MG>
 50. *Naimark A., Cherniack R.M.* Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity // *J. Appl. Physiol.* 1960. V. 15. № 377–382.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1960.15.3.377>
 51. *O'Donnell C.P., Schaub C.D., Haines A.S. et al.* Leptin prevents respiratory depression in obesity // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999. V. 159. P. 1477–1484.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.5.9809025>
 52. *Ochs-Balcom H.M., Grant B.J., Muti P. et al.* Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population // *Chest.* 2006. V. 129. № 4. P. 853–862.
<https://doi.org/10.1378/chest.129.4.853>
 53. *Pankow W., Podszus T., Gutheil T. et al.* Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 85. № 4. P. 1236–43.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.4.1236>
 54. *Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B. et al.* Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice // *Science.* 1995. V. 269 (5223). P. 540–543.
<https://doi.org/10.1126/science.7624776>
 55. *Pelosi P., Croci M., Ravagnan I. et al.* The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia // *Anesth. Analg.* 1998. V. 87. № 3. P. 654–660.
<https://doi.org/10.1097/0000539-199809000-00031>
 56. *Pepin J.L., Timsit J.F., Tamisier R. et al.* Prevention and care of respiratory failure in obese patients // *Lancet Respir. Med.* 2016. V. 4. № 5. P. 407–418.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00054-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00054-0)
 57. *Periyalil H.A., Wood L.G., Wright T.A. et al.* Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation // *Clin. Exp. Allergy.* 2018. V. 48. № 6. P. 641–649.
<https://doi.org/10.1111/cea.13109>
 58. *Peters U., Dixon A.E.* The effect of obesity on lung function // *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018. V. 12. № 9. P. 755–767.
<https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>
 59. *Phipps P.R., Starritt E., Caterson I., Grunstein R.R.* Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity // *Thorax* 2002. № 57 P. 75–76. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.1.75>
 60. *Primeau V., Coderre L., Karelis A.D. et al.* Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy // *Int. J. Obes. (Lond).* 2011. V. 35. № 3. P. 971–81.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2010.216>
 61. *Ray C.S., Sue D.Y., Bray G., Hansen J.E., Wasserman K.* Effects of obesity on respiratory function // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983. V. 128. № 3. P. 501–6.
<https://doi.org/10.1164/arrd.1983.128.3.501>
 62. *Rivas E., Arismendi E., Agustí A. et al.* Ventilation/Perfusion distribution abnormalities in morbidly obese subjects before and after bariatric surgery // *Chest.* 2015. V. 147. № 4. P. 1127–1134.
<https://doi.org/10.1378/chest.14-1749>
 63. *Rodríguez-Hernández H., Simental-Mendía L., Rodríguez-Ramírez G., Reyes-Romero M.* Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation // *Int. J. Endocrinol.* 2013. V. 2013. P. 678159.
<https://doi.org/10.1155/2013/678159>
 64. *Roth C.L., Kratz M., Ralston M.M. et al.* Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children // *Metabolism.* 2011. V. 60. № 4. P. 445–452.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.023>
 65. *Rubinstein I., Zamel N., DuBarry L., Hoffstein V.* Airflow limitation in morbidly obese non-smoking men // *Ann. Intern. Med.* 1990. V. 112. № 11. P. 828–32.
 66. *Rutting S., Mahadev S., Tonga K.O. et al.* Obesity alters the topographical distribution of ventilation and the regional response to

- bronchoconstriction // J. Appl. Physiol. 2020. V. 128. № 1. P. 168–177.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00482.2019>
67. *Schroder K., Tschopp J.* The inflammasomes // Cell. 2010. V. 140. № 6. P. 821–32.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>
 68. *Scott M.M., Lachey J.L., Sternson S.M. et al.* Leptin targets in the mouse brain // J. Comp. Neurol. 2009. V. 514. № 5. P. 518–532.
<https://doi.org/10.1002/cne.22025>
 69. *Shah N.M., Shrimanker S., Kaltsakas G.* Defining obesity hypoventilation syndrome // Breathe. 2021. V. 17. № 3. P. 210089.
<https://doi.org/10.1183/20734735.0089-2021>
 70. *Sharp J.T., Henry J.P., Sweany S.K. et al.* The total work of breathing in normal and obese men // J. Clin. Invest. 1964. V. 43. P. 728–739.
<https://doi.org/10.1172/JCI104957>
 71. *Shimura R., Tatsumi K., Nakamura A. et al.* Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // Chest. 2005. V. 127. № 2. P. 543–549.
<https://doi.org/10.1378/chest.127.2.543>
 72. *Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. et al.* Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2012. V. 186. № 7. P. 598–605.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0573OC>
 73. *Solinas G., Karin M.* JNK1 and IKK β : Molecular links between obesity and metabolic dysfunction. // The FASEB J. 2010. V. 24. № 8. P. 2596–2611.
<https://doi.org/10.1096/fj.09-151340>
 74. *Staiger H., Tschritter O., Machann J. et al.* Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans // Obes. Res. 2003. V. 11. № 3. P. 368–372.
<https://doi.org/10.1038/oby.2003.48>
 75. *Steier J., Jolley C.J., Seymour J. et al.* Neural respiratory drive in obesity // Thorax. 2009. V. 64. № 8. P. 719–725.
<https://doi.org/10.1136/thx.2008.109728>
 76. *Stienstra R., Tack C.J., Kanneganti T.D., Joosten L.A., Netea M.G.* The inflammasome puts obesity in the danger zone // Cell Metabolism. 2012. V. 15. № 1. P. 10–18.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.011>
 77. *Sugerman H., Windsor A., Bessos M. et al.* Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity // J. Intern. Med. 1997. V. 241. № 1. P. 71–79.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.89104000.x>
 78. *Sun L., Zhu M., Wang M. et al.* Whole-brain monosynaptic inputs and outputs of leptin receptor neurons of the nucleus tractus solitarius in mice // Brain. Res. Bull. 2023. V. 201:110693.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110693>
 79. *Torday J.S., Powell F.L., Farmer C.G. et al.* Leptin integrates vertebrate evolution: from oxygen to the blood-gas barrier // Res. Physiol. Neurobiol. 2010. V. 173. P. S37–42.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.01.007>
 80. *Voronkova O., Birulina Y., Saprina T., Esimova I.* The role of metabolic syndrome factors in the pathogenesis of respiratory disorders // Pulmonologia. 2021. V. 33. № 4. P. 552–558.
<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-2419>
 81. *Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. 2003. V. 112. № 12. P. 1796–808.
<https://doi.org/10.1172/JCI19246>
 82. *Yu H., Shi L., Chen J. et al.* Neural Circuit Mechanism Controlling Breathing by Leptin in the Nucleus Tractus Solitarius // Neurosci. Bull. 2022. V. 38. № 2. P. 149–165.
<https://doi.org/10.1007/s12264-021-00742-4>
 83. *Zavorsky G.S., Hoffman S.L.* Pulmonary gas exchange in the morbidly obese // Obes. Rev. 2008.; V. 9. № 4. P. 326–339.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00471.x>
 84. *Zerah F., Harf A., Perlemuter L. et al.* Effects of obesity on respiratory resistance // Chest. 1993. V. 103. № 5. P. 1470–1476.
<https://doi.org/10.1378/chest.103.5.1470>
 85. *Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature. 1994. V. 372 (6505). P. 425–432.
<https://doi.org/10.1038/372425a0>

Obesity as the Main Factor of Metabolic Syndrome Influencing on Respiratory Function

N. P. Aleksandrova

*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia
e-mail:aleks@infran.ru*

Abstract – In the review, a generalized analysis of current scientific data explaining the physiological mechanisms of the influence of obesity on respiratory system is carried out. The multifactorial nature of the respiratory effect of obesity, including mechanical and inflammatory effects, is emphasized. The consequences of restrictive and obstructive changes in the biomechanics of respiration, changes in the topographic distribution of lung ventilation, mismatch of ventilation and perfusion, and a decrease in the efficiency of the respiratory muscles are considered. Elucidation of the central mechanisms of the respiratory action of proinflammatory mediators expressed by adipose tissue cells is recognized as a promising area of research. Special attention is paid to the action of leptin, which is the main regulator of metabolism and respiratory control in obesity. Its ability to modulate the central respiratory chemosensitive is discussed. It is assumed that an increase in pulmonary ventilation due to an increase in leptin production in obesity has a compensatory character and allows obese patients to maintain normocapnia despite an increase in mechanical load on respiration system. Whereas leptin resistance and suppressed hypercapnic ventilation response play a key role in the development of obesity–hypoventilation syndrome. It is concluded that it is necessary to further study the physiological mechanisms of the influence of obesity on the respiratory function in order to find new effective therapeutic methods for the treatment of diseases associated with obesity, which is the main factor in the development of metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, respiration, leptin, obesity–hypoventilation syndrome.