

Влияние противодиабетических препаратов на течение бронхиальной астмы

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев, А.А. Чугунов[✉], alexandrchugun@yandex.ru, **К.М. Рязанова**
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Результаты современных исследований показывают, что, несмотря на новые подходы к лечению бронхиальной астмы (БА), включая новые стратегии использования комбинаций ингаляционных и биологических препаратов, около 5–10% пациентов относятся к фенотипу с устойчивой резистентностью к стандартной терапии, более выраженной бронхиальной реактивностью и, как следствие, склонностью к частым обострениям. В связи с этим необходимо изучение и внедрение дополнительных методов терапии БА. БА и сахарный диабет являются серьезными хроническими заболеваниями, которые значительно влияют на качество жизни миллионов людей по всему миру. БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, что приводит к периодическим приступам удушья, свистящего дыхания и одышки. Сахарный диабет, в свою очередь, является метаболическим заболеванием, связанным с хронической гипергликемией вследствие дефектов секреции инсулина, инсулинорезистентности или обоих этих факторов. Современные исследования свидетельствуют, что противодиабетические препараты, такие как метформин и препараты класса агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), могут оказывать положительное влияние на течение БА. Новое британское исследование, проведенное группой под руководством Хлои Блум из Имперского колледжа Лондона, продемонстрировало, что метформин снижает вероятность возникновения приступов астмы на 30%, а добавление к терапии препарата аГПП-1 уменьшает эту вероятность еще на 40%. В экспериментальных исследованиях препараты для лечения диабета, метформин и аГПП-1, уменьшали воспаление дыхательных путей, гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Эти результаты подчеркивают необходимость углубленного изучения потенциала противодиабетических препаратов в лечении БА в сочетании с ожирением либо сахарным диабетом 2-го типа и предполагают возможность репрофилирования антидиабетических препаратов в столь необходимые альтернативные методы лечения БА.

Ключевые слова: сахарный диабет, метформин, бронхиальная астма, агонисты ГПП-1, гипогликемические препараты, ожирение

Для цитирования: Салухов ВВ, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Николаев АВ, Чугунов АА, Рязанова КМ. Влияние противодиабетических препаратов на течение бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2025;19(9):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2025-208>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of antidiabetic drugs on the course of bronchial asthma

Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev, Aleksandr A. Chugunov[✉], alexandrchugun@yandex.ru, **Ksenia M. Ryazanova**
Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Results of modern research show that despite new approaches to the treatment of bronchial asthma (BA) (including new strategies for using combinations of inhaled and biological drugs), about 5–10% of patients belong to the phenotype with persistent resistance to standard therapy, more pronounced bronchial reactivity and, as a result, a tendency to frequent exacerbations. In this regard, it is necessary to study and implement additional methods of BA therapy. Recent research suggests that antidiabetic drugs such as metformin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists may have a positive effect on asthma. A new UK study led by Chloe Bloom of Imperial College London has shown that metformin reduces the risk of asthma attacks by 30%, while adding a GLP-1 agonist to the treatment reduces the risk by a further 40%. In experimental studies, the diabetes drugs metformin and GLP-1 agonists reduced airway inflammation, hyperreactivity and bronchial remodelling. These results highlight the need for further study of the potential of antidiabetic drugs in the treatment of asthma in combination with obesity or type 2 diabetes, and suggest the possibility of repurposing antidiabetic drugs into much-needed alternative treatments for asthma.

Keywords: diabetes mellitus, metformin, bronchial asthma, GLP-1 agonists, hypoglycemic agents, adiposity

For citation: Salukhov VV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Nikolaev AV, Chugunov AA, Ryazanova KM. Influence of antidiabetic drugs on the course of bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(9):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-208>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных неинфекционных хронических заболеваний во всем мире. На сегодняшний день на планете зафиксировано почти 300 млн больных. В Российской Федерации, по разным данным, распространенность БА среди взрослого населения колеблется от 2,2 до 5–7%, а в детской популяции этот показатель составляет около 10%, и с каждым годом заболеваемость БА возрастает [1]. Установлено, что каждый третий взрослый человек, страдающий БА, имеет ожирение, в половине случаев с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [2]. Причем СД2, инсулинорезистентность и метаболический синдром являются независимыми факторами риска плохого контроля БА [3]. Многие эпидемиологические исследования демонстрируют повышенный риск развития БА среди пациентов, страдающих СД2, и наоборот, было обнаружено, что астматики подвержены повышенному риску развития сахарного диабета, возможно, из-за наличия хронического воспаления при обоих заболеваниях, но определенная причина пока не установлена. Исследования показали, что распространенность одновременного наличия двух заболеваний, диабета и астмы, у взрослых встречается в 16% случаев [4]. Соответственно, связь между инсулинорезистентностью, СД2 и БА является двунаправленной [5]. Механизмы, объясняющие эту связь, включают хроническое воспаление, ожирение, гиперинсулинемию и, возможно, диабетическую пневмопатию [6]. В подавляющем большинстве случаев лечение БА предполагает назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в различных дозах, что может негативно влиять на уровень глюкозы, особенно у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ). Гипергликемия у больных БА может реализовываться посредством следующих механизмов:

- Первый – это стероид-индуцированная гипергликемия вследствие стимуляции глюконеогенеза на фоне приема ИГКС либо системных кортикостероидов. Недавно опубликованные данные исследования, проведенного Американским торакальным обществом (ATS, American Thoracic Society), резюмируют, что обострение БА, визит в отделение неотложной помощи или госпитализация в течение периода наблюдения коррелировали с получением пациентами системных кортикостероидов для терапии БА [7].

- Второй механизм предполагает снижение физической активности у пациентов с неконтролируемым течением БА, приводящее к ожирению, инсулинорезистентности и, как следствие, к повышению уровня глюкозы.

- Третий подразумевает стресс, связанный с приступами БА и сопровождающийся активацией симпатической нервной системы и повышенной выработкой адреналина и кортизола, которые, в свою очередь, стимулируют глюконеогенез, приводя к так называемой стресс-индуцированной гипергликемии.

Таким образом, БА, развивающаяся у людей с ожирением и сахарным диабетом, в лечении требует дополнительного применения противодиабетических препаратов.

Несколько крупных наблюдательных исследований показали, что применение метформина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) уменьшает частоту возникновения обострений астмы, симптомов заболевания и количества госпитализаций [8]. В данной обзорной статье мы обобщили результаты научных исследований о влиянии противодиабетических препаратов на течение и исходы БА с обсуждением возможных механизмов.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В экспериментальных исследованиях установлено, что противодиабетические препараты метформин и аГПП-1 уменьшают воспаление дыхательных путей, их гиперреактивность и ремоделирование [9]. Однако количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) ограничено.

Ретроспективное когортное исследование показало, что у пациентов, принимающих метформин, был снижен риск госпитализации в связи с БА (отношение рисков [ОР] = 0,21; 95% ДИ 0,07–0,63) и обострения БА (ОР = 0,39; 95% ДИ 0,19–0,79) по сравнению с теми, кто не принимал метформин [10]. Когортное исследование, включающее 23 920 человек, продемонстрировало, что лечение метформином ассоциировано с меньшим количеством обращений в отделение неотложной помощи, связанных с БА (ОР = 0,81; 95% ДИ 0,74–0,88), и госпитализаций (ОР = 0,67; 95% ДИ 0,50–0,91) [11].

Эпидемиологическое исследование, выполненное D. Foer et al., продемонстрировало, что применение аГПП-1 у пациентов с БА (448 пациентов) снижает частоту приступов астмы в 2–3 раза по сравнению с другими дополнительными противодиабетическими препаратами [12]. Тем не менее, насколько нам известно, ни в одном исследовании не изучалась аддитивная связь противодиабетических препаратов с исходами астмы, и лишь в немногих исследованиях адекватно контролировались уровень гликемии и тяжесть астмы.

Самое крупное когортное исследование, в котором изучалась связь использования метформина с контролем течения астмы, проводилось на базе национальной базы данных здравоохранения Великобритании United Kingdom Clinical Practice Research Datalink Aurum, охватывающей 20% взрослого населения [13]. В анализ были включены 2 021 469 пациентов старше 17 лет с подтвержденным диагнозом БА, которым в течение последних двух лет неоднократно выставлялся соответствующий код. Для минимизации влияния сопутствующих заболеваний из анализа были исключены пациенты с сахарным диабетом 1-го типа, хронической обструктивной болезнью легких или хронической болезнью почек. Когорту составили пациенты с СД2, начавшие прием метформина (12 700 пациентов). Для повышения надежности результатов исследования был применен комбинированный подход, включающий дизайн серии случаев с самоконтролем (SCCS) с выборкой в 4 278 пациентов и когортный

анализ с обратным взвешиванием вероятности лечения (IPTW) с выборкой в 8 424 пациента. Такой подход позволил учесть влияние постоянных факторов, таких как генетика и социально-экономический статус, а также минимизировать смещение, связанное с различиями в исходных характеристиках групп.

Экспозиция метформина определялась регулярными назначениями препарата с интервалом в 2 мес. В анализ включались только пациенты, начавшие прием метформина и не получавшие одновременно ингаляционные кортикостероиды или другие гипогликемические средства. В качестве контрольной группы использовалась группа пациентов, получавших диетические рекомендации. Первичной конечной точкой исследования являлась частота обострений БА в течение 12 мес. наблюдения. Обострением считалось возникновение одного или нескольких из следующих событий: необходимость применения системных кортикостероидов, обращение за неотложной медицинской помощью, госпитализация по поводу астмы или летальный исход. В анализе учитывались такие параметры, как возраст, пол, индекс массы тела, уровень гликемического контроля, тяжесть астмы и курение.

Когорта SCCS включала 4 278 пациентов (средний возраст 52,9 года), из которых 61,2% были женщинами, 23,2% имели ИМТ, 70,8% имели ожирение, 6,9% имели СД2. Скорректированное отношение заболеваемости (aIRR) приступа астмы с 0-го по 365-й день составило 0,68 (95% ДИ 0,62–0,75; $P < 0,001$), со сниженным риском в течение 3 мес. (aIRR 0,66; 95% ДИ 0,58–0,74), который сохранялся в течение оставшейся части 12-месячного периода наблюдения. Из 8 424 пациентов, включенных в когорту IPTW, 69,9% был назначен метформин впервые. Среди пациентов, принимавших метформин, частота первого приступа астмы составила 0,26 на человеко-год (95% ДИ 0,24–0,27), тогда как у пациентов, не принимавших метформин, частота встречаемости составила 0,32 на человеко-год (95% ДИ 0,28–0,35). Применение метформина было связано со значительным снижением риска приступа астмы ($OR = 0,76$; 95% ДИ 0,67–0,85). Единственным классом препаратов, которые показали значительное снижение приступов астмы при добавлении к терапии метформином, были агПП-1 (лираглутид и семаглутид) с отношением заболеваемости 0,60 (95% ДИ 0,49–0,73) от 0 до 365 дней.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали 30% снижение риска обострений БА у пациентов, принимавших метформин. Эффект метформина был независим от таких факторов, как индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина, количество эозинофилов, тяжесть астмы и пола. Дополнительный анализ показал, что комбинация метформина с агПП-1 (лираглутид и семаглутид) приводила к еще более выраженному снижению частоты обострений на 40%.

По мнению авторов исследования, данный эффект, по-видимому, не только основывается на улучшении контроля уровня глюкозы в крови или снижении веса, но и обусловлен непосредственным воздействием препаратов на функцию дыхательных путей. Метформин и агПП-1 обладают противовоспалительным эффектом и могут

обратить вспять некоторые патологические изменения в дыхательных путях, а также уменьшить «гиперреактивность» бронхального дерева, которую вызывает БА.

Анализ чувствительности подтвердил надежность полученных результатов. Отсутствие связи между приемом метформина и неспецифическими исходами (например, госпитализациями по другим причинам) свидетельствует о специфичности наблюдаемого эффекта.

Однако следует учитывать некоторые ограничения исследования. Так, отсутствие данных о соблюдении пациентами рекомендаций по лечению и дозировке метформина может повлиять на точность результатов. Кроме того, в исследовании не оценивалось влияние метформина на изменение массы тела и не учитывалось применение биологических препаратов для лечения астмы.

В связи с этим исследование D. Lee et al. поднимает вопрос о целесообразности рассмотрения метформина и агПП-1 в качестве средств для лечения астмы без СД2 [13]. Несмотря на обнадеживающие результаты, требуются дополнительные РКИ для подтверждения этих данных и разработки оптимальных схем лечения.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МЕТФОРМИНА НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В настоящее время известно, что резистентность к инсулину, гипергликемия или и то, и другое являются причиной ускоренного снижения дыхательной функции, состояния, которое было описано как «диабетическое легкое». Термин «диабетическое легкое» включает в себя несколько аномалий дыхательной функции, касающихся контроля вентиляции, бронхомоторного тонуса, объема легких, диффузионной способности легких и нейроадренергической иннервации бронхов. Несмотря на то, что точные патогенетические процессы, посредством которых инсулинорезистентность, гипергликемия и сахарный диабет могут влиять на дыхательную функцию, еще не до конца изучены, предполагается, что увеличение коллагена и эластина в легких и возникновение субклинического узловатого фиброза, в дополнение к физиологическому воздействию на функцию дыхательной мускулатуры, ответственны за этот эффект [14].

Предполагаемые механизмы инсулинорезистентности при БА представлены на рис. 1 [5].

Таким образом, если диабет и резистентность к инсулину усугубляют астму, можно предположить, что лечение этих состояний может иметь положительный терапевтический эффект при условии, что механизм, вызывающий повреждение легких, обратим. Помимо влияния на контроль уровня глюкозы, многие противодиабетические препараты обладают дополнительными действиями, которые также могут положительно влиять на контроль течения БА [15].

По данным исследований *in vivo* и *in vitro* последнего десятилетия, метформин оказывает противовоспалительное действие на дыхательные пути. На мышинных моделях астмы было продемонстрировано, что метформин обращает вспять эозинофильную инфильтрацию легочной ткани и снижает уровни провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и оксидов азота [16].

- **Рисунок 1.** Механизмы развития инсулинорезистентности при бронхиальной астме
- **Figure 1.** Mechanisms of insulin resistance development in asthma

Улучшенное ремоделирование дыхательных путей

- повышенное отложение коллагена в легких
- повышенный переход эпителия в слизь
- повышенный фиброз
- увеличение массы гладких мышц дыхательных путей
- повышенная экспрессия TGF- β 1

Повышенная сократительная способность гладких мышц дыхательных путей (ASM)

- повышенная гиперреактивность дыхательных путей
- потеря функции ингибирующего мускаринового рецептора M2
- усиленная блуждающе-опосредованная бронхоконстрикция

Нарушение функции легких

- уменьшенный объем форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ₁)
- снижение принудительной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)
- снижение потока форсированного выдоха в средней половине ФЖЕЛ (FEF 25–75%)

Повышение риска колонизации бактерий в дыхательных путях

- Высвобождение провоспалительных медиаторов из жировой ткани
- увеличенный ИЛ-6
 - повышенный TNF- α
 - повышенное Th2-воспаление

Метформин является наиболее часто используемым противодиабетическим препаратом во всем мире. Прием данного гипогликемического препарата показан при СД2 [17], часто сопровождающемся ожирением, поэтому метформин целесообразно рассматривать при назначении комбинированной терапии для такого пациента. Метформин, механизм действия которого основан также на торможении всасывания глюкозы в кишечнике, снижает концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, поэтому на фоне приема метформина масса тела пациента может умеренно снижаться [18]. Однако недавние исследования демонстрируют наличие плейотропных эффектов у данного препарата. Он может модулировать метаболизм путем ингибирования комплекса I митохондриальной дыхательной цепи (НАДН-дегидрогеназного комплекса) и активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) [19]. АМФК – это клеточный энергетический датчик, который участвует в регулировании метаболизма глюкозы, липидного обмена и воспаления. Исследования показали, что метформин активирует AMPK в различных типах клеток, включая эпителиальные клетки легких и иммунные клетки, что может помочь уменьшить воспаление дыхательных путей [20] и улучшить функцию легких у людей с астмой. Также препарат имеет свойство подавлять активацию тучных клеток, опосредованную IgE [21], и увеличивать соотношение лимфоцитарных регуляторных Т-клеток (Treg) / лимфоцитарных Т-хелперных клеток 17 (Th17) у мышей. Метформин может снижать уровень провоспалительных цитокинов, таких как

фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6 [19]. Также метформин может уменьшать эозинофильное воспаление дыхательных путей в легочной ткани и уменьшать пролиферацию гладких мышц в культивируемых гладкомышечных клетках дыхательных путей [22]. Следует предположить, что данные особенности механизма действия метформина могут оказывать положительное влияние на течение БА, снижая активность воспалительных процессов.

Вышеописанную гипотезу подтверждает 11-летнее (2001–2011 гг.) ретроспективное когортное исследование с использованием Тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования, куда были включены пациенты с сочетанием БА и СД [10]. Из 1 332 коморбидных пациентов с сочетанием БА и СД 444 (33,3%) получали метформин. Группа пациентов, получавшая метформин, имела более низкий риск госпитализации, связанной с астмой (ОР = 0,21; 95% ДИ 0,07–0,63), и обострения астмы (ОР = 0,39; 95% ДИ 0,19–0,79) в сравнении с лицами, не получавшими метформин. Такой же результат был получен в ходе анализа с использованием репрезентативной базы данных первичной медицинской помощи в Великобритании (N = 894 646 взрослых). Анализ показал, что у лиц с СД2 вероятность развития астмы была ниже, чем в соответствующих контрольных группах (коэффициент риска [HR] = 0,85; 95% ДИ 0,77–0,93). При этом инсулин увеличивал риск возникновения астмы (HR = 1,25; 95% ДИ 1,01–1,56), тогда как метформин приводил к уменьшению риска (HR = 0,80; 95% ДИ 0,69–0,93 и HR = 0,76; 95% ДИ 0,60–0,97 соответственно) [23].

Появляется все больше доказательств того, что дисбактериоз кишечника, или дисбаланс кишечной микробиоты, может играть роль в развитии и прогрессировании астмы. Было показано, что метформин изменяет состав кишечной микробиоты на животных моделях и людях, что потенциально может привести к уменьшению воспаления дыхательных путей и улучшению симптомов астмы. Предложенные механизмы все еще изучаются, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять, как метформин потенциально может лечить астму [24].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АГОНИСТОВ ГПП-1 РЕЦЕПТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Полученный в результате посттрансляционной модификации пептида проглюкагона глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой нейроэндокринный пептидный гормон, известный как инкретин. Он секретируется кишечными L-клетками и нейронами в ядре одиночного тракта в стволе мозга в ответ на прием пищи, увеличивая выработку инсулина поджелудочной железой [25]. В экспериментальных исследованиях на крысах установлено, что рецепторы ГПП-1 присутствуют в больших количествах в легких, особенно в гладких мышцах, подслизистых железах трахеи и пневмоцитах 2-го типа, которые продуцируют сурфактант. Это позволяет предположить, что агонисты рецепторов ГПП-1 могут оказывать противовоспалительное и антифибротическое действие

на легкие [26]. Доклинические исследования показали, что ГПП-1 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , путем инактивации NF- κ B протеинкиназой A-зависимым образом [27]. Кроме того, лираглутид снижал гиперсекрецию слизи и воспаление дыхательных путей у мышей с аллергической астмой [28], уменьшал высвобождение цитокинов T2-профиля из врожденных лимфоидных клеток (ILC2) 2-го типа и продукцию слизи после воздействия вирусных антигенов и грибковых аллергенов [9]. Интересно, что в изолированных дыхательных путях человека активация рецепторов ГПП-1 снижала сократительный тонус и стимулированную липополисахаридами активацию эозинофилов [29].

Таким образом, доказательства, подтверждающие противовоспалительные эффекты агПП-1, получены в основном из фундаментальных научных исследований, которые продемонстрировали влияние агПП-1 на медиаторы воспаления и ремоделирование дыхательных путей при БА. Лечение агПП-1 значительно снижает высвобождение IL-33 в легких, рекрутирование ILC2, эозинофильное и нейтрофильное воспаление, продукцию цитокинов T2- и не-T2-профиля и гиперреактивность дыхательных путей, а также снижает риск активации «периостин-зависимого пути IL-13» и развития астмы [30].

В целом потенциальные механизмы, с помощью которых агПП-1 улучшают исходы астмы, отражены на рис. 2 [25].

Исследования, выполненные D. Foer et al., также показали, что агПП-1 снижает риск обострения астмы у людей [31]. агПП-1 является единственным известным лигандом для ГПП-1R, рецептора, сопряженного с Gs-белком, который может активировать множество нисходящих путей, включая циклический аденозинмонофосфат, протеинкиназу A, фактор обмена цАМФ/гуанин-нуклеотидов и фосфатидилинозитол-3-киназу/протеинкиназу C.

Можно предположить, что механизм благотворного влияния агПП-1 на тонус бронхов аналогичен таковому при использовании β 2-адреномиметиков, эффект которых обусловлен активацией Gs-белка и увеличением продукции цАМФ. Следует отметить, что агонисты β 2-адренергических рецепторов, простагландин E2 и ингибиторы фосфодиэстеразы, вызывают расслабление гладкомышечных клеток дыхательных путей посредством активации цАМФ [32], что оказывает синергетическое бронхорелаксирующее действие и, в свою очередь, может быть использовано для профилактики очередного обострения БА.

Также лечению агонистами ГПП-1 поддается ожирение, не связанное с генетическими факторами, в связи с ингибированием всасывания глюкозы или стимулированием секреции гормонов сытости [33]. Сигнализация рецептора ГПП-1 представляет собой многообещающую цель для влияния на хроническое воспаление дыхательных путей. Хотя агПП-1 в настоящее время одобрены для СД2 и хронического контроля веса при ожирении, доклинические исследования продемонстрировали потенциальные мультисистемные противовоспалительные эффекты с преимуществами, которые выходят за рамки потери веса и контроля гипергликемии [30].

По данным Народной больницы Пекинского университета, у пациентов с СД2 или ожирением использование в схеме лечения агПП-1 приводило к уменьшению частоты обострений БА в сравнении с лицами, не использующими противодиабетические препараты [34]. Описанная эффективность агПП-1 при обострении БА обусловлена значительным подавлением аллергического и вирусного воспаления дыхательных путей посредством снижения эозинофилии дыхательных путей и, как следствие, уменьшением гиперсекреции мокроты и гиперреактивности бронхов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть, что современные исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения влияния противодиабетических препаратов на БА.

Противодиабетические препараты метформин и агПП-1 с высокой вероятностью могут быть использованы в составе комплексной терапии больных БА в сочетании с ожирением либо СД2, снижая риск прогрессирования этого заболевания. Анализируя данные литературы, можно констатировать многогранное влияние агПП-1 на тонус бронхов посредством двойного эффекта: активации Gs-белка и увеличения продукции цАМФ, приводящего к расслаблению гладкомышечных клеток дыхательных путей в сочетании со снижением инсулинорезистентности. Полученные результаты открывают возможности для разработки нового комбинированного лечения, которое могло бы быть особенно полезным для определенных групп пациентов. В частности, люди с фенотипом «астма + ожирение» могут получить максимальный эффект от терапии, включающей метформин и агПП-1, благодаря

- **Рисунок 2.** Механизмы, с помощью которых агПП-1 улучшают исходы бронхиальной астмы
- **Figure 2.** Mechanisms through which glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists improve asthma outcomes

Механизмы, посредством которых ингибитор GLP-1 RAs улучшает результаты лечения астмы

↓ индекс массы тела

↓ воспаление
дыхательных путей

↓ секрецию слизи

↓ сигнализацию для реакции
воспаления 2-го типа

↓↓ продукцию
интерлейкинов 4, 5, 13, 33

↓ активность тучных клеток

↑↑ выработку сурфактанта

↑↑ расслабления гладких мышц

способности этих препаратов снижать вес и регулировать течение воспалительных процессов. Однако для полного понимания механизмов действия метформина и агПП-1 и определения оптимальных методов лечения необходимо проведение дополнительных РКИ. Разработка персонализированных терапевтических стратегий

на основе этих данных может привести к значительному улучшению качества жизни пациентов с БА в сочетании с ожирением и СД2.



Поступила / Received 15.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 05.05.2025

Список литературы / References

1. Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, Yavorovskiy A, Umbetova K, Akulkina L et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*. 2020;75(10):2703–2704. <https://doi.org/10.1111/all.14420>.
2. Bloom CI, Cullinan P, Wedzicha JA. Asthma Phenotypes and COVID-19 Risk: A Population-based Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):36–45. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1704OC>.
3. Pite H, Aguiar L, Morello J, Monteiro EC, Alves AC, Bourbon M, Morais-Almeida M. Metabolic Dysfunction and Asthma: Current Perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020;13:237–247. <https://doi.org/10.2147/JAA.S208823>.
4. Yang G, Han YY, Forno E, Yan Q, Rosser F, Chen W, Celedón JC. Glycated Hemoglobin A_{1c}, Lung Function, and Hospitalizations Among Adults with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3409–3415.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.017>.
5. Bartzioakis K, Papaioannou AI, Drakopanagiotakis F, Gouveri E, Papanas N, Steiropoulos P. Unraveling the Link between Insulin Resistance and Bronchial Asthma. *Biomedicines*. 2024;12(2):437. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020437>.
6. Uppal P, Mohammed SA, Rajashekar S, Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Asthma: Pathomechanisms of Their Association and Clinical Implications. *Cureus*. 2023;15(3):e36047. <https://doi.org/10.7759/cureus.36047>.
7. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59–99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>.
8. Cahill KN, Foer D. Borrowing From the Type 2 Diabetes Armamentarium for Asthma. *JAMA Intern Med*. 2025;185(1):25–27. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.5983>.
9. Toki S, Newcomb DC, Printz RL, Cahill KN, Boyd KL, Niswender KD, Peebles RS Jr. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits aeroallergen-induced activation of ILC2 and neutrophilic airway inflammation in obese mice. *Allergy*. 2021;76(11):3433–3445. <https://doi.org/10.1111/all.14879>.
10. Li CY, Erickson SR, Wu CH. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology*. 2016;21(7):1210–1218. <https://doi.org/10.1111/resp.12818>.
11. Wu TD, Keet CA, Fawzy A, Segal JB, Brigham EP, McCormack MC. Association of Metformin Initiation and Risk of Asthma Exacerbation. A Claims-based Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(12):1527–1533. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201812-897OC>.
12. Foer D, Beeler PE, Cui J, Karlson EW, Bates DW, Cahill KN. Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):831–840. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0993OC>.
13. Lee B, Man KKC, Wong E, Tan T, Sheikh A, Bloom CI. Antidiabetic Medication and Asthma Attacks. *JAMA Intern Med*. 2025;185(1):16–25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.5982>.
14. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condulci C, Scavone G et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):23–35. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.23>. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3448171/>.
15. Ge D, Foer D, Cahill KN. Utility of Hypoglycemic Agents to Treat Asthma with Comorbid Obesity. *Pulm Ther*. 2023;9(1):71–89. <https://doi.org/10.1007/s41030-022-00211-x>.
16. Park CS, Bang BR, Kwon HS, Moon KA, Kim TB, Lee KY et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(12):1660–1670. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.09.025>.
17. Li C, Erickson SR, Wu C. Metformin use and asthma: Further investigations – Reply. *Respirology*. 2017;22(1):203–204. <https://doi.org/10.1111/resp.12922>.
18. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa023>.
19. Ma B, Athari SS, Mehrabi Nasab E, Zhao L. PI3K/AKT/mTOR and TLR4/MyD88/NF-κB Signaling Inhibitors Attenuate Pathological Mechanisms of Allergic Asthma. *Inflammation*. 2021;44(5):1895–1907. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01466-3>.
20. Cheng XY, Li YY, Huang C, Li J, Yao HW. AMP-activated protein kinase reduces inflammatory responses and cellular senescence in pulmonary emphysema. *Oncotarget*. 2017;8(14):22513–22523. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15116>.
21. Wang HC, Huang SK. Metformin inhibits IgE- and aryl hydrocarbon receptor-mediated mast cell activation in vitro and in vivo. *Eur J Immunol*. 2018;48(12):1989–1996. <https://doi.org/10.1002/eji.201847706>.
22. Calixto MC, Lintomen L, André DM, Leiria LO, Ferreira D, Lellis-Santos C et al. Metformin attenuates the exacerbation of the allergic eosinophilic inflammation in high fat-diet-induced obesity in mice. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076786>.
23. Rayner LH, McGovern A, Sherlock J, Gatenby P, Correa A, Creagh-Brown B, deLusignan S. The impact of therapy on the risk of asthma in type 2 diabetes. *Clin Respir J*. 2019;13(5):299–305. <https://doi.org/10.1111/crj.13011>.
24. Rao R, Mei J, Chen H, Yang C. Association of metformin use with asthma management and adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2024;103(40):e39785. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039785>.
25. Kanwar MK, Sunku R, Alruwaili F, Mufti MA, Raji M. Beneficial Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30812. <https://doi.org/10.7759/cureus.30812>.
26. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, Uselli V, Pastore I, Lazzaroni E et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacol Res*. 2022;182:106320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106320>.
27. Li Z, Li S, Wang N, Xue P, Li Y. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses osteoclastogenesis through the inhibition of NF-κB and MAPK pathways via GLP-1R. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110523. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110523>.
28. Zhu T, Wu XL, Zhang W, Xiao M. Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Modulates OVA-Induced Airway Inflammation and Mucus Secretion Involving a Protein Kinase A (PKA)-Dependent Nuclear Factor-κB (NF-κB) Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):20195–20211. <https://doi.org/10.3390/ijms160920195>.
29. Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, El-Gammal A, Tworek D, Smith SG et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(3):331–338. <https://doi.org/10.1111/cea.12860>.
30. Wu AY, Cahill KN, Toki S, Peebles RS Jr. Evaluating the glucagon-like peptide-1 receptor in managing asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(1):36–41. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000797>.
31. Foer D, Strasser ZH, Cui J, Cahill KN, Boyce JA, Murphy SN, Karlson EW. Association of GLP-1 Receptor Agonists with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(10):1088–1100. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0491OC>.
32. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S. cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(1):112–120. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.05.007>.
33. Brandfon S, Eylon A, Khanna D, Parmar MS. Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Current Treatments, Emerging Therapies, and Challenges. *Cureus*. 2023;15(10):e46623. <https://doi.org/10.7759/cureus.46623>.
34. Zhang MQ, Lin C, Cai XL, Jiao RY, Bai SZ, Li ZL et al. The Association between GLP-1 Receptor-Based Agonists and the Incidence of Asthma in Patients with Type 2 Diabetes and/or Obesity: A Meta-Analysis. *Biomed Environ Sci*. 2024;37(6):607–616. <https://doi.org/10.3967/bes2024.067>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев

Написание текста – Ю.В. Рудаков, А.А. Чугунов, К.М. Рязанова

Сбор и обработка материала – А.А. Чугунов, К.М. Рязанова

Обзор литературы – В.В. Салухов, Ю.В. Рудаков, А.А. Чугунов, К.М. Рязанова
 Анализ материала – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев
 Редактирование – В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Николаев
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov
 Study concept and design – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev
 Text development – Yuriy V. Rudakov, Aleksandr A. Chugunov, Ksenia M. Ryazanova
 Collection and processing of material – Aleksandr A. Chugunov, Ksenia M. Ryazanova
 Literature review – Vladimir V. Salukhov, Yuriy V. Rudakov, Aleksandr A. Chugunov, Ksenia M. Ryazanova
 Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev
 Editing – Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Andrey V. Nikolaev
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; micjul11@yandex.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; rudakov_yura@mail.ru

Николаев Андрей Владимирович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>; nikolaevpulmdoc@mail.ru

Чугунов Александр Алексеевич, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; alexandrchugunov@yandex.ru

Рязанова Ксения Михайловна, курсант факультета подготовки врачей (для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0000-3364-6113>; ryazanovva.k@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; micjul11@yandex.ru

Yuriy V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; rudakov_yura@mail.ru

Andrey V. Nikolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>; nikolaevpulmdoc@mail.ru

Aleksandr A. Chugunov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; alexandrchugunov@yandex.ru

Ksenia M. Ryazanova, Cadet of the Faculty of Medical Training (for Land, Missile, and Airborne Forces), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-3364-6113>; ryazanovva.k@gmail.com