

болевания: позволяет оценить наряду с клиническими параметрами эффективность консервативной терапии, а также прогнозировать риск рецидива тиреотоксикоза после хирургического лечения.

В 3-ю группу вошло 15 больных с ЭОП без нарушения функции щитовидной железы, у которых в 30% случаев отмечено повышение уровня антител к рецептору ТТГ ($27,1 \pm 12,5$ МЕд/мл). У этих пациентов была диагностирована среднетяжелая ЭОП (осевой экзофтальм, ретракция верхнего века, положительный симптом Грефе, отеки век, диплопия, нарушение конвергенции и/или подвижности глазных яблок). Пациентам проводили лечение глюкокортикоидами ретробульбарно.

У 70% больных отмечен нормальный уровень антител (в среднем $3,43 \pm 0,24$ МЕд/мл). Эти больные имели легкую или среднетяжелую форму ЭОП. При среднетяжелой форме ЭОП проводили лечение дипроспаном или целестаном ретробульбарно, при легкой форме назначали препараты, улучшающие метаболические процессы в тканях орбиты и нервно-мышечную проводимость.

Таким образом, результаты исследования в группе больных с ЭОП без нарушения функции щитовидной железы позволяют предположить, что повышение титра антител к рецептору ТТГ может служить маркером более тяжелого течения офтальмопатии. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что титр антител к рецептору ТТГ у этой группы больных на порядок ниже, чем у пациентов с ДТЗ как в сочетании с ЭОП, так и без нее. Полученные результаты позволяют предположить как минимум 2 ситуации.

1. Возможно, что антитела к рецептору ТТГ у этой группы больных не относятся ни к стимулирующим, ни к блокирующим рецептор ТТГ иммуноглобулинам.

2. Возможно, в последующем в этой группе пациентов манифестирует тиреотоксикоз, но какова

вероятность его развития — неизвестно. Длительность наблюдения за пациентами пока не позволяет ответить на этот вопрос.

Выводы

1. У больных с ЭОП на фоне ДТЗ и без нарушения функции щитовидной железы отмечается прямая зависимость между уровнем антител к рецептору ТТГ и тяжестью ЭОП.

2. Пациенты с повышенным титром антител к рецептору ТТГ на фоне приема тиреостатических препаратов имеют высокий риск рецидива после завершения консервативного лечения.

3. У пациентов с повышенным титром антител к рецептору ТТГ после оперативного лечения ДТЗ возможно ухудшение течения ЭОП и высок риск рецидива тиреотоксикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 252—287.
2. Бровкина А. Ф. Болезни орбиты. — М., 1993.
3. Родионова Т. И. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 6. — С. 46—51.
4. Advances in Thyroid Eye Disease. International Satellite Symposium of 25 Annual Meeting of the Thyroid Association // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 407—471.
5. Atta H. R., McCreath G., McCillog J. H. et al. // Scot. Med. J. — 1990. — Vol. 35. — P. 41—44.
6. Bahn R. S., Dutton C. M., Natt N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 998—1002.
7. Crisp M. S., Weetman A. P., Ludgate M. E. // J. Endocrinol. Invest. — 1997. — Vol. 20. — Suppl. 5. — P. 29.
8. Kubota S., Gunji K., Stolarski S. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 175—179.
9. Okamoto T., Fujimoto J., Obara T. et al. // Wld J. Surg. — 1992. — Vol. 16. — P. 690—696.
10. Weetman A. P. // Autoimmunity. — 1992. — Vol. 12. — P. 215—222.
11. Wiersinga W. M. // Thyroid Int. — 1997. — Vol. 3.
12. Wu Y. J., Clarke E. M. S., Shepherd P. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 167—174.

Поступила 25.05.2000

◆ ОБЗОР

© И. В. ТЕРЕЩЕНКО, 2001

УДК 612.018.2

И. В. Терещенко

ЛЕПТИН И ЕГО РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

Кафедра внутренних болезней (зав. — проф. И. В. Терещенко) медико-профилактического факультета Пермской государственной медицинской академии

В конце 50-х годов был открыт гормон, продуцируемый клетками белой жировой ткани и названный "лептин" (от греческого слова "лептос" — изящный, красивый, тонкий)^{1,2}.

Лептин обладает уникальным свойством — усиливает чувство насыщения, и многие годы эта спо-

собность лептина считалась главной, если не единственной. К настоящему времени наука обогатилась множеством новых интересных фактов относительно лептина. Расшифрованы величина его молекулы (160 кД) и аминокислотный состав; изучено, какой фрагмент полипептидной цепочки ингибирует потребление пищи: фрагмент 22—56 является активным фрагментом лептина; фрагмент 116—167 лишь незначительно ингибирует потребление пищи; пептид 57—92 не оказывает влияния на аппетит [61]. Лептин регулирует образование и накопление жировой ткани в организме, а также половые особенно-

¹ Панков Ю. А. // Молекул. биол. — 1996. — Т. — 30, № 6. — С. 743—747.

² Мо хорт Т. В., Залуцкая Е. А. // Здоровоохранение (Минск). — 1999. — № 10. — С. 23—26.

сти распределения жировой клетчатки [49]. Нарушением его секреции в организме стали объяснять возникновение ожирения. В 1994 г. установлено, что секреция этого гормона связана с наличием гена ОВ, участвующего в патогенезе ожирения [24]. Позднее были обнаружены рецепторы лептина на клеточных мембранах мозга: гипоталамуса (в аркуатном и вентромедиальном ядрах), таламуса, пириформной коре [4, 34]. Лептин является антагонистом нейропептида Y (НП Y), который, выделяясь нейронами гипоталамуса, стимулирует чувство голода. У людей с нормальной массой тела лептин и НП Y функционируют по системе "±"-взаимодействия. Лептин свободно преодолевает гематоэнцефалический барьер. Вентромедиальная область гипоталамуса или прилегающая к ней зона являются мишенью биологического действия этого гормона [29]. Экспериментально доказано, что при нормальной массе тела лептин оказывает прямое тормозящее действие на синтез НП Y в нейронах аркуатного ядра [70]. Хроническое введение НП Y в желудочки мозга крыс вызывает у них устойчивую гиперфагию и приводит к избыточной массе тела, что сопровождается гиперсекрецией лептина [70]. Ежедневное, в течение 3 дней введение лептина самкам крыс приводит к уменьшению потребления корма примерно на 60% и снижению массы тела на 5%. Эти показатели полностью нормализуются через 3 дня после прекращения инъекций лептина [29]. Было подтверждено, что у мужчин уровень в крови лептина отрицательно коррелирует с уровнем НП Y [53]. В норме значительная часть лептина циркулирует в связанной с сывороточными белками форме [28].

Общепризнано, что секреция лептина зависит от общей массы и процентного содержания жира в организме [21, 67], правда, некоторые авторы считают это характерным только для людей с ожирением [15]. Лептинемия коррелирует с большинством антропометрических показателей. Спорным остается вопрос о ее зависимости от индекса объема талии/объем бедер (ОТ/ОБ) [60]. Жир туловища, хотя и является метаболически наиболее активным, влияет в меньшей степени на секрецию лептина и у взрослых, и у детей. У новорожденных уровень лептина в крови пуповины коррелирует с массой тела ребенка; при низкой массе тела, особенно у рожденных преждевременно, он снижен [27, 46]. Предполагают, что у плода имеется самостоятельная секреция лептина, а не только пассивный переход гормона от матери через плацентарный барьер; лептинемия у матери и плода различна [22].

Изучены возрастные, половые, расовые особенности продукции лептина. Поскольку важным регулятором секреции этого гормона является масса тела, с возрастом у детей параллельно с увеличением массы тела происходит повышение уровня лептина [5, 21]. На большом количестве наблюдений (789 здоровых детей в возрасте от 5 до 15 лет) R. Garcia-Mayo и соавт. показали, что у здоровых девочек уровень лептина с возрастом повышается вдвое: от 4,3 мкг/л в возрасте 5 лет до 8,5 мкг/л в 15 лет [21]. У мальчиков содержание лептина в сыворотке тоже коррелирует с процентным содержанием жира в организме [2]. В препубертате как у мальчиков, так и у девочек уровни лептина в сыворотке

сходны [2]. Однако у детей возрастание уровня лептина зависит не только от увеличения массы тела. Ему предшествует начавшееся в связи с половым созреванием повышение секреции половых гормонов [21]. Остается дискуссионным вопрос, является ли лептин пусковым фактором полового созревания. Одни авторы считают, что повышение его продукции является пусковым сигналом для начала пубертата, поскольку увеличение уровня сывороточного лептина у мальчиков совпадает с накоплением тестостерона в крови, а введение лептина самкам мышатам приближает у них пубертат [45, 69]. С. Mantzoros и соавт. у 8 мальчиков на протяжении 2,5—5,1 года, пока обследованные не достигали завершения пубертата (в начале обследования они находились в препубертате), каждые 4 мес определяли в динамике содержание в крови лептина, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС). Перед началом пубертата уровень лептина повышался примерно наполовину, а в дальнейшем возвращался к базальному уровню и оставался далее стабильным, несмотря на продолжающееся увеличение массы тела подростков. Пик уровня лептина отмечался или непосредственно перед повышением уровня тестостерона, или совпадал с ним [45]. Имеется и другое мнение: лептин непосредственно не стимулирует начало пубертата, но наряду с другими метаболическими факторами оказывает перmissive действие. Так, введение лептина самкам-крысам вызывало снижение приема пищи примерно на 80%, но не влияло на половое созревание; у контрольных крысят, не получавших лептин, такое ограничение пищи вызывало задержку полового созревания [2].

На всех стадиях пубертата и во всех возрастах уровень лептина в сыворотке крови у мальчиков ниже, чем у девочек [21]. W. Blum и соавт. проанализировали зависимость лептинемии от стадий полового созревания (по Tanner). На 1-й стадии средний уровень лептина в крови у девочек составлял 2,51 мкг/л, на 5-й — 6,24 мкг/л; у мальчиков его наивысший уровень отмечен на 2-й стадии — 2,19 мкг/л, а к 5-й стадии он снижался до 0,71 мкг/л [5]. Аналогичные результаты получены P. Clayton и соавт., которые определяли концентрацию иммунореактивного лептина в сыворотке детей обоего пола в возрасте 5—18 лет. В препубертатном периоде концентрация лептина была низкой независимо от пола ребенка и увеличивалась в раннем пубертатном периоде: на 2-й стадии развития молочных желез (по Tanner) у девочек и на 2-й стадии развития гениталий у мальчиков. После этого концентрация сывороточного лептина у мальчиков снижалась (обнаружена отрицательная корреляция с ростом яичек), достигая минимума на 5-й стадии развития гениталий, в то время как у девочек уровень этого гормона оставался постоянным до середины пубертации и достигал максимума на 5-й стадии развития молочных желез [10]. Такая закономерность в секреции лептина у мальчиков, очевидно, обусловлена тормозящим действием андрогенов: влияет тестостерон, но не ДЭАС [2, 45].

Этническое происхождение, по мнению одних авторов, не играет роли в динамике лептинемии у детей [51, 72]: эти показатели сопоставлены у детей

европеоидной и негроидной расы и достоверных различий не обнаружено. Другие авторы считают, что существуют расовые различия как концентраций лептина в плазме крови, так и регуляции лептином расхода энергии в покое, и это играет определенную роль в большей распространенности ожирения в афроамериканской популяции по сравнению с европеоидной популяцией в США [52].

Половые различия обнаружены в эффектах и регуляции продукции лептина не только у подростков, но и у взрослых: у мужчин уровень лептина ниже, чем у женщин [32]. Предполагают, что это оказывает влияние на формирование мужского и женского фенотипа. У женщин имеется более тесная связь уровня лептина и индекса массы тела (ИМТ) [33], в том числе в постменопаузе [37]. У мужчин зависимость лептинемии от ИМТ выражена в более старшем возрасте: это было показано для группы мужчин 59,4—69,9 лет. Лептинемия у них коррелирует также с ОТ, ОБ, индексом ОТ/ОБ [56]. Предполагают наличие и возрастной зависимости секреции лептина в организме [30]: обнаружена отрицательная корреляция гормона с возрастом [1], хотя не все авторы это подтверждают [60]. У лиц пожилого возраста сохраняется зависимость лептинемии от массы тела [30, 37]. Обнаруженный половой диморфизм в отношении концентраций лептина в плазме крови выражен и при похудании (у женщин уровень лептина плазмы при этом понижается более выраженно, чем у мужчин), и во время прибавки массы тела (у мужчин уровень этого гормона выше, чем у женщин) [58]. При любой степени ожирения концентрация лептина у женщин приблизительно на 40% выше, чем у мужчин [60]. Соотношение между уровнем лептина и расходом энергии не зависит от пола. Изменение затрат энергии при увеличении или снижении массы тела не связано с уровнем лептина [58].

В регуляции секреции лептина участвуют многие (если не все) гормональные факторы и прежде всего половые гормоны. Тестостерон подавляет секрецию лептина [53]. Эстрогены, наоборот, увеличивают его образование [65]. У женщин с нормальной менструальной функцией концентрация лептина в сыворотке выше, чем у мужчин с той же массой тела; у женщин в постменопаузе его сывороточный уровень выше, чем у мужчин, но ниже, чем у менструирующих женщин, т. е. имеется несомненная зависимость от эстрогенного статуса [65]. В постменопаузе при заместительной терапии эстрогенами секреция лептина происходит активнее, чем у женщин, не получающих эстрогены [30]. В постменопаузе лептин способствует увеличению образования белой жировой ткани [65].

Лептинемия зависит от фазы менструального цикла: в норме она достигает пика в лютеиновой фазе (примерно в 1,5 раза выше, чем в фолликулярной фазе) и в ходе цикла коррелирует с уровнем прогестерона [26]. Вариабельность концентрации лептина в сыворотке крови во многом зависит от изменений уровня циркулирующих половых стероидов, от содержания в крови глобулина, связывающего половые стероиды (отрицательная корреляция с глобулином, связывающим половые стероиды) [54, 59]. Так, G. Paolisso и соавт. у большой

группы практически здоровых добровольцев, не имеющих признаков метаболических или сердечно-сосудистых заболеваний и вредных привычек, определяли содержание и распределение жира в организме, концентрацию в сыворотке половых стероидов, лептина, инсулина. У всех обследованных найдена корреляция между концентрацией в сыворотке лептина и половых стероидов (эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин) [54]. У мужчин эстрадиол тоже оказывает стимулирующее влияние на продукцию лептина [56]. У больных гипогонадизмом корреляции между уровнем лептина и ИМТ не найдено [32].

Изучена динамика лептинемии при беременности: уровень лептина повышается особенно значительно во II триместре (на 20—300%) [26, 62]. Между 20-й и 30-й неделями беременности уровень лептина стабилизируется, после родов — снижается. У беременных также отмечена выраженная зависимость секреции лептина от уровня эстрогенов, особенно в I триместре, а во II и III — от уровня хорионического гонадотропина [26]. Она коррелирует с массой тела беременных, с ИМТ, толщиной подкожной жировой клетчатки [22]. Все это указывает на роль лептина в мобилизации жира у беременных. У лактирующих и нелактирующих женщин обнаружен одинаковый уровень продукции лептина [6]. Таким образом, лептин влияет на функцию репродуктивной системы и, наоборот, половая система влияет на секрецию лептина. Лептин непосредственно воздействует на яичники, где были обнаружены его рецепторы [8]. Введение лептина грызунам стимулирует секрецию гонадотропинов и развитие фолликулов в яичниках [8]. Лептин угнетает действие инсулиноподобного фактора роста на продукцию эстрогенов (17 β -эстрадиола). Считается, что только при нормальном уровне лептина возможна нормальная менструальная функция и фертильность [18].

На секреции лептина отражаются вредные привычки, особенно курение. Курение женщин во время беременности сопровождается снижением уровня лептина у новорожденных, которое четко коррелирует с числом сигарет, выкуренных матерью за сутки. Это снижение сильнее выражено у преждевременно рожденных детей [46]. У курящих мужчин уровень лептина выше, чем у некурящих [53]. Давно известно, что у людей, бросающих курить, масса тела увеличивается, что в определенной степени связано с изменением секреции лептина и пока еще детально не изучено. Возможно, прекращение курения воздействует на основной обмен не через лептин, а посредством других факторов [74]. Употребление алкоголя тоже изменяет секрецию лептина, но, по-видимому, опосредованно через подавление выработки НП Y.

Важным регулятором секреции лептина является инсулин. Лептин адипоциты вырабатывают в ответ на повышение уровня инсулина после еды. Концентрация лептина определяется инсулинемией не только после приема пищи, но и натощак [17, 34, 47, 60]. Изолированные адипоциты белого жира крыс секретируют лептин в ответ на добавление инсулина [23]. Индуцированная инсулином продукция лептина подавляется катехоламинами, ак-

тивирующими β_3 -адренорецепторы; β_1 - и β_2 -адренорецепторы в этом действии катехоламинов не участвуют [23]. Однако рядом авторов не выявлено корреляции между содержанием лептина и инсулина после приема пищи. Это позволило им считать, что гиперлептинемия не является результатом гиперинсулинемии [15, 56]. По данным S. Haffner, колебания уровней лептина и инсулина в течение суток отрицательно коррелируют между собой [25]. Таким образом, вопрос о взаимодействии лептина и инсулина в организме требует дальнейшего уточнения.

Недостаточно изучено влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на секрецию лептина. Имеются сообщения о том, что глюкокортикоиды у здоровых людей ее резко повышают. Так, назначение дексаметазона добровольцам в течение 4 дней в суммарной дозе 10 мг повысило уровень лептина на 64—111% независимо от пола и возраста [16]. По данным других авторов, уровень лептина отрицательно коррелирует с активностью системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников [34]. Имеются также публикации, отрицающие существенную зависимость лептинемии от уровня кортизола [56]. Следовательно, вопрос об участии надпочечниковых гормонов в регуляции секреции лептина требует дальнейшего изучения.

В литературе появились сообщения о том, что секрецию лептина регулируют не только гормональные факторы, но и ряд цитокинов, в частности фактор некроза опухолей, интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α) [31, 47]. Показано, что ИЛ-1 α увеличивает концентрацию лептина в сыворотке человека. Так, 14 пациентам с опухолями в возрасте 32—70 лет с ИМТ 17,9—37 кг/м² вводили внутривенно ИЛ-1 α в течение 5 сут. У 12 из 14 больных концентрация циркулирующего лептина увеличивалась уже через 1 сут после 1-й инфузии ИЛ-1 α , через 5 сут хронической инфузии ИЛ-1 α лептинемия снижалась до исходного уровня. Таким образом, лептин, вероятно, участвует в развитии анорексии у онкологических больных через ИЛ-1 α [47].

В настоящее время ведется активное изучение изменения секреции и метаболизма лептина при различных патологических состояниях, в первую очередь при ожирении и сахарном диабете типа 2 (СД2). Возникновение ожирения стали связывать с нарушением секреции лептина в организме. В 1994 г. был открыт ген лептина ОВ [25]. Позднее были обнаружены гены рецептора лептина на клеточных мембранах. Мутация гена лептина или гена его рецептора приводит к развитию ожирения, что подтверждено в эксперименте на мышах [34]. Появились единичные описания таких дефектов у человека. Доказано, что при ожирении изменяются соотношения между секрецией лептина и НП У [70], нарушается транспорт лептина в центральную нервную систему (ЦНС), а похудание (даже незначительное, в пределах 2—2,5 кг) приводит к улучшению транспорта лептина в ликвор и ЦНС: обнаружено возрастание отношения уровня лептина в спинно-мозговой жидкости к его уровню в сыворотке крови [36]. При ожирении возрастает содержание свободного лептина в крови, что может приводить к нарушению его транспорта, биологиче-

ской активности и/или клиренса [28]. Кроме того, чувствительность к лептину при ожирении резко снижается или полностью отсутствует, что приводит к высокой гиперлептинемии [40]. Предполагают, что такие нарушения связаны с низкой чувствительностью к инсулину. В ходе нагрузочного теста с инсулином повышение лептинемии на 20% отмечено только у женщин, но не у мужчин. Таким образом, гиперлептинемия связана с низкой чувствительностью к инсулину только у мужчин [33]. Секреторная реакция лептина на дексаметазон при ожирении не только не нарушена, но даже более выражена, чем у лиц с нормальной массой тела [16]. Уже давно предполагалось, что у больных ожирением возможен дефект гена рецептора лептина [7, 11]. В дальнейшем эта гипотеза подтвердилась: резистентность к лептину у больных ожирением в ряде случаев связана с генетическим дефектом в его рецепторах. Некоторые авторы считают резистентность к лептину главным нарушением при ожирении, а точнее — вероятной причиной ожирения [7, 11]. Так, P. Considine и соавт. обнаружили настолько выраженную резистентность к лептину у больных ожирением, что его уровень в сыворотке крови был в 4 раза выше, чем у лиц без ожирения [11]. При голодании у тучных наблюдается снижение лептинемии, причем непропорционально по отношению к снижению жировых отложений. После возвращения к нормальному питанию уровень циркулирующего лептина быстро повышается и уже через 12 ч достигает исходных показателей, причем содержание жира в рационе на это не влияет [71]. У лиц без ожирения голодание вызывает более значительное снижение уровня лептина, чем у людей с избыточной массой тела [34]. Однако имеются клинические и экспериментальные наблюдения нормальной лептинемии даже при морбидном ожирении, и этот факт пока не получил объяснений [7].

Лептин участвует в регуляции липидного обмена, хотя еще неясно — непосредственно или через инсулин [50]. Так, сывороточный уровень лептина четко коррелирует с содержанием в крови триглицеридов (ТГД) [12, 17, 59], но нет корреляции с уровнями других липидов [12], а с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяется отрицательная корреляция [17]. Интересен тот факт, что продукция лептина во время физических упражнений умеренной интенсивности в течение 60 мин существенно не меняется. Выяснено, что средняя скорость образования лептина абдоминальной жировой тканью в ходе физической нагрузки остается без динамики [57].

Большой интерес вызывает изучение секреции при метаболическом синдроме Х, в который входят нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, повышение уровня ТГД и липопротеидов очень низкой плотности, снижение холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия, верхний тип ожирения, микроальбуминурия. Связь уровня в крови лептина с чувствительностью к инсулину (чем меньше чувствительность к инсулину, тем выше лептинемия) указывает на то, что гиперлептинемия является частью метаболического синдрома [17]. Жировая ткань салъ-

ника у больных с ожирением обладает повышенной способностью расщеплять инсулин. Это частично уменьшает эффекты, связанные с гиперинсулинемией. Высокая продукция лептина может быть сигналом для тканей, способных расщеплять инсулин, к снижению его уровня, что было показано путем сопоставления уровня лептина и инсулина в артериальной крови и крови из вены сальника [14]. Известно, что за регуляцию метаболизма висцерального и общего жира ответственны различные механизмы: лептинемия отражает количество общего жира в организме, но не висцерального, от которого зависит чувствительность к инсулину [19]. Возможно, уровень инсулина и чувствительность к нему связаны с лептинемией не непосредственно, а через массу жировой ткани [15, 27, 37, 50, 55, 63]. Изменение уровня инсулина в плазме не оказывает значительного влияния на продукцию лептина. Так, в ходе внутривенной пробы на толерантность к глюкозе лептинемия остается стабильной в течение 120-минутной пробы, когда значительно меняется содержание инсулина и глюкозы в крови [64]. Аналогичные результаты получены при проведении пробы с аргинином [44].

При СД2 уровень лептина также зависит от ИМТ [55, 72] и инсулинемии [54]. У мужчин с СД2 его уровень в сыворотке выше, чем у мужчин без диабета. У женщин с СД2 и без такового показатели лептинемии сходны и зависят от ИМТ [17]. Сам по себе СД2 и его тяжесть не влияют на уровень лептина [25, 63, 68]. У больных СД2 уровень лептина коррелирует с ИМТ и инсулинемией, но не зависит от возраста, уровня проинсулина и липидного спектра [55]. У пациентов, получающих инсулин концентрация лептина выше [55], хотя не все авторы так считают [41]. S. Dagogo-Jack и соавт. выясняли, стимулирует ли инсулин секрецию лептина у человека, исследуя уровень лептина у здоровых лиц и у больных СД2 натощак и после приема пищи в условиях эугликемии—гиперинсулинемии и при гипогликемии. Они не обнаружили корреляции между содержанием лептина и уровнем инсулина после приема пищи. Уровень лептина в плазме коррелировал с ИМТ у лиц с ожирением и не коррелировал с ним у лиц с нормальной массой тела. Авторы сделали заключение о том, что гиперлептинемия у человека не является результатом гиперинсулинемии [15]. При СД2 определяется резистентность не только к инсулину, но и к лептину, что способствует поддержанию повышенной массы жировой ткани, т. е. ожирение играет главную роль в снижении чувствительности к инсулину у больных СД2, а секретируемый адипоцитами лептин передает сигнал в гипоталамус о состоянии питания, регулируя тем самым энергетический обмен [55]. Однако некоторыми авторами не обнаружено зависимости между уровнем лептина в крови натощак, энергозатратами и теплопродукцией в покое [33]. При СД2 уровень фактора некроза опухолей коррелирует с уровнем лептина в сыворотке, т. е. иммунная система и при СД2 участвует в регуляции секреции лептина [47].

Терапия таблетированными сахарпонижающими препаратами влияет на секрецию лептина. Обнаружено, что под влиянием глибенкламида в те-

чение 1 сут в крови повышаются уровни лептина и инсулина. Акарбоза не дает этого эффекта. Не случайно, что у больных, длительно получающих глибенкламид, нередко наблюдается заметная прибавка массы тела [25]. Несомненный интерес представляет изучение вопроса о том, обусловлено ли выраженное чувство голода, возникающее на фоне гипогликемии, влиянием лептина. Проведенная проба с инсулиновой нагрузкой позволила M. Evans и соавт. показать, что во время острой гипогликемии уровень лептина снижается незначительно, несмотря на выраженное чувство голода, т. е. в данном случае ведущая роль принадлежит не лептину [20]. У пациентов с инсулиномой, т. е. при хронической гипогликемии, отмечено заметное повышение концентраций циркулирующих лептина и инсулина в крови. После хирургического лечения опухоли выявлена нормализация концентрации этих гормонов в сыворотке крови [35].

Изучается продукция лептина у больных с патологией щитовидной железы. По мнению одних авторов, непродолжительный гипертиреоз не влияет на секрецию лептина. Например, 22 здоровым добровольцам давали по 50 мкг трийодтиронина 2 раза в день в течение недели. Уровень лептина не изменился, хотя проявилось действие тиреоидных гормонов на число сердечных сокращений, систолическое АД, уровень холестерина, показатели метаболизма в костях [43]. Аналогичные результаты получены U. Leonhardi и соавт., они провели обследование 19 больных гипертиреозом. Концентрация лептина в сыворотке больных не отличалась от таковой у практически здоровых лиц из группы сравнения [39]. При гипотиреозе эти же авторы обнаружили повышение уровня лептина независимо от его этиологии. T. Yoshida и соавт. исследовали уровень лептина у 19 молодых женщин с гипертиреозом, у 17 — с гипотиреозом и у 23 женщин с нормальной функцией щитовидной железы. Во всех 3 группах была обнаружена корреляционная зависимость лептинемии и ИМТ. При этом независимо от ИМТ концентрация сывороточного лептина у больных гипотиреозом была достоверно ниже, чем у больных гипертиреозом и у здоровых женщин [73].

Недостаточно изучен вопрос о зависимости секреции лептина от гормона роста. У больных с дефицитом гормона роста уровень лептина повышен [53]. Это увеличение уровня лептина оказалось более выраженным у больных гипопитуитаризмом, сопровождающимся ожирением, причем у женщин оно было больше, чем у мужчин [1]. Таким образом, секреция лептина у больных гипопитуитаризмом с ожирением повышается в большей степени, чем у людей с ожирением и нормальной соматотропной функцией гипофиза. Очевидно, гормон роста подавляет продукцию лептина.

Уровень лептина в плазме у больных нервной анорексией понижается. Кроме того, при нервной анорексии по сравнению со здоровыми снижена концентрация лептина в ликворе. Если в результате лечения масса тела начинает повышаться, это сопровождается медленным повышением уровня лептина и в плазме, и в ликворе, достигая нормы [18], хотя не всегда [44]. Предполагают, что нормализация уровня лептина в спинно-мозговой жид-

кости еще до нормализации массы тела тормозит дальнейшую прибавку в массе и препятствует полной ее нормализации. Возможно, это обусловлено непропорционально высоким увеличением массы жировой ткани у больных нервной анорексией в ходе лечения.

В литературе обсуждается роль лептина в регуляции гипофизарной секреции гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и пролактина [6]. Корреляции лептинемии с уровнем ФСГ и ЛГ не отмечено [59]. Введение лептина грызунам стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ и развитие фолликулов в яичниках [8]. Появилась серия работ, посвященных изучению секреции лептина у женщин с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ). Известно, что это заболевание характеризуется гиперсекрецией ЛГ, гиперандрогенией, резистентностью к инсулину. Можно ожидать, что при этом нарушается и секреция лептина. Однако оказалось, что уровень лептина в сыворотке крови при СПКЯ не отличается от такового у здоровых женщин с нормальной менструальной функцией [38, 42]. Лишь отдельные авторы находили повышение секреции лептина у таких больных [8]. Средний уровень инсулина в крови при СПКЯ приблизительно в 2 раза выше, чем в норме [38], и пока неясен вопрос, коррелирует ли при этом уровень лептина с инсулинемией: по мнению одних авторов, имеется положительная корреляция с инсулинемией натошак и средним уровнем циркулирующего инсулина за сутки [38]; по мнению других, такой зависимости нет [42]. Повышение уровня инсулина у больных СПКЯ, вызванное резистентностью к инсулину, не повышает у них лептинемии [42]. Проведены исследования, направленные на повышение чувствительности к инсулину: больных СПКЯ лечили троглитазоном, повышающим чувствительность к инсулину, в дозе 200 и 400 мг в день в течение 3 мес. После лечения уровень лептина существенно не менялся, хотя троглитазон снизил уровень инсулина в крови, а наряду с этим и уровень эстрадиола, и свободного тестостерона [42]. Возмущают стимулирующее влияние гиперинсулинемии на секрецию лептина. Лептинемия отрицательно коррелирует с чувствительностью к инсулину и уровнем глобулина, связывающего половые гормоны [38], положительно — с уровнем ЛПВП, ТГД, аполипопротеина А1 [9], не коррелирует с базальными уровнями общего и свободного тестостерона, ДГЭАС, эстрадиола [42]. Высокие уровни ЛГ и андрогенов и повышенная резистентность к инсулину, свойственные СПКЯ, влияют на уровень лептина опосредованно [9]. В отличие от здоровых женщин лептинемия у женщин с СПКЯ отрицательно коррелирует со средним уровнем ЛГ за сутки и со средней амплитудой пиков ЛГ [38]. Возможно, это обусловлено тем, что лептин угнетает действие инсулиноподобного фактора роста 1 на продукцию 17 β -эстрадиола. Предполагают, что причиной бесплодия у больных СПКЯ является нарушение чувствительности созревающих фолликулов к инсулиноподобному фактору роста 1 из-за гиперлептинемии. Однако это подтверждено не у всех больных [8]. J. Саго и соавт. предлагают про-

должать исследования, поскольку не изучены соотношение свободного и связанного лептина (является ли идентичным у больных СПКЯ и у здоровых женщин), суточный ритм секреции лептина и чувствительность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы к лептину у больных СПКЯ [8].

Поскольку взаимодействие тестостерона и лептина может иметь значение в регуляции функционирования системы гипоталамус—гипофиз—половые железы—жировая ткань, участвующей в поддержании массы тела и репродуктивной функции, определение лептинемии у мужчин с гипогонадизмом поможет оценить адекватность заместительного лечения [3, 32]. При гипогонадизме у мужчин уровень циркулирующего лептина приблизительно в 3 раза выше, чем у здоровых лиц, а заместительная терапия тестостероном даже у пожилых больных приводит к снижению уровня лептина до нормы наряду с увеличением мышечной силы и уровня гемоглобина [3, 32, 66].

Проводится изучение влияния лептина на патогенез неэндокринных заболеваний. Не обнаружено корреляции уровня лептина с риском развития ИБС [12]. Такое заключение сделано на основании наблюдения за 2103 франко-канадцами на протяжении периода с 1985 до 1990 г. В начале исследования у них не было ИБС, к концу исследования у 114 из них развилась ИБС. Хотя уровень лептина в плазме коррелирует с ожирением, тем не менее он не является независимым фактором риска развития ИБС у мужчин. Исследована секреция лептина при терминальной стадии хронической почечной недостаточности: обнаружено повышение его уровня, которое, однако, не является причиной снижения массы тела у больных. Поскольку уровень циркулирующего лептина не коррелирует с остаточной функцией почек, его высокий уровень обусловлен повышенной его продукцией. Такой вывод сделан на основании обследования 141 больного с хронической почечной недостаточностью, находящегося на хроническом гемодиализе: лептинемия до и после сеанса гемодиализа оставалась без динамики, не коррелировала с уровнем паратгормона, β_2 -микроглобулина, креатинина, с длительностью гемодиализа [48]. Вероятно, лептин участвует в патогенезе заболеваний печени, поскольку в клетках печени он либо подавляет этапы обмена, загускаемые инсулином, либо усиливает другие эффекты действия инсулина в гепатоцитах [40].

Немногочисленны сообщения о секреции лептина при онкологических заболеваниях. Оценена роль лептина и инсулина в патогенезе кахексии у больных раком легкого: выявлены гиперлептинемия, гиперинсулинемия и резистентность к инсулину. Эти нарушения механизмов регуляции массы тела, по-видимому, опосредуются цитокинами [13].

Активно ведутся исследования по использованию лептина в качестве средства для лечения ожирения и подавления аппетита. Препарат синтезирован и проходит первую стадию клинических испытаний [7, 40]. Разрабатываются препараты, повышающие чувствительность к лептину: мишенью служат лептиновые рецепторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Shoumer K. A. S., Anyaoku V., Richmond W., Johnston D. G. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 2. — P. 153—159.
2. Apter D. // Ibid. — P. 175—176.
3. Behre H. M., Simoni M., Nieschlag E. // Ibid. — P. 237—240.
4. Bennett P. A., Lindell K., Karlsson C. et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 152. — Suppl. — P. 40.
5. Blum W. F., Englaro P., Hanitsch S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2904—2910.
6. Butte N. F., Hopkinson J. M., Nicolson M. A. // Ibid. — N 2. — P. 585—589.
7. Caro J. F., Sinha M. K., Kolaczynski J. W. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 11. — P. 1455—1462.
8. Caro J. E. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1685—1686.
9. Chapman I. M., Wittert G. A., Norman R. G. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46, N 2. — P. 175—181.
10. Clayton P. E., Gill M. S., Hall C. M. et al. // Ibid. — N 6. — P. 727—733.
11. Considine R. V., Considine E. L., Williams C. J. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 7. — P. 992—994.
12. Couillard C., Lamarche B., Mauriege P. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 5. — P. 782—786.
13. Crown A. L., Mohamed-Ali V., Cottle K. et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 155, Suppl. 2. — P. 32.
14. Cuatrecasas G., Granada M. L., Formiguera X. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 48, N 2. — P. 181—185.
15. Dagogo-Gack S., Fanelli C., Paramore D. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 5. — P. 695—698.
16. Dagogo-Gack S., Selke G., Melson A. K., Newcomer J. W. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 10. — P. 3230—3233.
17. De Courten M., Zimmet P., Hodge A. et al. // Diabet. Med. — 1997. — Vol. 14, N 3. — P. 200—208.
18. Djurovic M., Damjanovic S., Petakov M. et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 152. — Suppl. — P. 66.
19. Dua A., Hennes M. I., Hoffmann R. G. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 11. — P. 1635—1637.
20. Evans M. L., Hopkins D., Lomas J. et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13. — Suppl. 7. — P. 28.
21. Garcia-Mayor R. V., Andrade M. A., Rios M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2849—2855.
22. Geary M., Persaud M., Wilshin J. et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 152. — Suppl. — P. 175.
23. Gettys T. W., Harkness P. J., Watson P. M. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 9. — P. 4054—4057.
24. Haffner S. M., Stern M. P., Miettinen H. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 6. — P. 822—824.
25. Haffner S. M., Hanefeld M., Fischer S. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 9. — P. 1430—1434.
26. Hardie L., Trayhurn P., Abramovich D., Fowler P. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 1. — P. 101—106.
27. Harigaya A., Nagashima K., Nako Y., Norikawa A. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 10. — P. 3281—3284.
28. Houseknecht K. L., Mantzoros C. S., Kuliawat R. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 11. — P. 1638—1643.
29. Jacob R. J., Dziura J., Medwick M. B. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 46, N 1. — P. 150—152.
30. Jakimiuk A. J., Kotarski J., Skrzynski J., Jakowicki J. A. // Eur. J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 28. — Suppl. 1. — P. 13.
31. Janik J. E., Curti B. D., Considine R. V. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 3084—3086.
32. Jockenhovel F., Blum W. F., Vogel E. et al. // Ibid. — N 8. — P. 2510—2513.
33. Kennedy A., Gettys T. W., Watson P. et al. // Ibid. — N 4. — P. 1293—1300.
34. Korbonits M., Tainer P. J., Little J. A. et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 152. — Suppl. — P. 39.
35. Korbonits M., Trainer P. J., Little J. A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46, N 6. — P. 751—757.
36. Krotkiewski M., Holmgren E., Karlsson U. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 351, N 9100. — P. 415—416.
37. Larsson H., Elmstahl S., Ahren B. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 11. — P. 1580—1584.
38. Laughlin G. A., Morales A. J., Yen S. S. C. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1692—1696.
39. Leonhardt U., Ritzel U., Schafer G. et al. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 157, N 1. — P. 75—79.
40. Leptin May Cause Diabetes // Biotechnol. News. — 1996. — Vol. 16, N 28. — P. 1.
41. McGregor G., Desaga J. F., Ehlenz K. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 4. — P. 1501—1504.
42. Mantzoros C. S., Dunaif A., Flier J. S. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1687—1691.
43. Mantzoros C. S., Rosen H. N., Greenspan S. L. et al. // Ibid. — N 2. — P. 497—499.
44. Mantzoros C. S., Flier J. S., Lesem M. D. et al. // Ibid. — N 6. — P. 1845—1851.
45. Mantzoros C. S., Flier J. S., Rogol A. D. // Ibid. — N 4. — P. 1066—1070.
46. Mantzoros C. S., Varvarigou A., Kaklamani V. G. et al. // Ibid. — N 9. — P. 2856—2861.
47. Mantzoros C. S., Moschos S., Avramopoulos I. et al. // Ibid. — N 10. — P. 3408—3413.
48. Merabet E., Dagogo-Jack S., Coyne D. W. et al. // Ibid. — N 3. — P. 847—850.
49. Montague C. T., Prins J. B., Sanders L. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 3. — P. 342—347.
50. Muscelli E., Camastra S., Masoni A. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 26, N 10. — P. 940—943.
51. Nagy T. R., Gower B. A., Trowbridge C. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2148—2152.
52. Nicklas B. J., Toth M. J., Goldberg A. P., Poehlman E. T. // Ibid. — N 1. — P. 315—317.
53. Nystrom F., Ekman B., Osterlund M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 2. — P. 191—198.
54. Paolisso G., Rizzo M. R., Mone C. M. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 48, N 3. — P. 291—297.
55. Pinkney J. H., Mohamed-Ali V., Goodrick S. J. et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13. — Suppl. 7. — P. 20.
56. Pringle P. J., Fall C. H. D., Hindmarsh P. C. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 152. — Suppl. — P. 114.
57. Recette S. B., Coppack S. W., Landt M., Klein S. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2275—2277.
58. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. et al. // Ibid. — N 11. — P. 3647—3654.
59. Rouru J., Anttila L., Koskinen P. et al. // Ibid. — N 6. — P. 1697—1700.
60. Saad M. F., Damani S., Gingerich R. L. et al. // Ibid. — N 2. — P. 579—584.
61. Samson W. K., Murphy T. C., Robinson D. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 11. — P. 5182—5185.
62. Sattar N., Pirwani I., Greer I. A., Wallace A. M. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 152. — Suppl. P. 168.
63. Schwartz M. W., Prigeon R. L., Kahn S. E., Nicolson D. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 9. — P. 1476—1481.
64. Segal K. R., Landt M., Klein S. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 7. — P. 988—991.
65. Shimizu H., Shimomura Y., Nakanishi Y. et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 154, N 2. — P. 285—292.
66. Sih R., Morley J. E., Kaiser F. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1661—1667.
67. Solin M. S., Boll M. J., Robertson I. et al. // Clin. Sci. — 1997. — Vol. 93, N 6. — P. 581—584.
68. Tasaka Y., Yanagisawa K., Iwamoto Y. // Endocr. J. — 1997. — Vol. 44, N 5. — P. 671—676.
69. Vogel G. // Science. — 1996. — Vol. 274, N 5292. — P. 1466—1467.
70. Wang Q., Bing C., Al-Barazanji K. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 3. — P. 335—341.
71. Weigle D. S., Duell P. B., Connor W. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 561—565.
72. Widjaja A., Stratton I. M., Horn R. et al. // Ibid. — P. 654—657.
73. Yoshida T., Momotani N., Hayashi M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 48, N 3. — P. 299—302.
74. Yoshinari M., Wakisaka M., Fujishima M. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 4. — P. 516.