

© Новоселецький В.О., Станіславчук М.А.

УДК:616.72-002:616-092:575.113:577.17

**Новоселецький В.О., Станіславчук М.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЛЕПТИН - РОЛЬ У ЗАПАЛЕННІ, МЕТАБОЛІЗМІ ТА ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОАРТРОЗУ

**Резюме.** В статті наведені сучасні дані щодо провідної ролі лептину в розвитку запального процесу і патофізіології остеоартрозу. Зроблено акцент на необхідності розуміння механізмів розвитку остеоартрозу, як основи для впровадження персоналізованого підходу до лікування.

**Ключові слова:** лептин, остеоартроз, ген *LEP*, рецептор *LEPR*.

До моменту відкриття лептину у 1994 р. біла жирова клітковина розглядалась лише як тканина, основною функцією якої є збереження енергії. За останні десятиліття її роль була переоцінена і наразі, білий жир - це метаболічно активне джерело біоактивних пептидів, під загальною назвою - адипокіни [13]. Крім жирової клітковини ці сполуки були виділені з трофобластів плаценти, клітин амніону, хрящової та кісткової тканини і наразі проводиться активне вивчення їх ролі в розвитку запалення та участі в імунитеті [24].

Метою нашої роботи є аналіз та узагальнення сучасної наукової інформації про роль адипокінів, а саме, лептину, в розвитку аутоімунних процесів в цілому, та при остеоартрозі (ОА), зокрема.

Лептин в основному продукується адипоцитами, і в фізіологічних умовах його рівень в сироватці крові тісно корелює з масою білої жирової клітковини і розглядається, як прозапальний адипокін у хворих з надмірною вагою та ожирінням [26]. Лептин - це неглікозильований білок, масою 16кДа, що кодується геном *LEP* і здійснює свою дію, зв'язуючись з рецептором *LEPR*, що належить до суперсімейства цитокінових рецепторів класу I [25]. Існує декілька ізоформ рецептору: розчинна ізоформа, ізоформи з короткими цитоплазматичними доменами та довга ізоформа, яка зустрічається майже у всіх тканинах і є практично єдиною ізоформою здатною передавати сигнал лептину [25]. Подібно до інших цитокінових рецепторів класу I, довга форма *LEPR* передає через Янус-кіназу позаклітинні сигнали, активізуючи при цьому сигнальний шлях активації та регуляції експресії гену *LEP* [14]. Більшість типів імунних клітин експресують на своїй поверхні *LEPR*, що й забезпечує участь лептину в імунних реакціях [31].

На даний час, лептин розглядається як ключова ланка між нейроендокринною та імунною системою [8]. Лептин діє на рівні головного мозку, як регулюючий фактор енергетичного гомеостазу, що викликає зниження потреби у харчуванні та підвищення витрат енергії шляхом індукції анорексигенних факторів та пригнічення орексигенних факторів [32]. Його власний синтез регулюється переважно харчуванням та пов'язаними з ним гормонами, і крім того, залежить від енергетичного статусу, статевих гормонів (синтез гормону пригнічує тестостерон та підвищує естроген та прогес-

терон), широкого спектру медіаторів запалення [17]. Прозапальні цитокіни підвищують синтез лептину при гострому інфекційному процесі та сепсисі [3]. Таким чином, лептин регулюється широким спектром фізіологічних та патологічних процесів включаючи, судинну функцію, функцію клітинного розмноження, запалення та імунитет [9].

Крім метаболічно активної речовини, лептин на сьогоднішній день розглядається як ключовий розчинний фактор, що бере участь у патогенезі ревматичних захворювань [42]. Ожиріння, як патологія, що призвела до відкриття адипокінів, є визнаним фактором розвитку ОА [42]. Було продемонстровано, що ожиріння призводить до зростання поширеності ОА, особливо крупних суглобів, які несуть основне навантаження вагою, зокрема, таких як колінні суглоби [42]. Проте, той факт, що при ожирінні підвищений ризик ОА і дрібних суглобів [42], виявляє роль лептину як можливого фактора прогресування цієї патології. За останні роки проведено ряд досліджень, котрі демонструють причетність імунної системи до патофізіології ОА [20, 33]. Незважаючи на те, що взаємодія між хрящем та імунними клітинами залишається до кінця нез'ясованою, передбачається залученість імунної відповіді, як вродженої так і набутої, до цього процесу. Дійсно, в тканині синовії при ОА були знайдені CD4+T-клітини у такій самій концентрації, як при ревматоїдному артриті (РА), крім того, кількість Т-хелперів 1 типу (TH1), переважала рівень TH2 клітин, майже у 5 разів [20]. В цьому контексті прозапальні функції лептину розглядаються, як потужний стимулятор імунних реакцій. Так, активація імунної відповіді є комплексним механізмом, що може бути залучений до ініціювання та прогресування запальних процесів. Деякі адипокіни можуть посилювати вищезгадане запалення, і в цьому ракурсі, модуляція вродженого імунітету лептином є встановленим фактом. Лептин може впливати на різні імунні клітини, зокрема, сприяє активації моноцитів (макрофагів) і природних кілерів (ПК), що сприяє хемотаксису нейтрофілів, дегрануляції базофілів, тощо [39].

Вперше причетність лептину до активації ПК було встановлено у *LEPR* дефіцитних мишей з ожирінням, які демонстрували порушення їх активності [39]. Також, було встановлено, що ПК експресують довгу

форму LEPR [39]. Більше того, рівень LEPR був підвищеним у ПК клітинах в експериментальній моделі щурів з індукованим у них ожирінням, і введення лептину призвело до підвищення активності ПК [28]. У кістковому мозку LEPR-дефіцитних мишей популяція ПК клітин була зниженою за рахунок збільшення швидкості апоптозу і введення рекомбінантної форми лептину підвищувало виживаність незрілих ПК у дикого типу мишей [28].

Незважаючи на описані вище дані, існують суперечливі дані щодо лікувального ефекту введення лептину *in vitro*. З одного боку, короткотермінове введення лептину до ПК клітин людини призводило до підвищення секреції інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) і цитотоксичності [44]. З іншого - довготермінове лікування лептином призводило до порушення функції ПК і зниження їх проліферації [44]. Стан тривалої підвищеної концентрації лептину спостерігається при ожирінні. Інкубація ПК-92 клітинної лінії з рекомбінантним лептином високої концентрації (такої ж як при ожирінні) активувала метаболізм ПК-92 через 24 год., однак метаболічна активність знижувалась через 96 год. [27]. Розвиток лептинорезистентності при ожирінні широко визнається науковцями і є механізмом, що пояснює відсутність чутливості до лептину при довготривалій експозиції. Відповідно, показано, що люди з ожирінням мають відносно нижчий рівень і функціонування ПК-клітин, відносно осіб з нормальною вагою [44]. Після втрати ваги рівень лептину плазми зменшувався і продукція IFN- $\gamma$  ПК клітинами збільшувалась [44].

Незважаючи на те, що відсутність LEPR призводить до зменшення імунної функції ПК-клітин, вони зберігають та активізують свої ефекторні механізми за присутності лептину, тому ця регуляція потребує подальшого вивчення *in vivo* для усунення розходжень в призначенні лептину.

Ці дані показують, що лептин необхідний для нормальної імунної функції ПК-клітин. Основними властивостями лептину в цьому контексті є здатність до збільшення імунної активності та клітинної проліферації і зниження апоптотичного рівня ПК-клітин.

Лептин і клітини крові. Лептин був виявлений також в поліморфноядерних нейтрофілах [7] і варто зазначити, що ці клітини експресують лише коротку форму LEPR. У короткій формі LEPR відсутня більша частина внутрішньоклітинних доменів і її функціональна активність не є повністю зрозумілою. Однак, передбачається можливість короткої форми сигналізувати через мітоген-активну протеїнкіназу, на відміну від використання Янус-кінази довгою формою LEPR [4]. Лептин виступає стимулятором медіаторів нейтрофілів за рахунок активації хемотаксису та оксидативних функцій [6]. У той самий час він може гальмувати хемотаксис нейтрофілів до класичних нейтрофільних хемоатрактантів, за посередництвом вищезгаданих мітоген-активних протеїнкінази та янус-кінази [30]. Лептин, та-

кож є "фактором виживання", що затримує апоптоз зрілих нейтрофілів *in vitro* [37]. Відповідно, рекомбінантний лептин в ізольованих нейтрофілах від здорових дітей, демонструє анти-апоптотичні ефекти *in vitro*, через нуклеотидний фактор капа (NF-Kb) та мітоген-активні протеїнкінази типу 1 та 2 [22,37]. Не дивлячись на те, що висока концентрація лептину індукує зміни у протеомах нейтрофілів, вона не впливає на їх хемотаксис. Також, було показано, що популяція нейтрофілів була підвищена у експериментальній групі щурів з високим вмістом жирів у дієті, порівняно з контрольною групою, і нейтрофіли у осіб з ожирінням демонстрували підвищене вивільнення супероксидів і хемотаксичну міграцію [5].

Еозинофіли також експресують довгу та коротку форми LEPR на своїй поверхні. Введення рекомбінантного лептину *in vitro*, затримує апоптоз еозинофілів, покращуючи їх виживання, як і нейтрофілів [11]. Більше того, лептин здатний посилювати хемотаксичну міграцію еозинофілів, експресію на клітинній поверхні молекул адгезії та продукцію хемокінів та прозапальних цитокінів [43]. Подібні функції експресії LEPR спостерігаються і щодо базофілів [43].

Підсумовуючи вплив лептину на гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли), лептин виглядає як потенційний активатор цих клітин, за рахунок позитивного впливу на хемотаксис, виділення цитокінів та здатність до пролонгації життєвого циклу.

Обидві форми LEPR (довга та коротка ізоформи) експресуються на макрофагах [40]. Лептин сприяє активації і проліферації циркулюючих моноцитів, індукує виробництво прозапальних цитокінів моноцитами (інтерлейкін-1 (IL-1)) та інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини (TNF), тощо), посилює явища оксидативного стресу та зрештою, може посилювати хемотаксичну відповідь на подразник [10,34]. Незважаючи на потенційні хемоатрактивні властивості лептину виявлені *in vitro*, суттєвої різниці між макрофагами мишей з експериментальним ожирінням та макрофагами мишей дикого виду, виявлено не було [18], що можна пояснити компенсаторними ефектами інших цитокінів (IL-1, TNF), які підвищені у особин з ожирінням та відсутні *in vitro*.

Окрім активації ключових прозапальних цитокінів, що залучені до патогенезу ревматичних захворювань, таких як IL-1 $\beta$ , TNF, лептин підвищує секрецію резистину мононуклеарами [42]. Тол-подібні рецептори (TLRs), функціонуючи на зовнішній мембрані моноцитів, опосередковують вроджені імунні реакції, які контролюють катаболізм хряща у відповідь на запалення [16, 21]. Відповідно, під впливом лептину моноцити людини демонструють підвищену експресію TLR2 на своїй клітинній поверхні [16].

Лептин і ОА. Роль лептину у патофізіології ОА є безсумнівною [35]. Достеменно доведено, що концентрація лептину в сироватці крові корелює зі ступенем

ожиріння, при цьому діючи синергічно з IL-1 зумовлює підвищення продукції оксиду азоту та стимулює продукцію матриксних металопротеїназ (ММП-3, ММП-9, ММП-13), що мають агресивний та деструктивний вплив на хрящ [35, 36].

Встановлено, що концентрація лептину в синовіальній рідині хворих ОА значно вища порівняно з групою контролю, що може бути наслідком підвищеної проникності судин у зміненому внаслідок запального процесу суглобі. Крім того, доведено, що концентрація лептину тісно корелювала з радіографічною тяжкістю ОА, що може слугувати ефективним маркером ОА [23].

Дослідження концентрації лептину у різних видах тканин дозволило з'ясувати, що вона є різною у таких тканинах ураженого суглобу, як хрящ, остефіти, синовіальна мембрана тощо, і саме тканини остефітів демонстрували найвищу концентрацію лептину, що дозволило стверджувати, що саме вони є джерелом продукції лептину та тригерним фактором в каскаді запальних реакцій [38].

Крім того, лептин був значно експресований у волокнистій мезенхімальній тканині верхньої зони остефітів, де послідовний процес диференціювання плюрипотентних клітин може призвести до формування нових хрящових відростків, які зрештою піддаються осифікації [1].

Незважаючи на вищенаведені переконливі дані, щодо прозапального характеру лептину, наразі широко дискутується і його можлива протекторна роль, адже, введення ендogenous лептину в експериментальному дослідженні на щурах, підвищує продукцію інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), трансформуючого фактора росту-β (ТФР-β) хондроцитами колінного суглобу, демонструючи тим самим, що високі рівні лептину можуть здійснювати протекцію хряща [12].

Стимулюючий ефект лептину на хрящовий анаболізм підтверджений також нещодавніми дослідженнями, які показують, що лептин сприяє зростанню кісткової маси, впливаючи безпосередньо на остеобласти і розглядається його роль, як нового гормонального регулятора кісткового росту [41].

### Список посилань

- Aigner, T., Dietz, U., Stollss, H., & von der Mark, K. (1995). Differential expression of collagen types I, II, III, and X in human osteophytes. *Lab Invest*, 73, 236-243.
- Bakker, A.C., van de Loo, FAJ., van Beuningen, H.M., Sime, P., van Lent, P.L., van der Kraan, P.M. ... van den Berg, W.B. (2001). Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent chondroosteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage*, 9, 128-136.
- Behnes, M., Brueckmann, M., Lang, S., Putensen, C., Saur, J., Borggreffe, M., & Hoffmann, U. (2012). Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infect. Dis.*, 12, 217.
- Bjorbaek, C., Uotani, S., da Silva, B., & Flier, J.S. (1997). Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J. Biol. Chem.*, 272, 32686-32695.
- Brotfain, E., Brotfain, E., Hadad, N., Shapira, Y., Avinoah, E., Zlotnik, A., ... Levy, R. (2015). Neutrophil functions in morbidly obese subjects. *Clin. Exp. Immunol.*, 181, 156-163.
- Caldefie-Chezet, F., Poulin, A., & Vasson, M.P. (2003). Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic. Res.*, 37, 809-814.
- Caldefie-Chezet, F., Poulin, A., Tridon, A., Sion, B., & Vasson, M.P. (2001). Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J. Leukoc. Biol.*, 69, 414-418.
- Carlton, E.D., Demas, G.E., & French, S.S. (2012). Leptin, a neuroendocrine mediator of immune responses, inflammation, and sickness behaviors.

Подібна анаболічна відповідь остеобластів та хондроцитів на лептин є прогнозованою, адже обидва типи клітин походять від єдиного мезенхімального прекурсора і можуть мати спільні механізми відповідальні за розвиток позаклітинного матриксу [29].

Високі рівні ІФР-1 та ТФР-β, що виявлені в синовіальній рідині хворих з ОА, підвищений їх синтез остеоартрозним людським хрящем, що підтверджено на експериментальних моделях вказують на можливі репаративні процеси в хрящі при ОА [15].

Однак, крім захисної функції вони можуть бути тригерами дегенеративних змін сполучної тканини. Надмірний та тривалий вплив ТФР-β призводить до розвитку ОА змін у експериментальній моделі щурів [19].

Зокрема, літературні дані вказують на участь факторів росту у формуванні остефітів при ОА, що є патогномонічною рисою цієї патології. ТФР-β та ІФР-1 були виявлені безпосередньо в остефітах, а повторні введення чи надмірна експресія ТФР-β у мишей з ОА колінних суглобів, призводила до прогресування остефітозу [2].

Завдяки такому подвійному ефекту факторів росту на хрящ досить цікавим є ідентифікація агентів, котрі можуть модулювати їх продукцію, і, оскільки, лептин сприяє експресії ІФР-1 та ТФР-β на рівні мРНК та білка, він може бути їх основним регулятором та відігравати ключову позицію в патогенезі ОА.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Двадцять років досліджень з моменту виявлення лептину, свідчать про провідну роль жирової тканини в регулюванні метаболічної та імунної функції. Наразі з'ясовано, що адипокіни і, зокрема, лептин, впливають на запальні та імунні реакції цілого ряду захворювань, в тому числі і ОА.

Подальші дослідження необхідні для з'ясування механізмів, за допомогою яких лептин виявляє імунomodуючу дію на всі клітини імунної системи. Подальше розуміння ролі лептину в механізмах регуляції імунітету, участі в патогенезі запальних захворювань, матимуть позитивний вплив на створення нових лікарських засобів та досягнення бажаного успіху в лікуванні.

- Horm. Behav.*, 62, 272-279.
9. Conde, J., Scotece, M., Abella, V., López, V., Pino, J., Gilmez-Reino, J.J., & Gualillo, O. (2014). An update on leptin as immunomodulator. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 10, 1165-1170.
  10. Conde, J., Scotece, M., Gilmez, R., Gilmez-Reino, J.J., Lago, F., & Gualillo, O. (2010). At the crossroad between immunity and metabolism: focus on leptin. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 6, 801-808.
  11. Conus, S., Bruno, A., & Simon, H.-U. (2005). Leptin is an eosinophil survival factor. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116, 1228-1234.
  12. Dumond, H., Presle, N., Terlain, B., Mainard, D., Loeuille, D., Netter, P., & Pottier, P. (2003). Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 48(11), 3118-3129.
  13. Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 115, 911-919.
  14. Fröhbeck, G. (2006). Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem. J.*, 393, 7-20.
  15. Glansbeek, G.L., van Beuningen, H.M., Vitters, E.L., van der Kraan, P.M., & van den Berg, W.B. (1998). Stimulation of articular cartilage repair in established arthritis by local administration of transforming growth factor-beta into murine knee joints. *Lab Invest.*, 78, 133-42.
  16. Gilmez, R., Villalvilla, A., Largo, R., Gualillo, O., & Herrero-Beaumont, G. (2015). TLR4 signalling in osteoarthritis - finding targets for candidate DMOADs. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 11, 159-170.
  17. Gualillo, O., Eiras, S., Lago, F., Dieguez, C., & Casanueva, F.F. (2000). Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci.*, 67, 2433-2441.
  18. Gutierrez, D.A., & Hasty, A.H. (2012). Haematopoietic leptin receptor deficiency does not affect macrophage accumulation in adipose tissue or systemic insulin sensitivity. *J. Endocrinol.*, 212, 343-351.
  19. Hulth, A., Johnell, O., Miyazono, K., Lindberg, L., Heinegard, D., & Heldin, C.H. (1996). Effect of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB on articular cartilage in rats. *J. Orthop. Res.*, 14, 547-553.
  20. Ishii, H., Tanaka, H., Katoh, K., Nakamura, H., Nagashima, M., & Yoshino, S. (2002). Characterization of infiltrating T cells and Th1/Th2-type cytokines in the synovium of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 10, 277-281.
  21. Jitprasertwong, P., Jaedicke, K.M., Nile, C.J., Preshaw, P.M., & Taylor, J.J. (2014). Leptin enhances the secretion of interleukin (IL)-18, but not IL-1 $\beta$ , from human monocytes via activation of caspase-1. *Cytokine*, 65, 222-230.
  22. Kamp, V.M., Langereis, J.D., van Aalst, C.W., van der Linden, J.A., Ulfman, L.H., & Koenderman, L. (2013). Physiological concentrations of leptin do not affect human neutrophils. *PLoS ONE*, 8(9). Взято з <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066032>
  23. Ku, J.H., Lee, C.K., Joo, B.S., An, B.M., Choi, S.H., Wang, T.H., & Cho, H.L. (2009). Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.*, 28(12), 1431-1435.
  24. Lago, F., Dieguez, C., Gilmez-Reino, J., & Gualillo, O. (2007). Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 3, 716-724.
  25. Lago, F., Dieguez, C., Gilmez-Reino, J., & Gualillo, O. (2007). The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 18, 313-325.
  26. Lago, F., Gilmez, R., Gilmez-Reino, J.J., Dieguez, C. & Gualillo, O. (2009). Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem. Sci.*, 34, 500-510.
  27. Lamas, B., Goncalves-Mendes, N., Nachat-Kappes, R., Rossary, A., Caldefie-Chezet, F., Vasson, M.P., & Farges, M.C. (2013). Leptin modulates dose-dependently the metabolic and cytolytic activities of NK-92 cells. *J. Cell. Physiol.*, 228, 1202-1209.
  28. Lo, K.C.C., Lam, Q.L.K., Yang, M., Ko, K.-H., Sun, L., Ma, R., ... Lu, L. (2009). Leptin signaling protects NK cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. *Cell. Mol. Immunol.*, 6, 353-360.
  29. Maor, G., Rochwerger, M., Segev, Y., & Phillip, M. (2002). Leptin acts as growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J. Bone Miner. Res.*, 17, 1034-1043.
  30. Montecucco, F., Bianchi, G., Gnerre, P., Bertolotto, M., Dallegri, F., & Ottonello, L. (2006). Induction of neutrophil chemotaxis by leptin: crucial role for p38 and Src kinases. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1069, 463-471.
  31. Procaccini, C., Jirillo, E., & Matarese, G. (2012). Leptin as an immunomodulator. *Mol. Aspects Med.*, 33, 35-45.
  32. Rosenbaum, M., & Leibel, R.L. (2014). 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *J. Endocrinol.*, 223, 83-96.
  33. Sakkas, L.I., Scanzello, C., Johanson, N., Burkholder, J., Mitra, A., Salgame, P., ... Platsoucas, C.D. (1998). T cells and T-cell cytokine transcripts in the synovial membrane in patients with osteoarthritis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 5, 430-437.
  34. Santos-Alvarez, J., Goberna, R. & Sanchez-Margalet, V. (1999). Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell. Immunol.*, 194, 6-11.
  35. Scotece, M. & Mobasher, A. (2015). Leptin in osteoarthritis: focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life Sci.*, 140, 75-78.
  36. Simopoulou, T., Malizos, K.N., Iliopoulos, D., Stefanou, N., Papatheodorou, L., Ioannou, M., & Tsezou, A. (2007). Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage: effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage*, 15, 872-883.
  37. Sun, Z., Dragon, S., Becker, A. & Gounni, A.S. (2013). Leptin inhibits neutrophil apoptosis in children via ERK/NF- $\kappa$ B-dependent pathways. *PLoS ONE*, 8, e55249. Взято з <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055249>
  38. Terlain, B., Presle, N., Pottier, P., Mainard, D., & Netter, P. (2006). Leptin: A link between obesity and osteoarthritis? *Bull. Acad. Natl. Med.*, 190(7), 1421-1435.
  39. Tian, Z., Sun, R., Wei, H. & Gao, B. (2002). Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 298, 297-302.
  40. Tsiotra, P.C., Pappa, V., Raptis, S.A. & Tsigos, C. (2000). Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications for leptin's actions. *Metabolism*, 49, 1537-1541.
  41. Whitfield, J.F. (2001). Leptin: brains and bones. *Expert Opin Investig Drugs*, 10, 1617-1622.
  42. Wluka, A.E., Lombard, C.B. & Cicuttini, F.M. (2013). Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 9, 225-235.
  43. Wong, C.K., Cheung, P. F.-Y. & Lam, C.W.K. (2007). Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation. *Eur. J. Immunol.*, 37, 2337-2348.
  44. Wrann, C.D., Laue, T., Hübner, L., Kuhlmann, S., Jacobs, R., Goudeva, L., & Nave, H. (2012). Short-term and long-term leptin exposure differentially affect human natural killer cell immune functions. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 302, 108-116.

*Новоселецкий В.О., Станиславчук Н.А.*

**ЛЕПТИН - РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ, МЕТАБОЛИЗМЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРОЗА**

**Резюме.** В статье приведены современные данные о ведущей роли лептина в развитии воспалительного процесса и патофизиологии остеоартроза. Сделано акцент на необходимости понимания механизмов развития остеоартроза, как важного условия для внедрения персонализированного подхода в лечении данной патологии.

**Ключевые слова:** лептин, остеоартроз, ген LEP, рецептор LEPR.

*Novoseletskiy V.O., Stanislavchuk M.A.*

**LEPTIN'S INFLUENCE ON INFLAMMATION, METABOLISM AND PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS**

**Summary.** The article presents a modern data sample on the leading role of leptin in the development of the inflammatory process and the pathophysiology of osteoarthritis. The emphasis has been made on the necessity to understand the mechanisms behind the development of osteoarthritis, as the basis for the implementation of the personalized treatment approach.

**Key words:** leptin, osteoarthritis, LEP gene, LEPR receptor.

*Рецензент - д.мед.н., проф. Андрушко І.І.*

*Стаття надійшла до редакції 18.05.2017*

*Станиславчук Микола Адамович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)570572; mstanislav53@yahoo.com*

*Новоселецький Валерій Олександрович - асистент кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)570572; valerii.novoseletskiy@gmail.com*

© Коноплицький В.С., Лукіянець О.О.

УДК:616.34-009.11-053

*Коноплицький В.С., Лукіянець О.О.*

*Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра дитячої хірургії (вул. Пирогова, 56, Вінниця 21018, Україна)*

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНИХ КОЛОСТАЗІВ У ДІТЕЙ ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ**

**Резюме.** Хронічні порушення товстокишкового транзиту - це клінічний комплекс патологічних змін функцій товстої кишки поліетіологічного та гетерогенного походження, який характеризується сповільненим та утрудненим її випорожненням, збільшенням інтервалів між актами дефекації порівняно з індивідуальною нормою, систематичною або інтермітуючою неповною евакуацією калових мас, яка потребує додаткових зусиль, з виділенням мізерної кількості (менше 35 г на добу) фрагментованого калу твердої консистенції більше 3-х місяців. Велику частину хірургічної патології дитячого віку складають вроджені вади, які обумовлені порушеннями розвитку ембріону або плода до яких відноситься велика група захворювань, що зумовлюють порушення товстокишкового транзиту у дітей. У дітей з ХК спостерігаються значні співдружні порушення в системах імунного захисту та гемостазу, спотворення кислотно-лужного стану. Порушення товстокишкового транзиту у дітей мають свої ускладнення, які впливають на стан здоров'я дитини на місцевому та загальному рівнях.

**Ключові слова:** хронічні закрепки, товстокишковий транзит, колостаз.

Метою представленої роботи є визначення перспективних напрямків наукового пошуку вирішення проблеми порушень товстокишкового транзиту у дітей на основі аналізу сучасних даних та уявлень щодо даної проблеми.

Велику частину хірургічної патології дитячого віку складають вроджені вади, які обумовлені порушеннями розвитку ембріону або плода. При цьому завжди порушується морфологічна будова, яка визначається як структурна дисморфологія. Якщо дисморфологічні зміни виникають в одній тканині, або органі - мова іде про ізольовані вроджені дефекти. Вони виникають найбільш часто і причиною в більшості випадків є взаємодія генетичних та зовнішніх факторів оточуючого середовища, що дозволило виділити їх в групу багатфакторних захворювань. В тих випадках, коли порушення морфогенезу виникають в двох та більше тканинах або органах, мова іде про найбільш складну частину дисморфології, а саме про множинні вади розвитку, які

зумовлені моногенними та хромосомними мутаціями або тератогенним впливом [1]. До множинних вад розвитку відноситься велика група захворювань, які зумовлюють порушення товстокишкового транзиту (ТКТ) у дітей. Для деяких форм порушень ТКТ сучасна молекулярна генетика дозволила локалізувати детермінуючі гени з аналізом продуктів генної транскрипції, які частіше всього представлені мембранними рецепторами, або тканинними факторами росту. Загалом, питання виникнення порушень ТКТ багатогранне та в багатьох випадках не вивчене, як анатомічно так і фізіологічно.

Багатьма авторами порушення ТКТ розглядаються як суто функціональне захворювання, яке належить до порушень моторно-евакуаторної функції товстої кишки ТК [11].

Розподіл хвороб та синдромів на функціональні та органічні, які прийняті в сучасній клінічній медицині, викликають обґрунтовані заперечення патоморфологів, оскільки останні вважають, що на сучасному ультра-