



Проф. А.Г. Опарін, доц. Л.О. Хоменко, ас. І.П. Кореновський, доц. Т.М. Опаріна, доц. Ю.К. Сікало

Харківський національний медичний університет
Кафедра терапії, гастроентерології та дієтології
Український гуманітарний інститут
Кафедра терапії, фізіотерапії та ерготерапії

Вплив секреторної активності адипоцитів жирової тканини на розвиток гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби

Вісцеральна жирова тканина містить адипоцити, вбудовані у колагеновий скелет, субпопуляцію стовбурових клітин, преадипоцити, фібробласти, лейкоцити, макрофаги та ендотеліальні клітини [5]. Жирова тканина слугує не тільки енергетичним резервуаром, модулятором ангиогенезу [13], захисним шаром для внутрішніх органів, а й являється динамічним ендокринним та імунотропним органом, оскільки завдяки гіпертрофованим та проліферованим адипоцитам, макрофагам M1 синтезуються біологічно активні адипокіни, такі як інтерлейкін (IL)-1, IL-6, IL-8, інтерферон- γ , TNF- α , лептин апелін, резистин, тощо. [1, 2]. Додатково, у гіпертрофованій жировій тканині збільшується концентрація тучних клітин, дендритних клітин, CD4+, Th1, Th17, CD8+, цитотоксичних T-лімфоцитів.

Таким чином на тлі ожиріння виникає стан системного низькодиференційованого запалення. Рецептори PPAR γ , що присутні в адипоцитах, окрім процесів активації та проліферації адипоцитів, беруть участь у запальній реакції та інгібуванні запалення [4].

Все частіше увагу дослідників привертає лептин — пептидний гормон, який синтезується адипоцитами вісцеральної та підшкірної жирової тканини, і виділяється безпосередньо в кров. В наукових джерелах є дані, що лептин також виробляється плацентою, яєчниками, скелетними м'язами та шлунком [1]. Адипоцити синтезують лептин повільно конститутивним ендокринним способом, а слизова оболонка шлунка — швидко регульованим екзокринним способом у шлунковий сік [5].

Лептин за властивостями прирівнюється до гострофазових маркерів, оскільки збільшує продукцію запальних цитокінів IL-6, IL-12 і TNF- α . В той же час, TNF- α та IL-1 посилюють експресію лептину

в жировій тканині та кров'яному руслі. Виникає петля зворотного зв'язку, що пояснює виникнення стану хронічного запалення [10].

За фізіологічних умов концентрація лептину в плазмі крові корелює з відсотком жирової тканини в тілі та зменшується при схудненні та низьковуглеводній дієті. Експресія та секреція лептину змінюється під дією багатьох чинників. Інсулін, глюкокортикостероїди, TNF- α та естрогени стимулюють секрецію та вивільнення лептину, а вільні жирні кислоти, гормоном росту та андрогени — інгібують [6].

Ключовою роллю лептину вважається підтримка енергетичного балансу [11], шляхом підсилення анорексигенних пептидів: проопіомеланокортину/кокаїну та амфетамін-регульованого транскрипту, й інгібування орексигенних пептидів — нейропептиду Y/агутипептиду, в дугоподібному ядрі гіпоталамуса або «центрі насичення», в результаті відбувається зниження апетиту після прийому їжі та стимулювання енерговитрат [4]. Припускається, що надмірна вага пов'язана зі зменшенням транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр до гіпоталамуса, і як наслідок, гіперфагією. Висока концентрація циркулюючого лептину при ожирінні стимулює транскрипцію SOCS3 (супресор передачі сигналів цитокінів) та руйнує нейронні каскади внутрішньоклітинної передачі сигналів [3].

В свою чергу, центральна лептинорезистентність, спричинена порушенням транспортування лептину, сигналізації лептину та нейронних ланцюгів-мішеней лептину, вважається основними ланками патогенезу ожиріння [9].

Інший патологічний шлях лептинорезистентності включає мутації в генах рецептора лептину (LEPR), лептину (LEP), POMC або в гені рецептора меланокортину — МК4Р (MC4R), що спричиняють

порушення їх експресії, обумовлюють нестачу білків, збільшують споживання їжі і призводять до ожиріння.

Ожиріння провокує збільшення утворення ендоканабіноїдів в головному мозку та в гіпертрофованій жировій тканині. Ендоканабіноїди через рецептори СВ1 підсилюють апетит, таки чином формуючи «хибне» коло. В результаті чого орексигенний ефект панує над анорексигенною дією лептину. Завдяки стимуляції рецепторів СВ1 відбувається затримка спорожнення шлунка і збільшення секреції шлункової кислоти [2].

Чимало досліджень продемонстрували прямий зв'язок між підвищеними рівнями лептину та розвитком СБ, аденокарциноми стравоходу [9, 12]. Через посилення інфільтрації стравоходу CD3+ лімфоцитами внаслідок гіперлептинемії, погіршується перебіг рефлюкс-езофагіту [8]. Варто зазначити, надмірна експресія лептину та фосфорильованого ObR негативно впливає на слизову оболонку шлунка [5] й асоціюється з раком шлунка [2]. Крім того, лептин стимулює клітинну проліферацію та пригнічує апоптоз у клітинах ОАС через позаклітинну сигнал-регульовану кіназу (ERK), р38 мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК), фосфоінозитид-3-кіназу (PI3K)/Akt та JAK2-залежну активацію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і простагландину E2 (PGE2), що потенційно може призводити до швидкого прогресування неерозивної форми GERX в ерозивний рефлюкс-езофагіт.

Група вчених Garcia et al. в ході експерименту виявили значне перевищення рівнів лептину у пацієнтів з СБ, порівняно з контрольною групою здорових осіб, який не залежав від статі, раси та абдомінального ожиріння, що свідчить про роль лептину у виникненні СБ [4].

Окрім вісцеральної тканини, лептин також продукується і виділяється головними клітинами корпусу шлунка. Тому можливе виявлення цього адипокіну в шлунковому соку. Роль люмінального лептину не встановлена, однак існує гіпотеза про регуляторну активність в процесах збереження цілісності слизової оболонки та всмоктування поживних речовин.

Недостатньо висвітленим є питання впливу лептину на клінічний перебіг та ендоскопічну тяжкість GERX як у пацієнтів з ожирінням, так і у осіб з нормальною вагою. Науковці припустили, що лептин може викликати зниження моторики стравоходу, затримку спорожнення шлунка та порушення механізмів розслаблення пілоричного відділу шлунка, зокрема при ожирінні [13].

Вкрай важливо продовжувати дослідження спільних механізмів, що лежать в основі впливу вісцерального ожиріння та індукованого адипокінами запалення на цілісність епітеліального бар'єру стравоходу, очевидно, виправдано.

Такі дослідження можуть визначити цілі для лікування, яке могло б покращити цілісність бар'єру і таким чином запобігти ускладненням GERX.

Список використаної літератури

1. Bilski J, Pinkas M, Wojcik-Grzybek D, Magierowski M, Korbut E, Mazur-Bialy A, Krzysiek-Maczka G, Kwicien S, Magierowska K, Brzozowski T. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(7):3942. <https://doi.org/10.3390/ijms23073942>.
2. Chang ML, Yang Z, Yang SS. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 5;21(21):8308. doi: 10.3390/ijms21218308.
3. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J, Alsarraj A, Fitzgerald S, Ramsey D, El-Serag HB. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with increased risk of Barrett's esophagus: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):229-238.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.038. Epub 2013 Aug 15. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;12(6):1056.
4. García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN, Cardona-Muñoz EG, Becerra-Alvarado IN, Aceves-Aceves JA, Sánchez-Rodríguez EN, Miranda-Díaz AG. The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Apr 8;13:1077-1087. doi: 10.2147/DMSO.S245494.
5. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Apr;20(4):242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.
6. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019 Nov 8;11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704.
7. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305.
8. Miron I, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019 Oct-Dec;15(4):497-504. doi: 10.4183/aeb.2019.497.
9. Nam SY, Kim YW, Park BJ, Ryu KH, Choi JI, Nam BH, Kim HB. Effect of abdominal visceral fat on the development of new erosive oesophagitis: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;29(4):388-395. doi: 10.1097/MEG.0000000000000799.
10. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
11. Trinh T, Broxmeyer HE. Role for Leptin and Leptin Receptors in Stem Cells During Health and Diseases. *Stem Cell Rev. Rep*. 2021;17:511-522. doi: 10.1007/s12015-021-10132-y.
12. Xie SH, Rabbani S, Ness-Jensen E, Lagergren J. Circulating Levels of Inflammatory and Metabolic Biomarkers and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Nov;29(11):2109-2118. doi: 10.1158/1055-9965.
13. Yarandi SS, Hebbar G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: Modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition*. 2011;27:269-275.

Вплив секреторної активності адипоцитів жирової тканини на розвиток гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Проф. А.Г. Опарін, доц. Л.О. Хоменко, ас. І.П. Кореновський, доц. Т.М. Опаріна, доц. Ю.К. Сікало

Харківський національний медичний університет
Український гуманітарний інститут

У статті показано роль жирової тканини та її гормонів у формуванні патогенезу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Особливо проаналізовано роль гомону лептину в цих процесах.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, патогенез, лептин, адипоцити.

The influence of secretory activity of adipose tissue adipocytes on the development of gastroesophageal reflux disease

Prof. A.G. Oparin, assoc. prof. L.O. Khomenko, assist. D I.P. Korenovsky, assoc. prof. T.M. Oparina, assoc. prof. Y.K. Sikalo

Kharkiv National Medical University
Ukrainian Humanitarian Institute

The article shows the role of adipose tissue and its hormones in the formation of the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. The role of the hormone leptin in these processes is especially analyzed.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, leptin, adipocytes.

Контактна інформація: Опарін Анатолій Георгійович —
доктор медичних наук, професор,
Харківський національний медичний університет,
Харків, 61057, просп. Науки, 4.

Стаття надійшла до редакції 27.08.2025р.