

Лептин: физиологические и патологические аспекты действия

М. А. Коваренко, Л. А. Руюткина, М. С. Петрищева, О. В. Бодавели

Новосибирская государственная медицинская академия

Сравнительно недавно жировую ткань стали рассматривать как эндокринную железу, продуцирующую белковый гормон лептин [8]. К настоящему времени показано, что этот гормон играет не только ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза, но является плеiotропным медиатором в широком диапазоне нейроэндокринных функций [32].

Лептин представляет собой белок молекулярной массой 16 кД, циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. По своей структуре он близок к первому классу цитокинов. Синтез этого гормона контролируется *ob*-геном [17]. Сформулирован постулат: продукт экспрессии гена *ob* лептин является гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Лептин обнаруживает высокую гомологию у разных видов. Так, у человека он на 83 % идентичен гормону крысы. Лептин синтезируется в основном, но не исключительно, белой жировой тканью. Его содержание в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а секреция носит импульсный характер.

Первое сообщение об одиночной рецессивной мутации (*ob/ob*), вызывающей ожирение у мышей, появилось в 1950 году. Позднее были описаны пять других одиночных генетических мута-

ций, ассоциированных с ожирением, характеризующимся повышенным отложением липидов в жировой ткани, чрезмерным потреблением пищи, низкой физической активностью, снижением энергетического обмена и развитием диабета 2 типа.

Мутации *ob* у человека редки. У пациентов с делецией одиночного гуанина в кодоне 133 происходит сдвиг рамки считывания и синтез укороченного лептина, подвергающегося протеосомной деградации. Описаны члены семьи с миссенс мутацией (Цис → Тре) в кодоне 105. Эти пациенты также не способны секретировать лептин. Мутации *ob* у человека вызывают гиперфагию, морбидное ожирение вскоре после рождения, а также гипоталамический гипогонадизм. Однако, у людей с дефицитом лептина, в отличие от *ob/ob* мышей, не выявлены гиперинсулинемия, гипергликемия, гиперкортицизм и гипотермия. У гетерозигот отмечается относительное снижение уровня лептина и увеличение объема жировой ткани на 30 % по сравнению со здоровыми.

Ген *db* кодирует рецепторы для лептина. Множественные сплайс-варианты *Ob-R* мРНК кодируют по крайней мере 6 изоформ рецепторов лептина. Они относятся к семейству цитокиновых рецепторов класса 1, куда входят рецепторы интерлейкина-6, LIF, GCSF и гликопротеина-130. Изоформы рецепторов лептина имеют идентичный внеклеточный лиганд-связывающий домен на N-

концевом фрагменте, но отличаются С-фрагментом. Пять изоформ – Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Rf – имеют трансмембранные домены, но только Ob-Rb (длинная изоформа) содержит внутриклеточный мотив, необходимый для активации JAK (Janus kinase)-STAT (signal transducers and activators of transcription) пути передачи сигналов. Больше всего эффектов лептина реализуется именно через эту изоформу рецептора. У рецептора Ob-Re отсутствует трансмембранный и внутриклеточный домен и он циркулирует как растворимый рецептор [7]. Мутации Ob-R у человека крайне редки. Описаны 3 сестры с G → A заменой в сплайс донорском сайте экзона 16 и с укороченным рецептором лептина без трансмембранного и внутриклеточного доменов. Мутантные рецепторы циркулируют в высокой концентрации и способны связывать лептин. У этих пациентов наблюдается гиперфагия, раннее ожирение и гипоталамический гипогонадизм, также нарушены секреция тиротропина и гормона роста. В отличие от db мутаций у мышей, db мутации у человека не сопровождаются гипергликемией, гиперкортицизмом и гипотермией [45, 159]. В первые годы жизни Ob-R обнаруживаются в высоких концентрациях, непрерывно снижаясь с возрастом. Продемонстрирована обратная корреляция Ob-R с возрастом, стадией пубертата, количеством жировой ткани в организме и концентрацией лептина [31].

Регуляция экспрессии лептина

Уровень лептина сыворотки коррелирует с общим содержанием жира в организме [6]. Размеры адипоцитов являются важными детерминантами синтеза лептина: чем больше адипоциты, тем больше они вырабатывают лептина [8]. Лептин служит индикатором запаса энергии и медиатором баланса энергии [30]. Сывороточная концентрация лептина у человека увеличивается после

нескольких дней обильного питания и снижается в течение нескольких часов после голодания. Так как уровень лептина не повышается после каждого приема пищи, то вряд ли он служит сигналом насыщения в связи с приемом пищи. Регуляция экспрессии лептина питанием очевидно опосредуется инсулином. Экспрессия лептина увеличивается после пика секреции инсулина во время приема пищи и коррелирует с его уровнем. После инфузии инсулина концентрации лептина повышаются в течение нескольких дней, и наоборот, снижение уровня инсулина может способствовать снижению лептинемии. Экспрессия лептина в паравентрикулярных, вентромедиальных и аркуатных ядрах снижает уровень инсулина, уменьшая поступление и увеличивая расход энергии, а в медиальных преоптических ядрах – подавляет синтез инсулина, увеличивая только расход энергии. Глюкокортикоиды непосредственно стимулируют синтез лептина в культуре адипоцитов. Экспрессия лептина повышается в ответ на хроническое повышение концентрации кортизола. У человека пик уровня глюкокортикоидов совпадает с минимальным уровнем лептина в начале светового цикла, а самый низкий уровень глюкокортикоидов связан с пиком уровня лептина ночью. Показана обратная корреляция между пульсирующей секрецией лептина, кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ). Рецепторы к лептину обнаружены в клетках мозгового вещества надпочечников. Это означает, что гормон, участвуя в фосфорилировании и активировании тирозингидроксилазы, стимулирует синтез катехоламинов.

Синтез лептина стимулируется инфекцией, эндотоксинами и цитокинами (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1). Повышение концентрации лептина в результате подъема уровня цитокинов может служить одной из причин анорексии и потери веса при воспали-

тельных заболеваниях [15]. В ряде исследований было показано, что некоторые цитокины, например фактор некроза опухоли – D, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 снижают уровень лептина. Лептин регулирует вес тела частично за счет активации симпатической нервной системы, что ведет к увеличению теплообразования и расхода энергии. Гормон усиливает активность симпатических нервов в бурой жировой ткани, надпочечниках, почках и скелетных мышцах [9]. Установлено, что лептиновый путь регуляции энергетического гомеостаза не зависит от серотонинового пути, который активизируется при приеме таких лекарственных препаратов, как фенфлурамин и дексфенфлурамин [11]. Холодовое воздействие и катехоламины снижают экспрессию лептина, очевидно, путем активации β -адренергических рецепторов. Эффекты катехоламинов на уровень лептина, скорее всего, связаны с прямым действием на ген *ob*, поскольку сайт связывания для соответствующих ядерных транскрипционных факторов присутствует в промоторе *ob*. Курение, которое сопровождается развитием гиперadrenergического состояния, также способствует снижению уровня лептина. В отдельных работах показано снижение экспрессии лептина при активации парасимпатической нервной системы.

Помимо жировой ткани, лептин синтезируется также в плаценте, скелетных мышцах, эпителии молочных желез и слизистой дна желудка. Физиологическая роль лептина слизистой дна желудка пока неизвестна. Лептин из желудка может участвовать в ранних холецистокинин-обусловленных эффектах, активируемых приемом пищи. Холецистокинин или гастрин снижают синтез лептина в дне желудка и увеличивают уровень лептина плазмы, что может использоваться для кратковременной регуляции аппетита. Локальная экспрессия лептина в желудке регулирует насыщаемость. Длинная форма лептиновых

рецепторов (*Ob-Rb*) экспрессируется в эпителии тощей кишки и отвечает на внутривенное введение лептина индукцией STAT3 и 5. Прямая передача сигналов лептина в кишечник может быть связана с регуляцией абсорбции пищи и моторики кишечника. Инфузия глюкозы и липидов увеличивает экспрессию лептина в жировой ткани и индуцирует синтез лептина *de novo* в скелетных мышцах. Инфузия аргинина транзиторно снижает уровень лептина в плазме, указывая на прямое подавляющее влияние аминокислоты. Показано участие лептина в формировании плаценты. Гормон и его рецепторы широко экспрессируются в тканях плода и стимулируют гематопоез и ангиогенез. Лептин также участвует в развитии головного мозга плода. Экспрессия лептина в плаценте стимулируется гипоксией, инсулином и глюкокортикоидами. Лептин, синтезируемый эпителием молочных желез, накапливается в молозиве и потребляется новорожденным [23]. Рецепторы к лептину выявлены в легких, почках, печени, поджелудочной железе, яичниках, скелетных мышцах. Описаны его взаимодействия с гормоном роста, а также влияния на гемопоез и иммунную систему. Показано, что секреция лептина адипоцитами частично регулируется другими гормонами – инсулином, кортизолом, и половыми стероидами, главным образом тестостероном. Вероятно, на синтез лептина оказывают влияние тиреоидные гормоны, хотя некоторыми авторами не выявлены корреляции между гормонами щитовидной железы и лептином у детей.

Таким образом, лептин помимо его очевидной роли в регуляции веса тела, может рассматриваться как эндокринный медиатор с многоплановым действием [32]. Весь спектр влияний, связанных с активацией лептиновых рецепторов, изучен пока недостаточно.

Транспорт лептина и место его действия

Лептин частично связывается белками плазмы. Связанная фракция лептина может достигать 80 % при мутациях рецепторов лептина, циркулирующих в крови в больших количествах. Другой пул лептина связывается с тканью и участвует в поддержании постоянного уровня лептина в плазме. Лептин оказывает влияние на энергетический баланс, в основном действуя на головной мозг. Внутривенные инъекции лептина активируют нейроны в аркуатных вентромедиальных и дорсомедиальных гипоталамических ядрах и в нейрональных циркуитах ствола мозга, участвующих в регуляции поведения приема пищи и баланса энергии. Ob-Rb форма присутствует в этих гипоталамических регионах и ко-локализуется с STAT3 и нейропептидными медиаторами действия лептинов, такими как нейропептид Y (NPY) и про-опиомеланокортин (POMC) [24]. Короткие изоформы лептина экспрессируются в хориодном сплетении, сосудистом эндотелии и периферических тканях – почках, печени, легких и гонадах, где обеспечивают транспорт и/или клиренс.

Лептин поступает в мозг с помощью механизма насыщающего транспорта, возможно с помощью опосредованного рецепторами транцитоза через гематоэнцефалический барьер. Сосуды головного мозга экспрессируют высокие уровни коротких форм рецепторов лептина Ob-Ra и способны связывать лептин. По всей видимости, лептиновые рецепторы, находящиеся в эндотелии капилляров и сосудистых сплетениях головного мозга, обеспечивают транспорт лептина из крови в интерстициальную ткань головного мозга и в спинномозговую жидкость через гематоэнцефалический барьер. После достижения концентрации лептина в сыворотке 25-30 нг/мл дальнейшее ее по-

вышение не сопровождается параллельным увеличением концентрации лептина в ткани мозга и спинномозговой жидкости. Этот феномен может играть определенную роль в развитии резистентности к лептину и ожирения [17].

Лептин активизирует нейроны в ретрохиазмальной области (RCA) и боковом аркуатном ядре (Arc), которые иннервируют симпатические преганглионарные нейроны в грудном отделе спинного мозга и содержат кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) [9]. Показано, что это прямое влияние, которое не модулируется глюкокортикоидами. Лептиновые мишени в аркуатных, дорсомедиальных, вентромедиальных и вентральных преаммилярных ядрах расположены в тесной близости к медиальным возвышениям. С помощью диффузии лептин может достигать нейронов в соседнем вентробазальном гипоталамусе. Гормон может также транспортироваться в головной мозг посредством спинномозговой жидкости. Предполагается, что Ob-Ra, высоко экспрессируемые в хориодном сплетении, могут способствовать транспорту лептинов из крови в ликвор. Концентрация в нем лептина примерно в 100 раз ниже, чем в плазме, следовательно, спинномозговая жидкость не является основным источником лептина для мишеней головного мозга [24].

Лептин распределяется широко в различных тканях, его клиренс осуществляется в основном почками. Гормон фильтруется гломерулами и частично деградирует в эпителии канальцев. Показана сильная корреляция между уровнем лептина сыворотки и мочи, что позволяет использовать определение лептина мочи для косвенной оценки его концентрации в сыворотке. Повышение лептина сыворотки обнаружено у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Вероятно, на уровень лептина у этих больных может влиять снижение скорости клубочковой

фильтрации и активность воспаления. Поскольку лептин оказывает анорексигенный и проатерогенный эффект, не исключена роль гиперлептинемии в развитии кахексии и сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов. Печень может участвовать в синтезе лептинов или в его клиренсе [18]. Имеются указания, что печень скорее синтезирует лептин, уровень которого повышается при циррозе печени.

Действие лептина в головном мозге

Особенности энергетического дисбаланса у *ob/ob* и *db/db* мышей напоминают те, что обнаруживаются в результате нарушений в вентробазальной части гипоталамуса. Чувствительные к лептину нейроны в аркуатном, вентромедиальном и дорсомедиальном гипоталамических ядрах экспрессируют нейропептиды/нейротрансмиттеры, участвующие в центральной регуляции энергетического баланса. Длинная форма лептиновых рецепторов (*Ob-Rb*) коэкспрессируется с нейропептидом Y (*NPY*), *agouti-related peptide* (*AgRP*), проопиомеланокортином (*POMC*), предшественником α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -*MSH*) и кокаин- и амфетамин-регулируемым транскриптом (*CART*) в аркуатном гипоталамическом ядре. *NPY* стимулирует потребление пищи, α -*MSH* (продукт *POMC*) и *CART* снижают потребление пищи, α -*MSH* регулирует потребление пищи посредством меланокортин-4 (*MC-4*) рецепторов в гипоталамусе. *AgRP* противодействует действию α -*MSH* на *MC-4* рецепторы и является стимулятором аппетита. Лептиновые рецепторы и *STAT3* распределены во многих мозговых областях, включая неокортекс, гиппокамп и гипоталамус.

Другими медиаторами действия лептина в головном мозге являются

кортикотропин-рилизинг-гормон, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1, урокортин, бомбезин и серотонин. Стимулирующий эффект *NPY* и *MCH* на прием пищи согласуется с подъемом уровня этих пептидов в гипоталамусе при недостатке лептина, например, при голодании, а снижение их экспрессии происходит в ответ на введение лептина. Наоборот, экспрессия анорексигенных пептидов *POMC* и *CART* снижена во время голодания и повышена в ответ на введение лептина [2]. Эффект лептина на тиротропную ось обеспечивается, по крайней мере, частично, через чувствительные к лептину *NPY* и *POMC* нейроны. Лептин стимулирует секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (*GnRH*), однако, эффект может быть непрямым, т.к. *GnRH* нейроны не экспрессируют лептиновых рецепторов. Лептин активирует *STAT1*, 3 и 5 *in vitro*, при внутривенном введении он активирует только *STAT3*. *STAT3* белок экспрессируется в *NPY* и *POMC* нейронах в аркуатном ядре гипоталамуса, то есть лептин регулирует транскрипцию этих генов, по крайней мере, частично, через путь передачи сигналов *JAK-STAT*. Лептин ингибирует чувствительные к глюкозе нейроны в гипоталамусе, кроме того, влияет на афферентные волокна вагуса, иннервирующие желудок. Механизм этого электрофизиологического действия лептина неизвестен [12].

Снижение уровня лептина во время голодания вызывает увеличение уровня нейропептида Y (*NPY*) и *agouti-related peptide* (*AgRP*) в аркуатном гипоталамическом ядре. *NPY*, *POMC*, *AgRP* и *CART* нейроны непосредственно реагируют на лептин. *NPY* и *AgRP* стимулируют прием пищи, тогда как α -меланоцитстимулирующий гормон, кортикотропин рилизинг-гормон и *CART* являются анорексигенными. Кроме того, лептиновые рецепторы в аркуатном ядре отвечают на низкие уровни лептина снижением активности симпатических

нейронов. Установлен дозозависимый эффект лептина: гиперкортицизм и центральный гипогонадизм корректируются низкими дозами лептина, а для ингибирования потребления пищи и предупреждения прибавки веса необходима концентрация лептина выше нормального пищевого уровня. Терморегуляция нуждается ещё в более высоких уровнях лептина. Следовательно, имеются различные пороги лептина для разных функций, а реакции на физиологические отклонения лептина могут быть опосредованы разными субнаборами нейронов [24, 34].

Таким образом, лептин, оказывая влияние на продукцию нейропептидов с анорексигенным действием и на уровень пептидов, стимулирующих потребление пищи, обеспечивает регуляцию потребления пищи. Отсутствие гормона или рецепторов к нему ведет к неуправляемому потреблению пищи и заканчивается ожирением [16].

Существуют половые различия в интенсивности секреции лептина. Известно, что уровень лептина у женщин выше, чем у мужчин. Возможно, это связано с различным характером распределения жировой ткани, а также стимулирующим действием эстрогенов и прогестерона, с одной стороны, и подавляющим действием андрогенов – с другой [17].

Сообщения о том, изменяется ли уровень лептина в процессе старения, противоречивы. В одних работах показано, что уровень лептина постепенно снижается с возрастом, более отчетливо у женщин, независимо от индекса массы тела и других возрастных эндокринных изменений. Другие авторы считают, что повышение концентраций лептина с возрастом может быть связано с возрастанием индекса массы тела. В то же время, подтверждена роль лептина в развитии инсулинорезистентности как у мужчин, так и у женщин пожилого возраста. Потенциальное влияние снижения калорийности рациона и концентрации

лептина на продолжительность жизни все еще обсуждается.

Состав потребляемой пищи, в том числе содержание в ней макро- и микроэлементов, в частности, цинка, также влияет на уровень лептина [17]. Показано, что концентрацию лептина сыворотки изменяют большие количества α -линоленовой кислоты, содержащейся в рапсовом масле, причем у женщин это влияние выражено значительно больше, чем у мужчин. Концентрация сывороточного лептина выше у детей первых месяцев жизни, вскармливаемых грудным молоком, по сравнению со сверстниками, питающимися молочными смесями. По-видимому, это связано не столько с продукцией гормона адипоцитами ребенка, сколько с лептином, содержащимся в грудном молоке [23]. Грудное вскармливание связано с более низкими концентрациями лептина в пубертатном периоде, независимо от других факторов. Вероятно, раннее искусственное вскармливание может увеличивать риск ожирения у более старших детей.

Имеющиеся сообщения о влиянии физических нагрузок на уровень лептина довольно противоречивы. На концентрацию лептина не влияют краткосрочные физические упражнения (менее 1 часа). Регистрируемое в большинстве сообщений снижение концентрации гормона при более продолжительных физических нагрузках можно отнести за счет циркадианных ритмов. Подавление секреции гормона после критических нагрузок типа марафонов и ультрамарафонов может быть связано с голоданием. Имеются сообщения о том, что длительные занятия спортом (более 12 недель) никакого влияния на уровень лептина не оказывают, другие авторы находят снижение уровня лептина у этих субъектов, возможно, связанное с потерей жировой ткани. Длительные тренировки у больных сахарным диабетом 2 типа ведут к снижению уровня лептина. У

недоношенных новорожденных ежедневная гимнастика приводит к существенному повышению уровня лептина, который коррелирует с большей прибавкой веса.

Основные эффекты лептина

По современным представлениям основные эффекты лептина сводятся к следующим: регуляция энергетического гомеостаза воздействием на пищевое поведение и липидный обмен (повышение скорости липолиза и уменьшение содержания триглицеридов в белой жировой ткани, усиление термогенеза, снижение содержания триглицеридов в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе без повышения НЭЖК в плазме); влияние на метаболизм независимо от регуляции веса тела; регуляция репродукции; иммунологические влияния.

Большинство исследователей отводят лептину ведущую роль в развитии ожирения. Однако последние исследования доказывают участие лептина также в метаболических и нейроэндокринных процессах, характерных для кахексии, нервной анорексии и неспецифических расстройств аппетита. При этом учитываются не только центральные эффекты лептина, связанные с подавлением синтеза НPY, приводящего к снижению аппетита и повышению тонуса симпатической нервной системы [17]. Основные эффекты лептина – снижение расхода энергии за счет уменьшения синтеза гормонов щитовидной железы и теплообразования, мобилизация энергетических ресурсов за счет повышенной продукции глюкокортикоидов и подавления репродуктивной функции. Голодание запускает комплекс нейрогормональных, метаболических и поведенческих адаптаций с целью предоставления энергетического субстрата для головного мозга, защиты тощей массы и обеспечения выживания. Основной аспект адаптации

– способность переключаться с углеводного на жировой метаболизм при голодании. В результате ограничения потребления пищи концентрация лептина в сыворотке снижается [16]. Введение лептина голодающим мышам способствует коррекции нейроэндокринных нарушений, связанных со снижением уровня эндогенного лептина, т. е. приводит к снижению активности щитовидной и половой желез на фоне стимуляции надпочечников. Этот эффект лептина реализуется через изменение секреции НPY. Введение лептина грызунам снижает потребление пищи и увеличивает энергетические траты. В противоположность голоданию, потеря веса после периферического или центрального применения лептина ограничивается жировой тканью, без потери тощей массы.

Низкий уровень лептина лежит в основе метаболических и нейроэндокринных сдвигов, характерных для нервной анорексии и лечебного голодания. Предполагают, что при нервной анорексии транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер повышен при более низкой концентрации лептина. По мере восстановления массы жировой ткани уровень лептина в спинномозговой жидкости начинает снижаться и достигает у таких больных нормальных величин задолго до того, как нормализуется масса тела. Большинство авторов указывает на то, что прибавка веса у пациентов с нервной анорексией ведет к увеличению сывороточной концентрации лептина и уменьшению Ob – R.

Роль лептина в регуляции веса тела может быть связана с взаимодействиями с другими метаболическими сигналами, с инсулином и глюкокортикоидами. Эти гормоны регулируют экспрессию сходных нейропептидов в областях головного мозга, участвующих в контроле за потреблением пищи и весом тела. Поскольку лептин и инсулин являются главными регуляторами энергетического гомеостаза, внимание исследователей

фокусируется на их взаимоотношениях, которые до сих пор уточняются. Показано, что лептин влияет на метаболизм глюкозы, независимо от анорексигенного эффекта. Внутривенное введение лептина увеличивает продукцию глюкозы и уменьшает содержание гликогена в печени. Предполагается, что лептин влияет непосредственно на метаболизм глюкозы в печени, но не известно, противоположно ли оно действию инсулина или аналогично.

Показано, что инсулин участвует в регуляции уровня лептина сыворотки. Продемонстрировано, что уровень лептина у пациентов при впервые диагностированном сахарном диабете 1 типа низок, но увеличивается после начала инсулинотерапии. Больные, получающие интенсифицированную инсулинотерапию, имеют более высокий уровень лептина, чем пациенты на стандартной инсулинотерапии. Это, вероятно, является следствием стимулирующего влияния инсулина на продукцию лептина. Другие авторы не отметили существенного влияния инсулина на сывороточную концентрацию лептина у здоровых. У больных сахарным диабетом 2 типа уровень лептина сыворотки выше, независимо от объема висцерального жира. Наиболее высокая лептинемия натошак наблюдается у пациентов с максимально выраженной инсулинорезистентностью. Показано, что при липодистрофии, характеризующейся отсутствием жировой ткани и крайне низким уровнем лептина, часто развивается сахарный диабет 2 типа. Описаны влияния лептина на изолированные панкреатические островки, где он блокирует базальный и стимулируемый глюкозой выброс инсулина путем воздействия на чувствительные к АТФ калиевые каналы. С другой стороны, имеются свидетельства действия лептина как медиатора выработки инсулина β -клетками. Показано, что гормон может уменьшать степень инсулинорезистент-

ности, вероятно, не только за счет периферических, но и за счет центральных эффектов. Обсуждаются также внутриклеточные механизмы передачи сигналов, стимулируемые и лептином, и инсулином.

Лептин оказывает влияние на метаболизм независимо от регуляции веса тела. Гормон увеличивает темп липолиза в белой жировой ткани, также приводя к снижению запасов триглицеридов. Лептин действует непосредственно на гепатоциты и скелетные мышцы, где стимулирует окисление жирных кислот в митохондриях, что ведет к уменьшению содержания триглицеридов в этих тканях. Окисление жирных кислот лептин усиливает через стимуляцию АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК). Гормон, ограничивая накопление триглицеридов в гепатоцитах, предотвращает «липотоксичность», и регулирует степень фиброза при репарации. Уровень лептина коррелирует с тяжестью стеатоза печени, но не зависит от активности воспаления или степени фиброза. Развитие стеатоза печени может быть связано с лептинорезистентностью. Другие авторы сообщают, что, несмотря на гиперлептинемия, экспрессии *ob* гена в гепатоцитах с жировой дистрофией не обнаружено.

Роль прямого аутокринного действия лептина на жировую ткань до конца не ясна. У человека гормон не имеет прямого липолитического влияния на адипоциты. У крыс лептин стимулирует апоптоз адипоцитов. В последнее время липоапоптоз стали рассматривать как метаболическая причина запрограммированной смерти клетки. Этот механизм реализуется как при ожирении, так и при старении. Если нежировые ткани накапливают избыток длинноцепочечных жирных кислот, а лептин вследствие резистентности к нему недостаточно стимулирует их окисление, то изолированные вначале как безопасный нейтральный жир, они, в конечном итоге, будут вовле-

чены в токсические пути окисления. Такое развитие событий описано при липоапоптозе β -клеток и миокардиоцитов у крыс с ожирением и лептинорезистентностью. Вероятно, некоторые компоненты метаболического синдрома у людей с ожирением могут быть результатом лептинрезистентности, при которой развивается перегрузка клеток липидами – «липотоксичность» и липоапоптоз в целых системах организма [29].

Лептин необходим для нормальной репродукции, на это указывает его способность усиливать репродуктивное поведение и восстанавливать плодовитость у *ob/ob* мышей [15]. С другой стороны, быстрое уменьшение количества лептина в крови голодающих животных способно полностью прекратить у них функции размножения [22]. Влияние на репродукцию лептин оказывает главным образом через модуляцию секреции лютеинизирующего и фолликулстимулирующих гормонов на уровне гипоталамуса, описано также прямое влияние лептина на гипофиз [31, 34]. Лептин стимулирует высвобождение гонадотропинов и ингибирует высвобождение эстрадиола фолликулярными клетками яичников [27]. Предполагают, что α -меланоцитстимулирующий гормон может служить посредником между лептином и секрецией гонадотропин-рилизинг гормона. Блокада эндогенного лептина нарушает пульсирующую секрецию ЛГ и эстральный цикл у крыс. При аменорее у спортсменок зарегистрированы низкие уровни лептина и нарушение его суточного ритма, то же отмечается у женщин с аменореей на фоне кахексии. Отмечено, что на фоне усиленного питания происходит повышение концентрации как лютеинизирующего гормона, так и лептина, и восстановление менструального цикла [17]. Мутации *db* вызывают гипогонадотропный гипогонадизм и аменорею у женщин [2, 32].

Оценка уровней лептина у здоровых мальчиков показала, что его concentra-

ция возрастает до начала пубертата и затем снижается, у девочек – увеличивается на протяжении всего периода полового созревания, снижаясь на 11 % во время менархе. Вероятно, лептин оказывает не иницирующую, а, скорее, перmissive роль в начале пубертата у девочек. Препубертатное увеличение экспрессии лептина предшествует увеличению тестостерона и эстрадиола. При исследовании суточного ритма лептина у здоровых детей независимо от пола и возраста зарегистрирован ночной пик концентрации лептина [3]. Показано, что для начала пубертата необходима нормальная секреция лептина с сохраненным суточным ритмом, при дефиците гормона спонтанный пубертат не наступает. Отмечена также обратная корреляция между уровнем лептина и возрастом менархе.

Для иницирования пубертата у девочек необходимо достижение «критической массы» жировой ткани и концентрации лептина. С функциональной точки зрения, достижение «критической массы» жировой ткани имеет биологический смысл именно в женском организме. Возможная беременность и лактация потребуют повышенного расхода энергии, поэтому к началу репродуктивного возраста необходимо создание депо энергии. В жизни мужчин подобные события отсутствуют, соответственно, у них можно ожидать менее важную роль жировой ткани и лептина в репродукции. Однако, показано участие лептина в регулировании репродуктивной функции у мужчин: отсутствие эндогенного лептина ведет к гипогонадизму и отсутствию пубертатного развития [32]. Интересно, что *ob/ob* представительницы женского пола всегда бесплодны, однако, ограниченное число *ob/ob* мужчин имели нормальное половое развитие и сохраняли фертильность [2]. Таким образом, лептин принимает участие в контроле детородной функции и у женщин, и у мужчин [28],

однако, могут существовать половые различия в механизмах и продолжительности этого влияния. Половые стероиды влияют на синтез лептина противоположным образом: эстрогены стимулируют его синтез адипоцитами, а андрогены – уменьшают [32]. У мужчин существует отрицательная корреляция между лептином и уровнем тестостерона, которая расценивается как прямое влияние андрогенов на секрецию лептина.

У мужчин с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом зарегистрирована высокая концентрация лептина сыворотки, нормализующаяся после лечения гонадотропинами. Циркадианные ритмы лептина у этих пациентов не нарушены. Показана прямая зависимость уровня лептина у мужчин от дегидроэпиандростерона сульфата и обратная зависимость – от уровня тестостерона. Наиболее высокие уровни лептина регистрируются у мужчин с ожирением в комбинации с андрогенной недостаточностью. У пациентов только с ожирением или андрогенной недостаточностью уровень лептина повышается в меньшей степени. Колебания уровней надпочечниковых андрогенов в физиологических пределах не влияют на продукцию лептина. Полученные данные указывают на возможное участие тестостерона в регуляции продукции лептина.

Выявлена взаимосвязь лептина и патологического стероидогенеза у женщин при синдроме поликистозных яичников, для которого характерны андрогенное ожирение и метаболический синдром [12, 19]. Нарушения секреции лептина обнаружены и у девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников.

Воздействие лептина на гемопоэз скорее не прямое, поскольку оно доказано *in vivo*, и сомнительно – *in vitro*. Гормон потенцирует пролиферацию фетальных клеток печени грызунов и формирование гранулоцитарных/макрофагальных колоний костного мозга. Однако лептин не

стимулирует пролиферацию клеток костного мозга у человека. Влияние лептина на иммунные функции продемонстрировано *in vivo* и *in vitro* [10, 15]. Экспрессия рецепторов к лептину обнаружена в фетальной печени, костном мозге, селезенке. Одним из последствий длительного голодания, при котором резко снижен уровень лептина является лимфоидная атрофия. Мыши *ob/ob* имеют меньшее количество лимфоцитов в тимусе и в циркуляции чем контрольная группа животных с дефицитом веса. Показано, что атрофия тимуса вследствие апоптоза тимоцитов при дефиците белка связана со снижением уровня лептина и обратима после восстановления нормального питания. При введении лептина мышам с подавленной из-за голодания иммунологической активностью, она в значительной мере восстанавливается.

Нарушения Т-клеточного звена у *ob/ob* и *db/db* мышей описаны достаточно давно, позднее показана активация лептином Т-лимфоцитов периферической крови. Дефицит лептина связан со снижением CD4 (+) и блокированием пролиферации Т-лимфоцитов. Показано, что лептин модулирует функции не только Т- и В- лимфоцитов и моноцитов/макрофагов. Полагают, что гормон играет важную роль в активации НК-киллеров.

Некоторые эпидемиологические исследования демонстрируют, что бронхиальная астма чаще встречается у детей и взрослых с избыточным весом, хотя механизмы этого явления не вполне понятны. Предполагают, что нарушения в Т-клеточном звене, индуцированные ожирением, могут принимать участие в патогенезе астмы у этой категории больных. Свидетельством воздействия лептина на лимфоциты служит снижение степени выраженности аллергических реакций у голодающих животных, которые нормализуются после введения лептина. Известно, что в месте ведения рекомби-

нантного лептина практически всегда наблюдается местная эритема и воспаление.

Зарегистрирован низкий уровень лептина у ВИЧ-инфицированных пациентов. Противовирусная терапия приводила к повышению концентрации гормона. При неэффективной терапии уровень лептина не изменялся. У ВИЧ-инфицированных отмечено также увеличение экспрессии лептиновых рецепторов на периферических мононуклеарах, что согласуется с участием лептина в модуляции иммунной реакции. Обсуждалась саногенетическая роль гиперлептинемии у взрослых больных сепсисом, однако, у детей эти результаты не подтверждены и защитная роль лептина при сепсисе кажется маловероятной [14]. Представленные данные свидетельствуют о косвенных или прямых иммуномодулирующих влияниях лептина на лимфоидные клетки *in vivo*. Однако, хотя иммуномодуляторный эффект лептина *in vivo* имеет существенное значение, необходимо учитывать высокий уровень глюкокортикоидов у большинства пациентов с ожирением. В доступной литературе нам не встретились данные, где упомянутые эффекты лептина регистрировались у адреналэктомированных животных. В отсутствие таких данных представляют интерес иммуномодуляторные воздействия лептина на лимфоциты, моноциты/макрофаги *in vitro*.

Показана экспрессия лептиновых рецепторов на моноцитах. В перитонеальных макрофагах *ob/ob* мышей отмечается уменьшение фагоцитарной активности, а введение лептина восстанавливает нормальный фагоцитоз, но не влияет на макрофаги лептин-резистентных *db/db* мышей. Гормон способен стимулировать *in vitro* фагоцитоз паразитов внутрибрюшинными макрофагами. Лептин также стимулирует синтез мононуклеарами фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и интерферона, оказывая провоспалитель-

ный эффект. С другой стороны, стимуляция лептином увеличивает и синтез противовоспалительного интерлейкина-1RA, не влияя на секрецию интерлейкина-1b. Показано, что лептин активизирует Jak/STAT путь в моноцитах, однако, предполагают, что индукция IL-1RA происходит с помощью других каскадов передачи сигналов [15]. Вероятно, IL-1RA также запускает регулирующую роль в гомеостазе энергии. Демонстрировано, что гипоталамические эффекты лептина зависят от действия IL-1. Введение IL-1RA в желудочки головного мозга блокировало лептин-индуцированное сокращение введения пищи, также как сопутствующего увеличения температуры органа более чем на 60 %. Так как ожирение у человека характеризуется лептинрезистентностью много чаще, чем лептиновой недостаточностью, возможно, повышенный уровень IL-1RA способствуют этому явлению.

Лептин также стимулирует синтез белка IP-10 – хемотоксического фактора для лимфоцитов и моноцитов. Предполагается активная роль этого протеина в формировании атеросклеротических поражений сосудов, поэтому лептин-индуцированная секреция IP-10 в моноцитах является потенциальным проатерогенным фактором. Действительно, недавно показано, что лептин – новый независимый фактор риска поражения коронарных артерий. Роль лептина в атерогенезе обоснована наблюдениями *in vitro* и *in vivo*. Показано, что лептин стимулирует регенерацию тканей на участке атерогенеза [25]. Кроме того, *ob/ob* мыши показывают снижение тромбоцитарных реакций при повреждении артерий и их восстановление после введения лептина. Напротив, защитный эффект лептина наблюдался при исследовании модели атеросклероза у мышей. Введение лептина этим животным повышает у них уровень липопротеидов высокой плотно-

сти и снижает концентрацию липопротеидов очень низкой плотности.

Показан модулирующий эффект лептина на артериальное давление [14]. Обнаружена зависимость между уровнем лептина и развитием гипертонии у молодых людей. У подростков повышение концентрации лептина связано с нарушением функции сосудистой стенки, независимо от метаболических изменений, ассоциированных с ожирением. Высокий уровень лептина коррелировал с нарушением растяжимости артерии. С повышением концентрации лептина на каждые 10 % артериальная растяжимость уменьшается на 1,3 %. Эта обратная связь не зависит от массы жировой ткани, артериального давления, уровней инсулина, СРБ, холестерина липопротеинов низкой плотности [26]. Эти данные также указывают на то, что лептин может быть связующим звеном между ожирением и атеросклерозом. С другой стороны, имеются сообщения о том, что у взрослых людей связь между уровнем АД и сывороточной концентрацией лептина не выявлена. Однако, лептин может способствовать артериальной гипертензии, увеличивая почечную тубулярную реабсорбцию натрия.

Уровень лептина в сыворотке повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Показано, что уровни лептина сыворотки выше у детей, страдающих ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками. Выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и индексом массы тела. В настоящее время нет единой точки зрения на проблему взаимосвязи лептина и характера распределения жира при ожирении. Имеются сведения, что уровень секреции лептина зависит не столько от характера распределения, сколько от общего количества жировой ткани в организме.

Ожирение – типичный пример мультифакториального заболевания, являющегося результатом влияния как генетических факторов, так и факторов внешней среды. Не исключено, что в развитии ожирения важную роль может играть гиперлептинемия, которая указывает на резистентность к лептину. Последняя может быть связана с дисрегуляцией синтеза и/или секреции лептина, с аномалиями транспорта лептина в головной мозг и аномалиями рецепторов лептина и/или пострецепторной передачи сигналов. Однако, многие исследователи указывают, что факторы внешней среды влияют на уровень лептина в большей степени, чем генетические [21]. Изучение роли генетических факторов на концентрацию гормона показало статистически значимую разницу его уровней у здоровых дизиготных близнецов по сравнению с монозиготными. Наследуемость этого признака составила 8 %, однако, после поправки на индекс массы тела и пол, наследуемость уровня лептина составила всего 0,18 %. Отмечена слабая корреляция уровня лептина у детей младшего возраста с лептинемией у их родителей. Показано, что уровни гормона у мальчиков слабо коррелировал с лептинемией у их матерей, для девочек такая зависимость вообще не отмечена. Частично это может объясняться влиянием наследственных факторов, но авторы полагают, что более всего на содержание лептина влияют факторы внешней среды, общие для детей и родителей. Этнических различий по уровню лептина у детей и подростков не обнаружено. Показано, что алиментарное ожирение связано с нарушением пищевого регулирования гипоталамическими Ob-R. Имеются попытки использовать лептинемия в качестве прогностического фактора ожирения. Показано, что высокие уровни лептина в препубертате связаны с избыточной прибавкой веса только у девочек.

Описано несколько случаев ожирения крайней степени с ранним началом, которые были связаны с инактивирующими мутациями гена лептина, но в ходе нескольких крупномасштабных исследований подобные мутации в общей популяции не были обнаружены. Таким образом, дефицит лептина не является основной причиной развития ожирения. Напротив, у лиц, с ожирением часто отмечается повышенный уровень лептина, т. е. в большинстве случаев ожирение обусловлено резистентностью к лептину. Предполагают, что лептин активирует супрессор 3-й сигнальной системы цитокинов, который подавляет сигналы лептина, способствуя развитию как лептинорезистентности, так и ожирения [17]. Продолжается поиск мутаций в других молекулах, на которые воздействует лептин, например, в рецепторе меланоцит-стимулирующего гормона (МС-4). На взаимосвязь лептина с рецептором могут влиять глюкокортикоиды [32], способствуя развитию резистентности к лептину на уровне центральной нервной системы. Резистентность может возникать и на уровне гематоэнцефалического барьера, обеспечивающего транспорт лептина из крови в мозг. Часто дозы лептина, не оказывающие действия при периферическом введении, снижают аппетит при центральном введении. Введение лептина вызывает снижение массы жировой ткани, в то время как при голодании снижается также масса других тканей. Высокий уровень эндогенного лептина указывает на наличие резистентности к этому гормону, но совсем не означает абсолютной резистентности к экзогенному лептину. Пока неизвестно, можно ли преодолеть резистентность к лептину с помощью высоких доз лептина. В основе ожирения как эндокринной патологии лежит резистентность к регулируемому действию лептина [4]. Измененная секреция лептина сопровождает развитие метаболического синдрома [1], основ-

ным симптомом которого является абдоминальный тип ожирения. Лептинорезистентность может быть вовлечена в этиопатогенез метаболического синдрома и быть его компонентом даже у детей. Участие лептина может быть косвенным, модулирующим действие инсулина. Вероятно, именно нарушенной секрецией лептина можно объяснить гиперинсулинемию без нарушения толерантности к глюкозе при гиноидном типе ожирения и гиперинсулинемию с инсулинорезистентностью – при андроидном. Отмечается положительная корреляция между концентрацией общего сывороточного ХС и уровнем лептина. У детей с гиперлептинемией регистрируется более высокий уровень триглицеридов, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП и апо-В, чем у пациентов с относительно низким уровнем лептина. Показано, что гиперлептинемия при лечении нейролептиками скорее следствие, нежели причина ожирения.

Постулат о том, что жировая клетка – эндокринная клетка, а жировая ткань – эндокринный орган изменил понимание не только проблемы ожирения. Появились новые взгляды на взаимоотношения ожирения и рака. Увеличение продукции цитокинов жировой тканью может играть важную роль в развитии воспаления и пролиферативных процессов. Показано, что новообразования, связанные с ожирением (рак молочной железы, простаты, эндометрия, толстой кишки и желчного пузыря) имеют гормональную основу [5].

Вероятно, лептин может контролировать пролиферацию как нормальных, так и злокачественных эпителиоцитов молочной железы [13]. Показана возможность влияния лептина на миграцию опухолевых клеток и инвазивный рост новообразования при агрессивных формах рака молочной железы, в том числе и эстрогеннезависимых. Этот эффект может включать активацию фактора транскрипции NFκB. Лептин,

стимулируя активность ароматазы, может увеличивать превращение андростендиона в эстрогены в жировой ткани, и, следовательно, способствовать прогрессированию эстрогензависимого рака молочной железы [20]. С другой стороны, показано, что ограничение поступления энергии, регулируемое лептином, ведет к снижению канцерогенеза в молочной железе.

Недавно обнаружено, что лептин является регулятором дифференцировки миелоидного и эритроидного ростка, однако его влияния на лимфоциты и опухолевые клетки противоречивы. Показано, что у детей, больных лимфобластным лейкозом снижен уровень лептина по сравнению со здоровыми, а в злокачественных клонах лимфобластов снижена экспрессия рецепторов к лептину.

Показано, что лептин оказывает прямое влияние на скелетные зоны роста. Известно стимулирующее влияние лептина на секрецию гормона роста, однако, механизмы этого влияния пока не ясны. Некоторые эффекты лептина на растущую кость могут быть опосредованы через инсулиноподобные факторы роста. Показано, что лептин увеличивает максимальный выброс соматотропного гормона при воздействии рилизинг-фактора гормона роста. Предполагается, что у голодающих животных основной причиной снижения уровня гормона роста служит низкий уровень лептина. Корреляции между концентрацией лептина и гормона роста зависят также от пола, и могут служить причиной различий в сроках ростового скачка у мальчиков и девочек.

Вероятно, высокие уровни лептина у детей, страдающих ожирением, могут способствовать увеличению скорости роста и ускорения созревания эпифизарных зон роста, несмотря на низкие уровни гормона роста. Пациенты с краниофарингеомами часто страдают ожирением. Гиперлептинемия у больных с супраселлярной локализацией краниофарингеомы

является, вероятно, следствием нечувствительности гипоталамуса к этому гормону. Также обнаружена гипоталамическая дизрегуляция секреции лептина у детей с миеломенингоцеле. С другой стороны, у детей, страдающих синдромом Прадера-Вилли, не обнаружено существенных различий в уровне лептина по сравнению со здоровыми детьми с соответствующим индексом массы тела. Имеются работы, демонстрирующие, что уровень лептина сыворотки ниже у детей с гипоталамической дисфункцией, чем у здоровых, при повышении у них индекса массы тела уровень лептина возрастает. Известно, что дети с гипопитуитаризмом, развившемся после оперативного лечения краниофарингеомы, могут не только продолжать расти, но и демонстрировать акселерацию темпов роста, если значительно увеличивается их вес. Гиперлептинемия, характерная для ожирения, вероятно, служит причиной активации ИФР в эпифизарных центрах роста и объясняет феномен «роста без гормона роста» у пациентов с ожирением, особенно после удаления краниофарингеомы.

Гормон роста может изменять концентрацию лептина непосредственно или косвенно, влияя на состав тела и уровень инсулина. Ряд авторов показывает, что рекомбинантный человеческий гормон роста снижает экспрессию лептина независимо от сопутствующих изменений состава тела. Уровень лептина снижается на фоне терапии гормоном роста у детей с задержкой внутриутробного развития; величина снижения коррелирует с реакцией линейного роста. Лечение гормоном роста оказывало влияние на уровень лептина у детей с дефицитом гормона роста. При лечении гормоном роста детей с хронической почечной недостаточностью уровень лептина сыворотки не изменялся, несмотря на увеличение линейного роста. С другой стороны, в отдельных работах указывается на отсутствие корреляции между

уровнем лептина и гормона роста у больных с дефицитом гормона роста. Предполагают, что повышение уровня лептина сыворотки отражает только увеличение объема жировой ткани у этой категории больных. К тому же выводу пришли авторы, изучавшие изменения концентрации лептина при акромегалии. Показано, что гормон роста и ИФР-1 на синтез лептина непосредственно не влияют, а гиперлептинемия при этом состоянии связана с увеличением объема жировой ткани и инсулинорезистентностью.

Количество жировой ткани в организме определяет также минеральную плотность костей, но механизм этих взаимоотношений до конца не ясен. Потенциальное влияние на них может оказывать лептин, как пептид, синтезируемый адипоцитами, однако сообщения о влиянии лептина на скелет противоречивы. И степень минерализации, и уровень лептина возрастают в пубертате. Однако отсутствуют свидетельства независимой ассоциации уровня гормона сыворотки и минерализации кости у детей и подростков [20]. Мыши ob/ob с врожденным отсутствием лептина имеют очень высокую минеральную плотность кости. Введение лептина ведет у этих животных к потере жировой ткани и снижению плотности кости. Показана корреляция лептинемии с показателями минеральной плотности кости. Существенно более низкие уровни лептина регистрируются у женщин с переломами позвоночника по сравнению со здоровыми, однако, у мужчин такой корреляции не выявлено. Дефицит веса у женщин часто приводит к нарушениям остеогенеза и остеопорозу. Показано, что введение лептина в желудочки головного мозга приводит к снижению минерализации кости. Для достижения этого эффекта необходима более низкая концентрация лептина, чем для снижения массы тела. Нейропептиды, являющиеся по-

средниками анорексигенной функции лептина, не влияют на остеогенез. Механизм ингибирования остеогенеза лептином не определен [33].

Вероятно, ожирение с гиперлептинемией должно было бы приводить к снижению плотности кости, однако практически получены прямо противоположные результаты: ожирение сопровождается повышением уровня лептина и минерализации костей, пациенты с ожирением реже страдают от остеопороза. Вероятнее всего, такое несоответствие может объясняться различным влиянием гормона на костную ткань при центральном и периферическом воздействии. При непосредственном влиянии на кость лептин уменьшает хрупкость кости, причем этот эффект превышает эффект лептина при центральном воздействии.

Воздействие лептина на костную ткань осуществляется через симпатическую нервную систему. На фоне генетической или фармакологической абляции адренергической передачи сигналов, дефицит лептина ведет к повышению массы кости. Пролиферацию остеобластов регулируют β -адренергические рецепторы, а β -адренергические агонисты приводят к ее снижению у мышей с дефицитом лептина, тогда как β -адренергические антагонисты увеличивают массу кости у овариоэктомированных животных. Ни одна из этих манипуляций не влияет на вес тела. Другие авторы не обнаружили рецепторы к лептину на остеобластах и полагают, что лептин ингибирует остеогенез через центральные механизмы. Показано, что лептин воздействует на кость как локальный аутокринный/паракринный стимулятор активности остеобластов. Это влияние осуществляется через ИФР-1 и ингибитор остеокластов, путем стимуляции выработки остеобластами остеопротегерина (OPG), обладающего ингибиторными влияниями в отношении остеокластов [33].

Таким образом, роль лептина в регуляции физиологических функций организма оказалась гораздо более сложной, чем это предполагалось вначале. Открытие рецепторов к лептину практически во всех органах и тканях помогло пониманию не только центральных механизмов действия гормона, но и его эффектов на периферии. Вероятно, большая часть их уже описана. Не исключено, однако, открытие новых влияний этого эндокринного, паракринного и аутокринного фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 9 (2). — С. 56-76.
2. Ahima R. S., Saper C. B., Flier J. S., Elmquist J. K. Leptin regulation of neuroendocrine systems // *Front. Neuroendocrinol.* 2000; 21: 263-307.
3. Ankarberg-Lindgren C., Dahlgren J., Carlsson B. et al. Clinical Study: Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children, and follow a gender-specific pattern // *European Journal of Endocrinology Eur J Endocrinol.* 2001 Jul; 145(1): 43-51.
4. Bray G. A. Etiology and pathogenesis of obesity // *Clin Cornerstone* 1999; 2 (3): 1-15.
5. Bray G. A. The underlying basis for obesity: relationship to cancer // *J Nutr* 2002 Nov; 132(11): 3451-5.
6. Campfield L. A., Smith F. J., Guisez Y. et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks // *Science* 1995; 269: 546-549.
7. Caro J. F., Sinha M. K., Kolaczynski J. W. et al. Leptin: the tale of an obesity gene // *Diabetes.* 1996 Nov; 45(11): 1455-1462.
8. Diamond F. B. Jr., Eichler D. C. Leptin and the adipocyte endocrine system // *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002 Sep; 39(4-5): 499-525.
9. Elmquist J. K. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin // *Physiol Behav* 2001 Nov-Dec; 74(4-5): 703-8.
10. Fantuzzi G., Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. // *J. Leukoc. Biol.* 2000; 68, 437-446.
11. Flier J. S. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. 1998, 92: 437-440.
12. Fruhbeck G., Jebb S. A., Prentice A. M. Leptin: physiology and pathophysiology // *Clin Physiol* 1998; 18 (5): 399-419.
13. Hu X., Juneja S. C., Maihle N. J. et al. Leptin – a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development // *J Natl Cancer Inst* 2002 Nov 20; 94(22): 1704-1711.
14. Imazu M. Hypertension and insulin disorders // *Curr Hypertens Rep* 2002 Dec; 4(6): 477-482.
15. Juge-Aubry C. E., Meier C. A. Immunomodulatory actions of leptin // *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2002; 194: 1-7.
16. Kiess W., Galler A., Reich A. et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence // *Obes Rev* 2001 Feb; 2(1): 29-36.
17. Mantzoros C. S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // *Ann Intern Med.* 1999 Apr 20; 130(8): 671-680.
18. Margetic S., Gazzola C., Pegg GG, Hill R. A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 Nov; 26(11): 1407-1433.
19. Meczekalski B., Warenik-Szymankiewicz A. Leptin — missing link between the metabolic state and the reproductive system? // *Gynecol Pol* 1997; 68 (12): 627-632.
20. Roemmich J. N., Clark P. A., Mantzoros C. S. et al. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents // *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Feb; 88(2): 599-604.
21. Rosenbaum M., Leibel R. L. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children // *Pediatrics* 1998 Mar; 101(3 Pt 2): 525-539.
22. Rosenbaum M., Liebel R. L. Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility // *Trends Endocrinol. Metab.* 1998; 9, 117-123.
23. Savino F., Costamagna M., Prino A et al. Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants // *Acta Paediatr* 2002; 91(9): 897-902.
24. Schwartz M. W., Seeley R. J. The new biology of body weight regulation // *J Am Diet Assoc.* 1997 Jan; 97(1): 54-8; quiz 59-60.
25. Sierra-Honigmann M. R., Nath A. K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science* 1998; 281: 1683-1686.
26. Singhal A., Farooqi I. S., Cole T. J. et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? // *Circulation* 2002 Oct 8; 106(15): 1919-1924.
27. Spicer L. J., Francisco C. C. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function // *Endocrinology* 1997; 138, 3374-3379.
28. Tena-Sempere M., Barreiro M. L. Leptin in male reproduction: the testis paradigm // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002; 188: 9-13.
29. Unger R. H., Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases // *Biochim Biophys Acta* 2002 Dec 30; 1585(2-3): 202-212.
30. Van Gaal L. F., Wauters M. A., Mertens I. L. [et al.](#) Clinical endocrinology of human leptin // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Feb; 23 Suppl 1: 29-36.
31. Wauters M., Considine R. V., Chagnon M. [et al.](#) Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women // *Obes Res.* 2002 May; 10(5): 394-400.
32. Wauters M., Considine R. V., van Gaal L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator // *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 143, 293-311.
33. Whitfield J. F., Morley P., Willick G. E. The control of bone growth by parathyroid hormone, leptin, & statins // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2002; 12(1): 23-51.
34. Yu W. H., Kimura M., Walczewska A. et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94, 1023-1028.