



**Проф. О.А. Опарін, доц. А.В. Благовещенська,
доц. Л.О. Хоменко, ас. Н.В. Семенова,
доц. А. Є. Новохатня, доц. Т.М. Опаріна,
ас. І.П. Кореновський**

Харківський національний медичний університет
Кафедра терапії №2

Роль ендогенних ліганд та біогенних амінів в розвитку коморбідного перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та хронічного обструктивного запалення легень

Актуальним питанням сучасної медицини є пошук нових методів діагностики, які дозволять без спеціальної підготовки пацієнта до дослідження з мінімальним ризиком для здоров'я хворого оцінити активність запального процесу. Для визначення активності запального процесу були запропоновані різні біомаркери, з потенційним клінічним проявом, але чутливість та специфічність кожного з них досі залишається проблемою, що вивчається. Комплексне поєднання біомаркерів найкорисніше для прогнозування або визначення клінічної активності захворювання та має бути підтверджено додатковими інструментальними методами діагностики [4, 8, 14].

Останнім часом увага дослідників прикута до визначення ролі ендогенних ліганд, біогенних амінів та медіаторів запалення, що впливають на розвиток ГЕРХ й ХОЗЛ [10, 11].

На сьогодні найбільш частими дослідженнями щодо визначення ролі клітинних рецепторів у патогенезі захворювань є родина рецепторів, які пов'язані із G-білком (GPCR) і розташовані на мембрані клітин різних тканин, вони трансдукують їх позаклітинні сигнали в фізіологічні ефекти. Порушення збалансованого функціонування GPCR призводить до великої кількості патологій. Рецептор апеліну (APJ) є членом родини GPCR та із спорідненим лігандом утворює апелінергічну систему, яка є поширеною у центральній нервовій системі та периферичних тканинах, і яка виникла як важливий регулятор гомеостазу [3]. Тож, апелін є ендогенним лігандом трансмембранного рецептора APJ,

пов'язаного з G-білком. Апелін і APJ розподіляються в різних тканинах, включаючи дихальну систему та ШКТ. Дослідження показують, що месенджер на РНК апеліну широко експресується в тканинах ШКТ і тісно корелює з функцією ШКТ [3]. Таким чином, система апелін/APJ може здійснювати широкий спектр діяльності в травній системі. Загалом, система апелін/APJ виконує різноманітні функції та регулює роль у фізіології та патології травлення. APJ й апелін також високо експресуються в гіпоталамо-нейрогіпофізарній системі [2].

Незважаючи на те, що патентна активність навколо апелінергічної системи зростає за останні роки, клінічна валідація залишається проблематичною. Однією з ключових проблем, що стоїть за цією проблемою, є складність сигналізації рецептора та його цілісну фізіологічну участь, яка на сьогоднішній день недостатньо вивчена [14].

Апелінергічна система бере участь у ряді фізіологічних і патологічних функцій, включаючи гомеостаз рідини, тривожність і депресію, метаболічні розлади. Доведена роль апеліну/APJ в енергетичному метаболізмі та гомеостазі води — посилюється виділення води [6].

Все більше доказів свідчить про те, що система апелін/APJ тісно пов'язана з розвитком респіраторних захворювань. Тому визначення ролі системи апелін/APJ при респіраторних захворюваннях, зокрема ХОЗЛ є актуальним.

Апелін має велику різноманітність ізоформ, але найактивнішими вважаються апелін-12 та 13. Спочатку апелін вивчався як пептид, що впливає на

роботу ШКТ, але згодом почав активно вивчатися у пацієнтів з різною соматичною патологією, в тому числі й при легеневій. Згодом були виявлені антиоксидантні властивості апеліну — зниження продукції активних форм кисню, запобігання зниження та збільшення активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Також було показано, що апелін здатний впливати на процеси клітинної проліферації та запалення. На моделі *in vitro* було показано стимулювання клітинної проліферації апеліном-13 [4], а гальмування синтезу апеліну призводило до різкого зниження ангиогенезу. Іншими дослідниками виявлена здатність апеліну-13 впливати на гастроінтестинальний транзит, а також стимулювати клітинну проліферацію в ШКТ, регулювати апетит [6].

Особливу актуальність вивчення апеліну як у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, так і з її коморбідністю з ХОЗЛ набуває у зв'язку з тим, що апелін є важливим регулятором роботи гладкої мускулатури травного тракту, що впливає на процеси репарації слизової оболонки ШКТ. В останній час важливість вивчення апеліну у пацієнтів з ГЕРХ обумовлена доведенистю взаємозв'язку апеліну та оксиду азоту, а також анти- та прооксидантів, які відіграють ключову роль у патогенезі ГЕРХ й ХОЗЛ [3, 8]. На сьогоднішній день питання ролі апеліну в патогенезі ГЕРХ й ХОЗЛ не є вивченими як при коморбідному перебігу ГЕРХ та ХОЗЛ, так і при ізольованій ГЕРХ [10].

Незважаючи на відкриття нових етіологічних та патогенетичних механізмів ГЕРХ й ХОЗЛ ці захворювання залишаються мультифакторними. При цьому істотну роль у патогенезі ГЕРХ відіграють порушеннями функцій, насамперед секреторної та моторної, в основі яких лежать регуляторні розлади, що впливають на роботу нервово-рецепторного апарату шлунка із системою нейротрансмітерів та біологічно активних речовин. І нейромедіатори, такі як норадреналін, відіграють у цьому процесі складну роль: внаслідок тривалої циркуляції в кровоносному руслі, вони надають як прямий вплив на чутливі рецептори ШКТ, так й формують довготривалий стресовий стан. Нині вивчається питання щодо впливу нейромедіаторів на розвиток і перебіг різних захворювань, але у доступній фаховій літературі не було знайдено достовірних даних щодо патогенетичної ролі норадреналіну при коморбідному стані ГЕРХ й ХОЗЛ [10].

Відомо, що нейромедіатори є месенджерами в хімічних синапсах між нейронами, клітинами або рецепторами, включаючи катехоламіни, зокрема норадреналін, які відіграють важливу роль як у фізіології людини, так і в патології. Переконливі докази вказують на те, що нейромедіатори відіграють важливу фізіологічну роль при роботі ШКТ та дихальної системи. Вони діють як ліганди в поєднанні з центральними або периферичними рецепторами і передають сигнали через хімічні синапси, які беруть участь у регуляції фізіологічних і патологічних процесів органів дихання та травного тракту [10-11]. Наприклад, нейромедіатори регулюють

кровообіг і впливають на рух кишечника, всмоктування поживних речовин, вроджену імунну систему ШКТ та мікробіом.

Враховуючи нечисленність наукових праць з вивчення нейротрансмітерів симпатичної нервової системи при ГЕРХ й ХОЗЛ, доцільно розглянути роль норадреналіну в процесах патогенезу коморбідної патології з встановленням взаємозв'язків з клініко-лабораторними показниками з метою визначення провідних діагностичних й прогностичних критеріїв.

Інтерес до вивчення нейротрансмітерів обумовлений тим, що вони беруть участь у більшості фізіологічних та патофізіологічних функцій організму: в адаптаційних реакціях, в тому числі при стресі та депресії; у формуванні імунної, антиоксидантної резистентності організму.

Тому подальше вивчення ролі апелінової системи та ролі норадреналіну в розвитку ГЕРХ й ХОЗЛ допоможе знайти нові підходи до ефективної профілактики виникнення коморбідного перебігу та лікування цих захворювань.

Оскільки встановленим є той факт, що етіологія коморбідного перебігу ГЕРХ та ХОЗЛ досі є неоднозначною й з кожним роком відкриваються нові можливі механізми патогенезу, то в даний час фахівцями проводиться пошук причин розвитку ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ та виникнення рецидивів, досліджуються фактори зовнішнього середовища, а також інші можливі активатори патогенезу. Результати досліджень останніх десятиліть дозволили припустити вплив мелатоніну та біологічних ритмів організму на розвиток та прогресування захворювання. Мелатонін забезпечує адаптацію ендогенних біоритмів до умов навколишнього середовища, що постійно змінюється і він є імунорегулятором та антиоксидантом. Мелатоніну приписується можлива роль регуляції функції ШКТ: його високі концентрації блокують апоптоз і нейтралізують активні форми кисню [5]. На сьогоднішній день існує безліч доказів підвищеного ризику розвитку ГЕРХ у людей з обмеженням сну внаслідок роботи в нічну зміну, навчання або способ життя, особливо в молодому віці [1]. Визначення фахівцями рівню мелатоніну при різних соматичних захворюваннях призвело до прогресу у розумінні молекулярних процесів його синтетичної та секреторної здатності та механізмів дії гормону на периферичному рівні [13]. Існують однозначні докази того, що мелатонін функціонує через рецептори як мембранні, так і ядерні, а також нейтралізує вільні радикали — цей процес не вимагає участі рецепторів. Існують дані, що свідчать про важливу роль цього гормону у розвитку багатьох захворювань, зокрема фахівцями показано, що мелатонін запобігає пошкодженню легенів, регулюючи апелін-13 для покращення мітохондріальної дисфункції [15].

Ще одним з напрямків наукових досліджень, що активно вивчаються при визначенні патогенетичних аспектів соматичних захворювань є встановлення ролі СРБ та сіромукоїдів, як маркерів синдрому

системної запальної реакції. Вивчення ролі запалення в розвитку ГЕРХ й ХОЗЛ призвело до нового погляду на механізми ураження органів-мішеней при ізольованому перебігу цих захворювань. Факторами, що поєднують різні патологічні процеси, стали підвищення в сироватці крові пацієнтів рівнів маркерів системного запалення — СРБ, сіромукоїдів, цитокінів, молекул адгезії. Подальше вивчення ролі запалення в патогенезі ГЕРХ й ХОЗЛ показало, що дисфункція ендотелію ініціюють продукцію широкого спектра цитокінів, міграцію та накопичення клітин запалення, що є однією з ланок патогенезу ГЕРХ й ХОЗЛ. Динаміка рівнів СРБ та сіромукоїдів при коморбідному перебігу ГЕРХ й ХОЗЛ нині є предметом активного вивчення. У великому мета-

аналізі було продемонстровано, що високі рівні СРБ достовірно пов'язані з розвитком несприятливих результатів [9-10]. Таким чином, СРБ й сіромукоїди вважаються найбільш вивченими і широко використовуються у клінічній практиці біомаркерів. Проте їх оптимальні порогові значення для встановлення ризику розвитку й прогнозування коморбідного перебігу ГЕРХ й ХОЗЛ зараз не встановлено [3,7].

Аналіз літератури дає підставу оцінити можливу роль норадреналіну, апеліну та медіаторів запалення в якості біомаркерів коморбідного стану ГЕРХ й ХОЗЛ. Проте це питання вимагає подальшого вивчення, що надалі може стати основою для розробки нових стратегій діагностики та терапії ГЕРХ й ХОЗЛ.

Список використаної літератури

1. Bubenik G., Pang S. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin-melatonin feedback. *Jour. Pineal Res.* 1994;16:91-99.
2. Carpenne C., Dray C., Attane C., Valet P., Portillo M.P., Churrua I., Milagro F.I. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J Physiol Biochem.* 2007;63(4):359-73. PMID: 18457011.
3. Coskunpinar E., Aynaci E., Melekoglu A., Yildiz P. Variants of apelin gene and COPD *European Respiratory Journal.* 2016; 48:1206; DOI: 10.1183/13993003.
4. Hamada J., Kimura J., Ishida J. Evaluation of novel cyclic analogues of apelin. *Inern. J. Of molecular med.* 2008; 22: 547-552.
5. Huether G. Melatonin Synthesis in the Gastrointestinal Tract and the Impact of Nutritional Factors on Circulating Melatonin. *Ann. NYAcad. Sci.* 1994; 31(719):146-158.
6. Kleinz M.J., Davenport A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther.* 2005;107(2):198-211. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.04.001. PMID: 15907343.
7. Oparin A., Vnukova A. The role of endothelial dysfunction in the mechanism of gastroesophageal reflux disease development in patients with ischemic heart disease. *Acta Clinica Croatica.* 2017;56(4):635-639. doi: 10.20471/acc.2017.56.04.08.
8. Oparin A.A., Oparin A.G., Kudriavtsev A.A., Pavlov S.B. Peculiarities of the realization of psychosomatic disorders in patients with gastroesophageal reflux disease with concomitant diabetes mellitus type 2 in young people. *New Armenian Medical Journal.* 2019;13(3):82-88.
9. Oparin A.A., Balaklytska I.O., Morozova O.G. Mechanisms of insomnia formation with gastroesophageal reflux disease, taking into account the psychosomatic status in young people. *Wiad Lek* 2020; 73(7), 1365-1369. doi: 10.36740/WLek.202007111.
10. Oparin A.A., Beziazychna N.V. Implementation mechanisms of psychosomatic disorders in gastroesophageal reflux disease with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Medica Jadertina* 2016; 46(3-4): 125-126. Hrčak ID: 167277. ISSN 1848-817X.
11. Oparin A.G., Semenova N.V., Oparina T.M. Features of the quality of life in patients with a non-erosive form of gastroesophageal reflux disease with concomitant chronic obstructive pulmonary disease in young people. *East European Journal of Internal and Family Medicine* 2021; 2(16): 99-102. (In Ukrainian). doi: 10.15407/internaime2021.02.099.
12. Paine Nicola J. Association of depressive and anxiety symptoms with 24-hour urinary catecholamine's in individuals with untreated high blood pressure. *Psychosomatic medicine.* 2015;77(2):136-144.
13. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 2124-2145.
14. Trân, K.; Van Den Hauwe, R.; Sainsily, X.; Couvineau, P.; Côté, J.; Simard, L.; Echevarria, M.; Murza, A.; Serre, A.; Thérout, L.; Saibi, S.; Haroune, J.-M.; Lesur, O.; Auger-Messier, M.; Spino, C.; Bouvier, M.; Sarret, P.; Ballet, S.; Marsault, E. Constraining the Side Chain of C-Terminal Amino Acids in Apelin-13 Greatly Increases Affinity, Modulates Signaling, and Improves the Pharmacokinetic Profile. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2021; 64 (9): 5345-5364.
15. Xu S. Melatonin prevents abnormal mitochondrial dynamics resulting from the neurotoxicity of cadmium by blocking calcium-dependent translocation of Drp1 to the mitochondria. *J. Pineal Res.* 2016; 60: 291-302.

Роль ендогенних ліганд та біогенних амінів в розвитку коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та хронічного обструктивного запалення легень

Проф. О.А. Опарін, доц. А.В. Благовещенська, доц. Л.О. Хоменко, ас. Н.В. Семенова, доц. А.Є. Новохатня, доц. Т.М. Опаріна, ас. І.П. Кореновський
Харківський національний медичний університет

У роботі проведений аналіз ролі ендогенних ліганд та біогенних амінів в розвитку коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та хронічного обструктивного запалення легень. Показано, що вивчення ролі запалення в розвитку ГЕРХ й ХОЗЛ призвело до нового погляду на механізми ураження органів-мішеней при ізольованому перебігу цих захворювань. Це дає змогу підійти з нових позицій, як до формування схем терапії та і її розробці профілактичних заходів.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічне обструктивне запалення легень, патогенез, апелін, норадреналін.

The role of endogenous ligands and biogenic amines in the development of the comorbid course of gastroesophageal reflux disease and chronic obstructive pulmonary inflammation

Prof. O.A. Oparin, PHD. A.V. Blagoveshchenska, PHD. L.O. Khomenko, as. N.V. Semenova, PHD A.E. Novokhatnia, PHD. T.M. Oparina, as. I.P. Korenovsky
Kharkiv National Medical University

The paper analyzes the role of endogenous ligands and biogenic amines in the development of the comorbid course of gastroesophageal reflux disease and chronic obstructive pulmonary inflammation. It is shown that the study of the role of inflammation in the development of GERD and COPD led to a new perspective on the mechanisms of damage to target organs in the isolated course of these diseases. This makes it possible to approach from new positions, both the formation of therapy schemes and the development of preventive measures.

Key words: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary inflammation, pathogenesis, apelin, norepinephrine.

Контактна інформація: Опарін Олексій Анатолійович —
доктор медичних наук, професор, Президент Української Академії Історії Медицини
Тел.: +38 057 706 46 17, +38 057 725 06 20
Email: oa.oparin@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 06.06.2024 р.