

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

### ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ТОНУС ГЛАДКИХ МЫШЦ БРОНХОВ КРЫС

#### РЕЗЮМЕ

Бирулина Ю.Г.,  
Иванов В.В.,  
Буйко Е.Е.,  
Воронкова О.В.,  
Хасанова Р.Р.,  
Вольхина М.О.,  
Носарев А.В.,  
Гусакова С.В.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России (634050, г. Томск,  
Московский тракт, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Бирулина Юлия Георгиевна,  
e-mail: birulina20@yandex.ru

**Обоснование.** Избыточная масса тела и ожирение являются ключевыми факторами для возникновения множества морфофункциональных нарушений в различных органах и тканях, в том числе в бронхолегочной системе.

**Цель исследования.** Изучить влияние метаболических нарушений, возникающих на фоне ожирения, на состояние тонуса воздухоносных путей крыс.

**Материалы и методы.** Ожирение у крыс-самцов Wistar индуцировали с использованием высокожировой и высокоуглеводной диеты (ВЖВУД). У животных измеряли массу тела и жировой ткани, извлекали комплекс сердце-лёгкие. В сыворотке крови оценивали содержание глюкозы, инсулина, лептина, триглицеридов, холестерина. Открытым способом получали бронхоальвеолярную лаважную жидкость, в которой определяли концентрацию белка, интерлейкина (IL) 6 и IL-10. Сократительную активность изолированных гладкомышечных сегментов бронхов изучали механографическим методом. Оценивали влияние ацетилхолина ( $10^{-7}$ – $10^{-4}$  М), индометацина ( $10^{-5}$  М), форсколина ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  М) на изменение тонуса гладких мышц воздухоносных путей.

**Результаты.** ВЖВУД приводила к увеличению массы тела, висцеральному ожирению, гипергликемии, инсулинорезистентности, лептинемии, дислипидемии у крыс опытной группы. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости экспериментальных животных обнаружено повышение содержания белка и IL-6, которое положительно коррелировало с уровнем лептина и массой жировой ткани. У крыс с ожирением происходило усиление сократительных ответов гладкомышечных сегментов бронхов в ответ на действие холиномиметика ацетилхолина. Бронхоконстрикторное действие ацетилхолина снижалось при воздействии ингибитора циклооксигеназы индометацина. В свою очередь, активатор аденилатциклазы форсколин вызывал расслабление гладких мышц сегментов воздухоносных путей крыс обеих групп, более выраженное в опытной группе.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение реактивности дыхательных путей может являться причиной бронхоспастических состояний при ожирении и индуцируемой им воспалительной реакции в респираторной системе.

**Ключевые слова:** бронхи, гладкие мышцы, ожирение, воспаление, инсулинорезистентность

Статья поступила: 11.01.2023

Статья принята: 29.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

**Для цитирования:** Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Воронкова О.В., Хасанова Р.Р., Вольхина М.О., Носарев А.В., Гусакова С.В. Влияние ожирения на тонус гладких мышц бронхов крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 201-208. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.22

## INFLUENCE OF OBESITY ON THE TONE OF BRONCHIAL SMOOTH MUSCLES IN RATS

## ABSTRACT

Birulina Ju.G.,  
Ivanov V.V.,  
Buyko E.E.,  
Voronkova O.V.,  
Hasanova R.R.,  
Volkhina M.O.,  
Nosarev A.V.,  
Gusakova S.V.

Siberian State Medical University  
(Moscovskii tract 2, Tomsk 634050,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
Julia G. Birulina,  
e-mail: birulina20@yandex.ru

**Background.** Overweight and obesity are key factors for the occurrence of many morphofunctional disorders in organs and tissues, including bronchopulmonary system.

**The aim.** To study the influence of metabolic disorders that occur against the background of obesity on the state of the airways tone in rats.

**Materials and methods.** Obesity in male Wistar rats was induced using a high-fat and high-carbohydrate diet. In animals, body weight and fat mass were measured, and the heart-lung complex was extracted. In blood serum, the levels of glucose, insulin, leptin, triglycerides, and cholesterol were assessed. Bronchoalveolar lavage fluid was obtained by an open method, in which the concentration of protein, interleukin (IL) 6 and IL-10 was determined. The contractile activity of the isolated bronchial smooth muscle segments was studied using mechanographic method. The effect of acetylcholine ( $10^{-7}$ – $10^{-4}$  M), indomethacin ( $10^{-5}$  M), and forskolin ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  M) on the changes in the tone of airway smooth muscles was assessed.

**Results.** High-fat and high-carbohydrate diet caused an increase in body weight, visceral obesity, hyperglycemia, insulin resistance, leptinemia, dyslipidemia in rats of the experimental group. In the bronchoalveolar lavage fluid of experimental animals, an increase in the content of protein and IL-6 was found, which positively correlated with the level of leptin and the fat mass. In obese rats, the contractile responses of bronchial smooth muscle segments increased in response to the effect of the cholinergic agent acetylcholine. The bronchoconstrictor effect of acetylcholine was reduced by the cyclooxygenase inhibitor indomethacin. In turn, the adenylate cyclase activator forskolin caused relaxation of the airway segments smooth muscles in rats of both groups, which was more pronounced in the experimental group.

**Conclusion.** The obtained results indicate that the change in the reactivity of the respiratory tract can be the cause of bronchospastic conditions in obesity and of the inflammatory reaction in the respiratory system induced by obesity.

**Key words:** bronchi, smooth muscles, obesity, inflammation, insulin resistance

Received: 11.01.2023  
Accepted: 29.05.2023  
Published: 11.07.2023

**For citation:** Birulina Ju.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Voronkova O.V., Hasanova R.R., Volkhina M.O., Nosarev A.V., Gusakova S.V. Influence of obesity on the tone of bronchial smooth muscles in rats. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 201-208. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.22

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические неинфекционные респираторные заболевания представляют собой актуальную медико-социальную проблему вследствие высокой заболеваемости и ранней инвалидизации пациентов [1, 2]. В качестве факторов риска развития бронхолегочной патологии исследователями рассматриваются избыточная масса тела и алиментарное ожирение [3, 4]. Существующие на сегодняшний день данные указывают на тесную связь между хроническим системным воспалением, индуцированным нутриентами, метаболитами и биологически активными веществами клеточных элементов жировой ткани, и развитием повышенной реактивности воздухоносных путей [1, 5]. В ряде клинических исследований отмечается, что у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и ожирением, наблюдаются более высокая частота обострений, ослабленный ответ на лечение кортикостероидами и низкое качество жизни [6, 7].

Регуляторные механизмы, лежащие в основе подобных нарушений, являются предметом дискуссии, но, как показано, прямо связаны с дисфункцией сократительной активности гладкомышечных клеток стенки воздухоносных путей [8, 9]. Недавнее исследование продемонстрировало, что клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей при ожирении характеризуются не только усилением генерации сокращений за счёт кальций-опосредованного механизма, но и изменением своего биоэнергетического профиля, сопровождающегося повышением скорости гликолиза [10]. Наряду с этим отмечено, что избыточное накопление жировой ткани и ассоциированные с этим метаболические нарушения могут изменять клеточный состав и способствовать ремоделированию дыхательных путей посредством различных молекулярных механизмов, составляющих основу системного воспаления [11, 12].

Поскольку патологический процесс в бронхолегочной системе формируется медленно, и клинические проявления дыхательной недостаточности значительно отсрочены, исследование патогенеза нарушений функции дыхания у пациентов с ожирением представляется затруднительным. Поэтому особый интерес представляет использование биологических моделей, позволяющих оценить роль алиментарного ожирения в развитии и прогрессировании патологического процесса в органах респираторной системы [12, 13].

В связи с этим **целью работы** явилось изучение влияния метаболических нарушений, возникающих на фоне ожирения, на состояние тонуса воздухоносных путей крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент был выполнен на 18-недельных крысах-самцах Wistar ( $n = 18$ ), которые в течение 3 месяцев находились на высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД) [14]. Животные контрольной группы ( $n = 15$ ) в течение этого периода получали стан-

дартный лабораторный корм. При работе с экспериментальными животными придерживались принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации; исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение № 8201 от 27.03.2020).

В конце эксперимента животных подвергали  $\text{CO}_2$ -эвтаназии. Выполняли забор крови из сердца, которую затем центрифугировали в течение 10 мин при 2000 г для получения сыворотки. Извлекали висцеральную жировую ткань, комплекс сердце-легкие. Для определения удельной массы жировой ткани выполняли взвешивание образцов на аналитических весах (Pioneer PX224; OHAUS, КНР).

Открытым способом на изолированном комплексе сердце-лёгкие выполняли бронхоальвеолярный лаваж [15]. В лаважной жидкости определяли концентрацию белка спектрофотометрически (BCA Protein Assay Kit; Sigma-Aldrich, США) и цитокинов интерлейкинов (IL) 6 и IL-10 иммуноферментным методом (наборы Bender MedSystems GmbH, Австрия). В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы (Glucose-TR; Chronolab, Испания), триглицеридов, холестерина (наборы Triglycerides, Cholesterol соответственно; Chronolab, Испания) колориметрическим методом, инсулина (Insulin Rat ELISA Kit; Thermo Fisher Scientific, США) и лептина (Rat Leptin ELISA Kit; ELK Biotechnology, КНР) – иммуноферментным методом. Индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали как сывороточный инсулин  $\times$  сывороточная глюкоза / 22,5.

Механическое напряжение изолированных гладкомышечных сегментов воздухоносных путей (до 2-го порядка) крыс регистрировали механографическим методом (Myobath II; WPI, Германия). Полученные препараты инкубировали в аэрируемых камерах (95 %  $\text{O}_2$ , 5 %  $\text{CO}_2$ ), заполненных физиологическим раствором Кребса (37 °C, pH = 7,35–7,40). Контрактуру сегментов вызывали раствором хлорида калия (30 мМ) или ацетилхолином ( $10^{-5}$  М), амплитуду сократительных ответов на которые принимали за 100 %. Изучали эффекты ацетилхолина ( $10^{-7}$ – $10^{-4}$  М), индометацина ( $10^{-5}$  М), форсколина ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  М) (все – Sigma-Aldrich, США) на сократительные реакции сегментов воздухоносных путей.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в программе SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Полученные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\pm SD$ ), не подчиняющиеся – в виде медианы ( $Me$ ) и 25-го и 75-го перцентилей ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Для анализа различий между выборками использовали  $t$ -критерий Стьюдента или  $U$ -критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, находившихся в течение 12 недель на специальной ВЖВУД, происходило увеличение массы тела, удельной массы висцеральной жировой ткани. ВЖВУД способствовала повышению уровня глюкозы, инсулина и лептина в сыворотке крови крыс опытной группы (табл. 1). Величина индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у животных, получавших высокожировую и высокоуглеводный рацион, статистически значимо превышала таковую у контрольной группы (табл. 1). У крыс опытной группы также наблюдалось статистически значимое увеличение содержания в крови триглицеридов и холестерина по сравнению с контрольными животными (табл. 1).

Исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости позволило выявить увеличение концентрации белка в 1,5 раза у крыс экспериментальной группы по сравнению с данными группы контроля ( $1,1 \pm 0,3$  г/л в опытной группе против  $0,7 \pm 0,2$  г/л в контрольной;  $p = 0,037$ ). Также у животных опытной группы было обнаружено статистически значимое повышение концентрации IL-6 в лаважной жидкости ( $9,7$  ( $9,4$ ;  $15,7$ ) пг/мл в опытной группе против  $5,3$  ( $4,7$ ;  $9,2$ ) пг/мл в контрольной;  $p = 0,007$ ), тогда как уровень IL-10 между исследуемыми группами не различался. Была установлена положительная корреляция между уровнем лептина в сыворотке крови и концентрацией белка ( $r = 0,355$ ;  $p = 0,020$ ) и IL-6 ( $r = 0,573$ ;  $p = 0,005$ ), а также массой жировой ткани и уровнем IL-6 ( $r = 0,486$ ;  $p = 0,005$ ) в лаважной жидкости.

В результате изучения констрикторных реакций гладких мышц воздухоносных путей было установлено, что действие неселективного агониста холинорецепторов ацетилхолина ( $10^{-7}$ – $10^{-4}$  М) вызывало дозозависимое увеличение механического напряжения сегментов бронхов крыс контрольной и опытной групп (рис. 1). При этом амплитуда сократительных ответов кольцевых сегментов у животных опытной группы была выше,

чем в контрольной группе, в диапазоне концентраций от  $5 \times 10^{-6}$  до  $5 \times 10^{-4}$  М ( $p < 0,05$ ). Предобработка сегментов воздухоносных путей ингибитором циклооксигеназы индометацином ( $10^{-5}$  М) в течение 40 мин вызывала снижение ацетилхолин-индуцированного сокращения сегментов как в контрольной, так и в опытной группе (рис. 1). Статистически значимые различия были выявлены при действии ацетилхолина в концентрациях  $5 \times 10^{-6}$ – $10^{-4}$  М ( $p < 0,05$ ). Воздействие индометацина в большей степени приводило к угнетению механического напряжения сегментов контрольной группы. Активация аденилатциклазы путём добавления форсколина ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  М) на фоне предсокращения сегментов бронхов ацетилхолином вызывала дозозависимое снижение амплитуды сократительного ответа сегментов, полученных от животных обеих групп исследования (рис. 2). Причём более выраженное падение механического напряжения отмечалось у сегментов крыс экспериментальной группы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Висцеральное ожирение является триггером для возникновения множества метаболических нарушений, опосредующих нейроиммуноэндокринную дисфункцию на системном уровне [1, 3]. Современные исследования показывают, что хроническое воспаление, ассоциированное с гипертрофией адипоцитов и нарушением их секреторного статуса, прочно связано с развитием гиперреактивности воздухоносных путей и может являться причиной респираторной патологии [3, 5, 9].

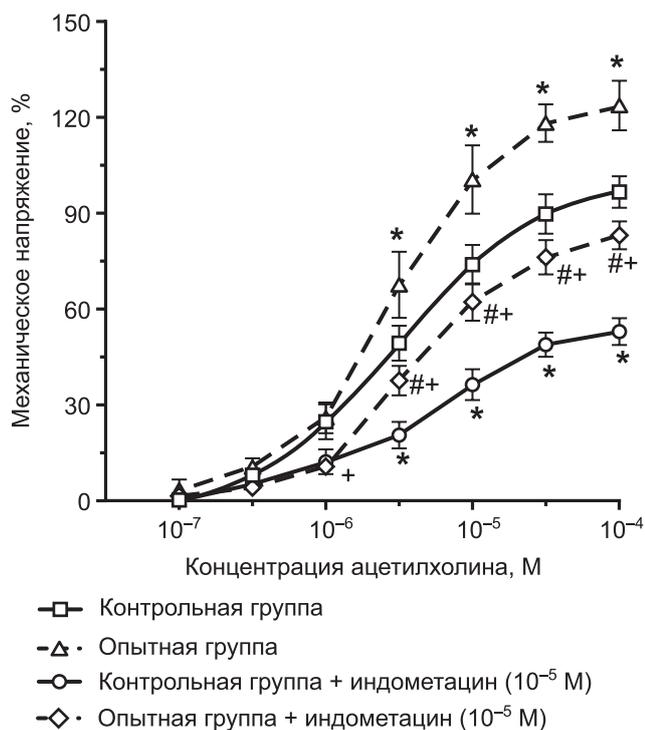
Ключевым звеном патогенеза бронхолегочной патологии являются воспаление и ремоделирование воздухоносных путей, которые регулируются различными видами клеток, включая иммунные, эпителиальные, клетки гладкой мускулатуры и фибробласты. При ожирении иммунокомпетентные клетки дыхательных путей могут из-

ТАБЛИЦА 1  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
КРЫС КОНТРОЛЬНОЙ И ОПЫТНОЙ ГРУППЫ (M ± SD)

TABLE 1  
PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS  
IN RATS FROM CONTROL AND EXPERIMENTAL GROUPS  
(M ± SD)

Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Опытная группа (n = 18)
Масса тела, г	433,3 ± 39,4	489,1 ± 47,9 (p = 0,01)
Удельная масса жировой ткани, г	2,2 ± 0,2	4,3 ± 0,6 (p < 0,001)
Глюкоза натощак, мМ	4,7 ± 0,5	6,6 ± 0,4 (p < 0,001)
Инсулин, пМ	11,2 ± 0,8	24,2 ± 5,6 (p = 0,001)
НОМА-IR	0,4 ± 0,1	1,3 ± 0,4 (p = 0,004)
Лептин, нг/мл	3,1 ± 0,3	4,5 ± 0,1 (p = 0,01)
Холестерол, мМ	1,7 ± 0,2	2,3 ± 0,3 (p = 0,001)
Триглицериды, мМ	0,7 ± 0,2	1,7 ± 0,5 (p = 0,001)

Примечание. p – статистически значимые различия с контрольной группой.



**РИС. 1.**

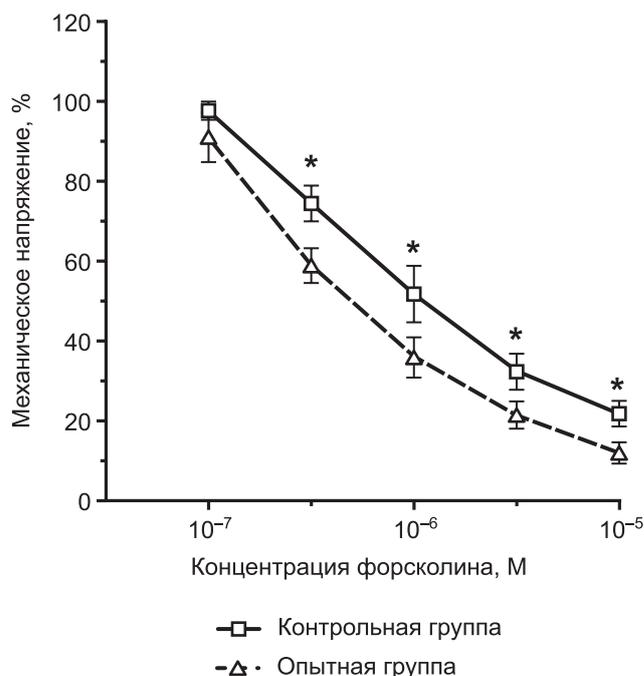
Влияние ацетилхолина на сократительные реакции гладких мышц бронхов крыс контрольной и опытной группы:

\* – различия с контрольной группой статистически значимы при  $p < 0,05$ ; # – различия с контрольной группой + индометацин (10<sup>-5</sup> М) статистически значимы при  $p < 0,05$ ; + – различия с опытной группой статистически значимы при  $p < 0,05$

**FIG. 1.**

The effect of acetylcholine on the contractile responses of bronchial smooth muscles in rats of control and experimental groups: \* – statistically significant differences with the control group at  $p < 0.05$ ; # – statistically significant differences with the control group + indomethacin (10<sup>-5</sup> M) at  $p < 0.05$ ; + – statistically significant differences with experimental group at  $p < 0.05$

менять свой функциональный фенотип с преобладанием провоспалительной дифференцировки, что приводит к гиперсекреции воспалительных цитокинов, утолщению стенки бронхов, субэпителиальному фиброзу, неоваскуляризации и усилению пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток [11, 12]. В работах A. Kurokawa и соавт. [8], K. Watanabe и соавт. [16] показано, что гормон лептин, который секретируется почти исключительно адипоцитами, может усиливать гиперреактивность воздухоносных путей за счёт увеличения продукции медиаторов воспаления и ускорения дифференцировки миофибробластов. Наряду с этим лептин увеличивает экспрессию молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в эпителиальных клетках, что способствует проникновению эозинофилов и нейтрофилов крови в слизистую дыхательных путей [17], а продуцируемые эпителиальными клетками различные провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, IL-12, IL-12p40, IL-25, IL-33, CCL и др.) усугубляют воспалительную реакцию воздухоносных путей и их гиперреактивность [11]. Активи-



**РИС. 2.**

Влияние форсколина на сократительные реакции гладких мышц бронхов крыс контрольной и опытной групп: \* – различия с контрольной группой статистически значимы при  $p < 0,05$

**FIG. 2.**

The effect of forskolin on the contractile responses of bronchial smooth muscles in rats of control and experimental groups: \* – statistically significant differences with the control group at  $p < 0.05$

рованные клетки эпителия также могут усиливать ремоделирование дыхательных путей, способствуя миграции клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей в эпителиальный слой [18]. Гладкомышечные клетки, в свою очередь, также могут поддерживать провоспалительный статус, секретируя такие цитокины, как IL-1, IL-5, IL-6 и IL-8, TGF- $\beta$ 1 и VEGF [19]. В исследовании, проведенном A. Matoba и соавт. [20], показано, что повышение уровня свободных жирных кислот с длинной цепью (олеиновой и линолевой) через сигнальный каскад MEK/ERK и PI3K/AKT индуцирует пролиферацию и гиперплазию гладкомышечных клеток воздухоносных путей *in vitro*.

Для изучения механизмов развития гиперреактивности и воспаления дыхательных путей при ожирении целесообразным является использование животных моделей. Нами были выполнены эксперименты на крысах, содержащихся в течение 12 недель на ВЖВУД. Установлено, что высокожировый и высокоуглеводный рацион приводит к изменению физиологических и биохимических показателей, что выражается в развитии алимен-

тарного ожирения, гипергликемии, инсулинемии, инсулинорезистентности, лептинемии, дислипидемии у животных опытной группы. Полученные результаты соотносятся с данными источников литературы, что является подтверждением эффективности ВЖВУД для моделирования метаболических нарушений, в том числе обусловленных повышенным накоплением жировой ткани [8, 12]. Так, биохимический и иммунологический анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости экспериментальных животных показал активное развитие патологического процесса в респираторной системе. У крыс опытной группы было обнаружено увеличение концентрации белка и IL-6, которое коррелировало с уровнем лептина и массой жировой ткани. В сходном исследовании у мышей, получавших высокожировую рацион, в лаважной жидкости было выявлено повышения содержания IL-5, IL-10, фактора некроза опухоли  $\alpha$  по сравнению с таковыми у контрольных мышей [21]. Таким образом, можно заключить, что ожирение сопровождается развитием воспалительной реакции в бронхолегочной системе у экспериментальных животных.

Как ранее было отмечено, процессы ремоделирования воздухоносных путей тесно связаны с изменением функциональной активности клеток респираторного эпителия и гладкой мускулатуры. Эпителий играет важную роль в регуляции сократительной активности гладких мышц воздухоносных путей, выделяя различные констрикторные и релаксирующие факторы, в том числе NO, простагландин E<sub>2</sub>, ЕрDHF [13, 22]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при ожирении происходит усиление сократительных ответов гладкомышечных клеток бронхов в ответ на действие ацетилхолина. Согласно литературным данным, подобные эффекты холиномиметика могут быть обусловлены повышенным высвобождением внутриклеточного кальция из саркоплазматического ретикулума и последующим фосфорилированием лёгких цепей миозина [9] и/или избыточной экспрессией М-холинорецепторов [23]. Также имеются сведения о том, что гиперреактивность бронхов при ожирении и диабете обусловлена повреждением эпителия и нарушением продукции простагландинов [13, 24]. Предобработка сегментов воздухоносных путей ингибитором циклооксигеназы индометацином нивелировала ацетилхолин-вызванное сокращение, но в меньшей степени – у крыс опытной группы. Снижение механического напряжения гладких мышц сегментов на фоне индометацина подтверждает гипотезу о том, что он может оказывать ингибирующий эффект на изоферменты фосфодиэстеразы [25] и тем самым повышать внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата. В свою очередь, воздействие активатора аденилатциклазы форсколина вызывало дозозависимое расслабление гладкой мускулатуры сегментов воздухоносных путей крыс обеих групп, более выраженное в экспериментальной группе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение реактивности дыхательных путей может являться причиной бронхоспастических состояний при ожирении и индуцируемой им воспалительной реакции в респираторной системе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение являются ключевыми факторами для возникновения множества морфофункциональных нарушений в различных органах и тканях, в том числе в бронхолегочной системе. В данной работе показано, что ожирение, вызванное ВЖВУД, способствует формированию локального воспалительного ответа и повышению реактивности воздухоносных путей экспериментальных животных. Учитывая тесную взаимосвязь ожирения и бронхолегочной дисфункции, необходимо углублённое изучение её патогенеза с целью совершенствования способов профилактики и тактики лечения бронхообструктивных заболеваний у лиц с ожирением.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-3302.2022.1.4).

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжаня Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 123-127. [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(1): 123-127. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891123-127
2. Xie M, Liu X, Cao X, Guo M, Li X. Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017. *Respir Res*. 2020; 21(1): 49. doi: 10.1186/s12931-020-1291-8
3. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: Systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016; 11: 28. doi: 10.1186/s40248-016-0066-z
4. Shailesh H, Janahi IA. Role of obesity in inflammation and remodeling of asthmatic airway. *Life (Basel)*. 2022; 12(7): 948. doi: 10.3390/life12070948
5. Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018; 29(3): 83-94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415
6. Luthe SK, Hirayama A, Goto T, Faridi MK, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(6): 1936-1941.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.001
7. Saheb Sharif-Askari N, Sharif HA, Saheb Sharif-Askari F, Hamid Q, Abusnana S, Hamoudi R. Association between body mass index and asthma severity in Arab pediatric population: A retrospective study. *PLoS One*. 2019; 14: e0226957. doi: 10.1371/journal.pone.0226957

8. Kurokawa A, Kondo M, Arimura K, Ashino S, Tagaya E. Less airway inflammation and goblet cell metaplasia in an IL-33-induced asthma model of leptin-deficient obese mice. *Respir Res.* 2021; 22(1): 166. doi: 10.1186/s12931-021-01763-3
9. Orfanos S, Jude J, Deeney BT, Cao G, Rastogi D, van Zee M, et al. Obesity increases airway smooth muscle responses to contractile agonists. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 315(5): L673-L681. doi: 10.1152/ajplung.00459.2017
10. Xu S, Karmacharya N, Cao G, Guo C, Gow A, Panettieri RA Jr, et al. Obesity elicits a unique metabolomic signature in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022; 323(3): L297-L307. doi: 10.1152/ajplung.00132.2022
11. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway remodeling in asthma. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 191. doi: 10.3389/fmed.2020.00191
12. Silva FMC, Oliveira EE, Gouveia ACC, Brugiolo ASS, Alves CC, Correa JOA, et al. Obesity promotes prolonged ovalbumin-induced airway inflammation modulating T helper type 1 (Th1), Th2 and Th17 immune responses in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol.* 2017; 189(1): 47-59. doi: 10.1111/cei.12958
13. Saidullah B, Muralidhar K, Fahim M. Onset of diabetes modulates the airway smooth muscle reactivity of guinea pigs: Role of epithelial mediators. *J Smooth Muscle Res.* 2014; 50: 29-38. doi: 10.1540/jsmr.50.29
14. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В., и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19(4): 14-20. [Birulina JG, Ivanov VV, Buyko EE, Bykov VV, Smaglyi LV, Nosarev AV, et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020; 19(4): 14-20. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20
15. Матичин А.А., Кательникова А.Е., Крышень К.Л. Особенности отбора бронхоальвеолярного лаважа у лабораторных животных. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2019; 4. [Matchinin AA, Katelnikova AE, Kryshen KL. Specific techniques of bronchoalveolar lavage collecting from laboratory animals. *Laboratory Animals for Science.* 2019; 4. (In Russ.)]. doi: 10.29296/2618723X-2019-04-06
16. Watanabe K, Suzukawa M, Arakawa S, Kobayashi K, Igarashi S, Tashimo H, et al. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. *Allergol Int.* 2019; 68S: S3-S8. doi: 10.1016/j.alit.2019.04.002
17. Suzukawa M, Koketsu R, Baba S, Igarashi S, Nagase H, Yamaguchi M, et al. Leptin enhances ICAM-1 expression, induces migration and cytokine synthesis, and prolongs survival of human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 309: L801-L811. doi: 10.1152/ajplung.00365.2014
18. Elliot JG, Donovan GM, Wang KCW, Green FHY, James AL, Noble PB. Fatty airways: Implications for obstructive disease. *Eur Respir J.* 2019 12; 54(6): 1900857. doi: 10.1183/13993003.00857-2019
19. Damera G, Panettieri RA Jr. Does airway smooth muscle express an inflammatory phenotype in asthma? *Br J Pharmacol.* 2011; 163: 68-80. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01165.x
20. Matoba A, Matsuyama N, Shibata S, Masaki E, Emala CW Sr, Mizuta K. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 314(3): L333-L348. doi: 10.1152/ajplung.00129.2017
21. Calixto MC, Lintomen L, Schenka A, Saad MJ, Zanesco A, Antunes E. Obesity enhances eosinophilic inflammation in a murine model of allergic asthma. *Br J Pharmacol.* 2010; 159(3): 617-625. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00560.x
22. Benyahia C, Gomez I, Kanyinda L, Boukais K, Danel C, Leséche G, et al. PGE(2) receptor (EP(4)) agonists: Potent dilators of human bronchi and future asthma therapy? *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25(1): 115-118. doi: 10.1016/j.pupt.2011.12.012
23. Proskocil BJ, Calco GN, Nie Z. Insulin acutely increases agonist-induced airway smooth muscle contraction in humans and rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320(4): L545-L556. doi: 10.1152/ajplung.00232.2020
24. Dholia N, Sethi GS, Naura AS, Yadav UCS. Cysteinyl leukotriene D4 (LTD4) promotes airway epithelial cell inflammation and remodelling. *Inflamm Res.* 2021; 70(1): 109-126. doi: 10.1007/s00011-020-01416-z
25. Usta C, Sadan G, Tuncel B. The effect of the indomethacin on phosphodiesterase inhibitors mediated responses in isolated trachea preparations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 71(3): 137-141. doi: 10.1016/j.plefa.2004.01.006

#### Сведения об авторах

**Бирулина Юлия Георгиевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: birulina20@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>

**Иванов Владимир Владимирович** – кандидат биологических наук, руководитель центра доклинических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ivanovvv1953@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

**Буйко Евгений Евгеньевич** – младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: buykoevgen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

**Воронкова Ольга Владимировна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

**Хасанова Резеда Рахматулловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: hasanova\_rezeda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3250-7688>

**Волхина Мария Олеговна** – студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mashuta60@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0783-7404>

**Носарев Алексей Валерьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: avnosarev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0119-9707>

**ГусакOVA Светлана Валерьевна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биофизики и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gusacova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5047-8668>

**Information about the authors**

**Julia G. Birulina** – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: birulina20@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>

**Vladimir V. Ivanov** – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Center for Preclinical Research of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: ivanovv1953@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

**Evgeny E. Buyko** – Junior Research Officer at the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: buykoevgen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

**Olga V. Voronkova** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, e-mail: voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

**Rezeda R. Hasanova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, e-mail: hasanova\_rezeda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3250-7688>

**Mariya O. Volkhina** – Student, Siberian State Medical University, e-mail: mashuta60@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0783-7404>

**Alexey V. Nosarev** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: avnosarev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0119-9707>

**Svetlana V. Gusakova** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: gusacova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5047-8668>