

## ЛЕПТИН ТА ЙОГО РОЛЬ У ВНУТРІШНІЙ ПАТОЛОГІЇ

*Гормонально активний лептин является универсальным регулирующим адипоцитоклином, который играет патогенетическую роль не только в регуляции жирового и углеводного метаболизма, но и в патогенезе таких состояний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, стеатоз печени и поджелудочной железы, холестероз желчного пузыря, аллергия и бронхообструкция. Тем не менее, механизмы его влияния и значение изменений для клиники требуют дальнейшего изучения.*

**Ключевые слова:** лептин, механизм действия, адипоцитоклины, атеросклероз, холестероз, бронхиальная астма, ожирение.

\*\*\*

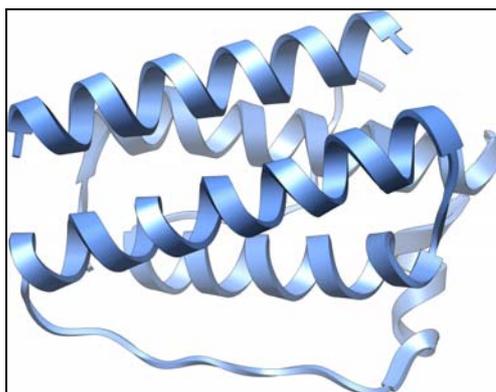
Останнім часом суттєво переглянута роль жирової тканини в організмі. Доведено, що вона може бути мішенню для аутоантитіл, що є непрямим доказом активного синтезу біологічно активних речовин нею [1,29]. Усі новітні дослідження розглядають жирову тканину як ендокринний та паракринний орган. Жирова тканина є не лише депо енергетичних запасів організму, а й продукує ряд гормонально активних речовин – адипокінів (adipose derived hormones), що вважаються ланками патогенезу порушень вуглеводного та ліпідного обміну [1] та, крім того, приймають участь у регулюванні інших процесів, передовсім, запалення та імунного гомеостазу [8]. На сьогодні відомо біля 100 речовин, які продукуються вісцеральною та підшкірною жировою тканиною. Серед них – лептин, адипонектин, резистин [26], фактор некрозу пухлин (ФНП)-альфа, інтерлейкін(ІЛ)-6, інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту-1 [1,59]. Одним з найважливіших ефектів адипокінів зараз вважається їх патогенетична участь у реалізації системного запалення, яке сприяє розвитку хвороб серцево-судинної системи, інсулінорезистентності та цукровому діабету, а також патології травної системи та бронхообструктивним хворобам. Найбільш відомим з адипокінів є лептин, проте відомості про його кількість та патогенетичне значення за даними різних авторів не є однотипними, що вимагає аналізу та подальших досліджень.

**Відомості про синтез та будову лептину.** Чистий лептин виділений та синтезований у 1994 р. Джефреєм Фрідманом (рис. 1) з Рокфелерського університету у процесі ідентифікації гену, відповідального за ожиріння в мишей [70], хоча непряме його вивчення почалась в експериментах з 60-х років минулого століття.



Рис. 1. Джефрей Фрідман (народ. 20.7.54)

Лептин (від грецького *leptos* – тонкий, слабкий) – протеїн з молекулярною масою 16 кДа, який кодується геном *ob/ob* (*obese gene*) у 7 хромосомі людини та складається з 167 амінокислотних залишків (рис. 2).



**Рис. 2. Будова молекули лептину**

По структурі білок близький до першого класу цитокінів [2,54], має виражені гідрофільні властивості [41]. Доведено, що основна кількість лептину утворюється в клітинах білого та бурого жиру (причому його продукція білою підшкірною жировою клітковиною у 2,5 рази вища, ніж вісцеральними жировими депо). Крім того, лептин синтезується двома типами клітин шлункового епітелію, у скелетних м'язах та плаценті [1], а також у меншій кількості - в клітинах яйників, епітелії молочних залоз, кісткового мозку, паразитовидних залоз, печінки, легень. Це забезпечує універсальність регулювального ефекту лептину. Біологічна дія лептину відбувається через його взаємодію з рецепторами на клітинній поверхні, які мають 6 ізоформ, що різняться за довжиною цитоплазматичного домену, необхідного для здійснення сигнальної трансдукції [20]. Рецептори до лептину знаходяться у гіпоталамусі, плаценті, печінці, легенях, бета-клітинах підшлункової залози, ендотелії судин, м'язах, серці, рецепторах смаку [46].

**Основні функції лептину та механізми його дії.** Синтезований клітинами лептин частково зв'язується з білками плазми та проникає через гематоенцефалічний бар'єр до мозку, де взаємодіє з рецептором *ob-Rb* (довгий рецептор лептину) в центрі насичення – вентромедіальному ядрі гіпоталамуса, а також з рецепторами клітин в аркуатному, дорсомедіальному та паравентрикулярному ядрах. Ця взаємодія дає сигнал структурам головного мозку про запаси жирової тканини та ймовірність голоду, стимулює виділення нейронами меланокортину, який пригнічує апетит [1,31,67]. Внаслідок цього активується субстанція *stat3* у клітині, яка фосфорилується, потрапляє у ядро та викликає зміну експресії генів. Це приводить до зміни метаболізму ендоканабіноїдів, які відповідають за відчуття апетиту.

Таким чином, основною функцією лептину є вплив на продукцію нейропептидів та нейротрансмітерів з анорексигенним впливом у гіпоталамусі, що забезпечує регуляцію вживання їжі [43]. Регуляція апетиту і насичення, використання та витрат енергії забезпечується складною нейрогуморальною системою з каскадною дією та численними оберненими зв'язками. Дані механізми регуляції апетиту та насичення можна поділити на короточасні та довготривалі [4]. Короточасні механізми забезпечують глюкоза та амінокислоти плазми, холецистокінін та сигнали про насичення, які надходять із шлунково-кишкового тракту та печінки через аферентні волокна блукаючого нерва в стовбур головного мозку. Довготривалий механізм, що забезпечує регуляцію харчової поведінки та контроль маси тіла впродовж тривалого часу, включає нейрональні системи (гіпоталамус) із залученням різноманітних трансмітерів, до яких відносять і гормон лептин [2,13].

Лептин регулює масу тіла частково за рахунок активації симпатичної нервової системи, що веде до збільшення теплоутворення і використання енергії [35], частково – через обернений зв'язок пригнічує власну продукцію.

Також лептин вважається регулятором синтезу інсуліну, оскільки пригнічує його синтез та обмежує гіперінсулінемію. На сьогодні точно не встановлено, що є первинним у цьому патогенетичному зв'язку. Вважається, що це інсулін стимулює синтез лептину, значна кількість якого за принципом оберненого зв'язку зменшує продукцію інсуліну, що доведено в експериментальних умовах на культурі адипоцитів [57]. Доказом цього також є те, що синтез лептину збільшується після піку секреції інсуліну під час прийому їжі і чітко корелює з рівнем інсуліну [19]. Аналогічний ефект

спостерігається після парентерального введення інсуліну, коли концентрація лептину підвищується протягом декількох днів, а зниження рівня інсуліну в крові після цього приводить до зменшення кількості лептину. Лептин може пригнічувати як базальну, так і глюкозостимульовану секрецію інсуліну [27]. Переважно лептин пригнічує другу фазу інсулінової секреції та гальмує експресію мРНК препроінсуліну [27]. Механізм дії лептину полягає в тому, що він активує вихід іонів калію з клітин, що сприяє гіперполяризації мембран бета-клітин підшлункової залози та супроводжується пригніченням секреції інсуліну. Нещодавно було доведено, що специфічною мішенню для лептину є важливий компонент секреції інсуліну – фосфоліпаза C/протеїнкіназа C [62].

Наявність зв'язків між лептином та кількістю інсуліну доводить його рівень у хворих на цукровий діабет (ЦД) та виявлена пряма кореляція між цими параметрами. Так, вивчення рівнів лептину в 4-х групах хворих, показало, що найвищі були виявлені у пацієнтів з ЦД та діабетичною кардіоміопатією без артеріальної гіпертензії (АГ) або з нею [18]. Кореляційний аналіз зв'язків між гормонами, нейрогуморальним профілем і показниками ліпідного спектру крові виявив кореляційні зв'язки лептину з інсуліном ( $r=0,4$ ), рівнем адренореактивності організму ( $r=0,8$ ) за умов підвищеної маси тіла та з кількістю розчинного рецептору лептину ( $r=0,5$ ) за умов ожиріння [5].

Важливим механізмом дії лептину є активація симпатичної нервової системи, яка приймає участь у регулюванні серцевої діяльності (артеріального тиску та частоти серцевих скорочень), енергообміні, теплопродукції, кісткоутворенні. Доказом цього є описані кореляції лептину за умов підвищеної маси тіла з рівнем адренореактивності організму ( $r=0,8$ ), що визначено методом зміни осморезистентності еритроцитів під впливом бета-адреноблокаторів [5].

Також лептин здійснює захист периферійних тканин від накопичення ліпідів, а, отже, приймає участь у регуляції гомеостазу жирних кислот [9,10,27], що здійснюється шляхом запобігання ліпогенезу та посилення бета-окиснення вільних жирних кислот [66].

Ще однією з функцій лептину є регуляція менструального циклу в жінок та регуляція репродуктивної функції як в чоловіків, так і в жінок. За умов критичного зменшення рівня лептину в крові припиняються овуляція та менструації. Встановлена тенденція до збільшення рівня лептину в жінок після менопаузи, особливо після хірургічної, що асоціювалось з вираженою атерогенною направленістю змін параметрів ліпідного обміну та гіперінсулінемією [15].

Лептин приймає участь у регуляції кількості кісткової маси. Через безпосередні сигнали головного мозку та активацію симпатичної нервової системи він збільшує вміст кіркової речовини кістки, активує метаболізм клітин кістки, що вказує на перспективи його використання з метою лікування [38].

Поки тільки експериментально встановлено, що лептин приймає участь у регуляції імунної відповіді, зокрема, в регуляції функції Т-лімфоцитів. Також асоціація з імунною системою підтверджується здатністю лептину підвищувати продукцію цитокінів та фагоцитоз макрофагів [8].

В меншій кількості лептин продукується в альвеолярних інтерстиціальних фібробластих (ліпофібробластих). Рецептори до лептину містяться на альвеолярних пневмоцитах III типу, які приймають участь у продукції сурфактанту. Проте, дані щодо ролі лептину у дозріванні легеневої тканини та продукції сурфактанту досі є контрверсійними [63].

Таким чином, можна визначити наступні функції лептину та механізми його дії, які забезпечують патогенетичну роль у багатьох хворобах:

- 1) центральна регуляція апетиту, відчуття насиченості та маси тіла,
- 2) регуляція рівня продукції інсуліну через активацію виходу іонів калію з клітин, що сприяє гіперполяризації мембран бета-клітин підшлункової залози та супроводжується пригніченням секреції інсуліну,
- 3) участь у патогенезі синдрому системного запалення через стимуляцію синтезу та активацію цитокінів,
- 4) збільшення кальцифікації клітин судинної стінки і тромбозу, сприяння посиленню агрегації тромбоцитів,
- 5) посилення продукції активних форм кисню, що приводить до системного оксидантного стресу,
- 6) регуляція гомеостазу жирних кислот та захист клітин від накопичення ліпідів,
- 7) тригерний фактор статевого дозрівання, участь у процесі репродукції в чоловіків та жінок, регуляція менструального циклу,
- 8) регуляція імунної відповіді через вплив на функцію Т-лімфоцитів, підвищення продукції цитокінів та активацію фагоцитозу макрофагами,
- 9) активація симпатoadреналової системи,

- 10) стимуляція ангиогенезу через збільшення судинного ендотеліального фактора росту,
- 11) стимуляція проліферації гемопоетичних клітин,
- 12) регуляція продукції сурфактанту в легенях,
- 13) регуляція кількості кісткової маси, участь в обміні речовин клітинами кістки, активація утворення кіркового шару кістки.

**Визначення лептину та його рівень.** В жінок кількість лептину приблизно у 2 рази вища, ніж у чоловіків внаслідок більшої кількості підшкірного жиру, де переважно синтезується лептин, та внаслідок стимуляції його синтезу естрогенами. Обстеження 57 пацієток 14-25 років з ожирінням показало, що у 89% з них виявлено гіперлептинемію [23].

Для визначення рівня лептину в крові використовують імуноферментний аналіз. Рівень лептину (в нормі 5-15 нг/мл) [12] різниться в чоловіків та жінок. Норми: чоловіки  $3,5 \pm 0,3$  нг/мл, жінки у пременопаузі -  $14,9 \pm 1,9$  нг/мл; жінки у постменопаузі -  $16,3 \pm 3,3$  нг/мл. У групі з приблизно однаковою кількістю здорових чоловіків та жінок рівень лептину склав  $10,45 \pm 5,03$  нг/мл [19]. У 15 практично здорових осіб віком  $54 \pm 3$  роки рівень лептину склав  $9,97 \pm 0,77$  нг/мл [20].

Рівень лептинемії має циркадні коливання, вночі він підвищується приблизно на 30 %. Крім того, лептин зростає за умов ожиріння (до 35-200 нг/мл), хоча в частини осіб з ожирінням він є в нормі. Підвищення маси тіла на 10 кг приводить до збільшення лептину на 300 %. Зростання лептину також спостерігається при надмірному харчуванні, надміру жирної їжі в раціоні. Крім цього, рівень лептину підвищують інсулін, глюкокортикостероїди, соматотропний гормон, естрогени, ендотоксини, цитокіни. Глюкокортикоїди безпосередньо стимулюють синтез лептину в культурі адипоцитів. Експресія лептину підвищується у відповідь на хронічне підвищення концентрації кортизолу. Синтез лептину стимулюється інфекцією, ендотоксинами та цитокінами (фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкін-1). Підвищення рівня лептину внаслідок збільшення рівня цитокінів може бути однією із причин анорексії та втрати ваги при запальних захворюваннях [42].

Зменшення лептину спостерігається за умов зниження маси тіла (10 % маси – 53 % лептину), голодування, низького індексу маси тіла, а також при впливі холоду, фізичного навантаження, тестостерону, гормонів щитоподібної залози, катехоламінів (адреналін). Існує обернена кореляція між секрецією лептину, кортизолу та адренокортикотропного гормону. В ряді досліджень було доведено, що фактор некрозу пухлин-дельта та ІЛ-6 знижують рівень лептину [35]. Куріння також сприяє зниженню рівня лептину за рахунок розвитку гіперадренергічного стану.

**Регуляція продукції лептину** виявилась досить складною і дотепер чітко не встановлено. Синтез лептину кодується генетично. Раніше було описано декілька мутацій гену лептину, які приводили до значного ожиріння вже в дитячому віці [53], але в ході подальших масштабних досліджень подібні мутації в загальній популяції людей майже не виявлялись [55,31]. Отже, можна стверджувати, що дефіцит лептину не є причиною ожиріння. Навпаки дуже часто у пацієнтів з даною проблемою спостерігається підвищений рівень лептину в крові [31]. Проте, не підлягає сумніву зв'язок маси тіла з рівнем лептину. Так, зменшення кількості жирової клітковини та зниження маси тіла на 10 % призводить до зниження концентрації лептину на 53 % [65]. Набір маси тіла на 10 % веде до збільшення вмісту сироваткового лептину втричі [44].

Вважається, що ймовірною причиною гіперлептинемії є резистентність рецепторів до лептину. Рецептори до лептину у великій кількості розміщені в гіпоталамусі та в меншій кількості у печінці, бета-клітинах підшлункової залози, Т- і В-лімфоцитах, легенях, стінках судин, серці [61]. Дослідження свідчать, що концентрація лептинового рецептора знижена при ожирінні та підвищена за умов значного зниження маси тіла чи після хірургічних втручань. Причому, може мати значення як кількість рецепторів, так і їх активність – функціональний стан. Експерименти на мишах підтверджують теорію про те, що збільшена кількість лептину пригнічує активність власних рецепторів [60]. Чим більше лептину, тим менше споживання їжі, яка підвищує секрецію лептину. Існує первинна нечутливість рецепторів (внаслідок мутації гена лептинового рецептора), що буває вкрай рідко, та вторинна нечутливість, яка часто зустрічається у осіб з ожирінням (аналогом є ЦД 2-го типу, коли спостерігається резистентність рецепторів до інсуліну) [21,7].

Продукція лептину може відповідати на цитокінову стимуляцію. Експериментальні роботи показали, що фактор некрозу пухлин-альфа стимулює секрецію лептину в культурі адипоцитів від мишей з ожирінням [8].

Рецептори до лептину виявлені в клітинах мозкової речовини наднирників, що може свідчити про те, що лептин стимулює синтез катехоламінів. Зниження рівня лептину спостерігається під час голодування, під час активного фізичного навантаження, а найвищий рівень – вночі та при інсулінорезистентності.

Гіперліпідемія може також виникати внаслідок резистентності до ендogenousного інсуліну. Описано, що збільшення відношення кількості лептину до тригліцеридів сироватки [37] до 2,7, що істотно перевищує норму, є ознакою лептинорезистентності. Виявлені прямі кореляції між рівнем лептину та ХС-ЛПНЩ, лептином та НОМА-індексом інсулінорезистентності [5].

### **Лептин та ожиріння**

Хоча зв'язок лептину з ожирінням зараз не дискутується, остаточні патогенетичні механізми його впливу не відомі. Оскільки встановлено, що вміст лептину крові корелює з масою тіла [41], то чим більша маса жирової тканини, тим більше вона секретує гормону в кров'яне русло. Перш за все, встановлено, що за умов ожиріння виникає гіперлептинемія, що також підтверджує описаний прямий зв'язок лептину з індексом маси тіла ( $r=0,4$ ) [5]. Однак виявляється, що в хворих з ожирінням лептин втрачає свої анорексигенні властивості. Тобто, розвивається лептинорезистентність. Одним з ймовірних механізмів розвитку її може бути наявність дефектів у рецепторі до лептину. Описано недостатнє збільшення рівня розчинного рецептора лептину в сироватці крові [5]. Вважається, що деякі ізоформи рецептора лептину помилково підлягають незначним міссенс-мутаціям - сплайсингу – процесу вирізання фрагментів матричної РНК у процесі транскрипції. Внаслідок цього такі рецептори не можуть приймати участі в передачі імпульсів, а рецептори, які ще функціонують, також зменшують свою функцію [47]. Саме ця мутація супроводжується ожирінням, не дивлячись на те, що рівень експресії гена лептину є дуже високим.

Лептинорезистентність може бути також обумовлена зменшенням кількості білка, який зв'язує лептин у крові, а також порушенням трансдукції пострецепторного сигналу.

### **Лептин та серцево-судинний континуум**

У багатьох дослідженнях виявлена кореляція концентрації лептину крові з різними хворобами серцево-судинного континууму, зокрема, гострим інфарктом міокарда, ішемічною хворобою серця, хронічною серцевою недостатністю, гіпертрофією лівого шлуночка, ішемічним та геморагічним інсультами, рестенозом після коронарного стентування [20,25].

*Артеріальна гіпертензія та лептин.* Проблема активності лептину докладно вивчається, зокрема, при артеріальній гіпертензії (АГ) [5,12,14], розвиток якої часто йде паралельно з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну. Так, визначення лептину в 123 хворих на АГ показало, що із зростанням його рівня спостерігається не тільки прогресивне зростання індексу маси тіла та обводу талії, але й систолічного та діастолічного артеріального тисків, інсуліну та індексу інсулінорезистентності НОМА. Третилі рівнів лептину в цих хворих склали відповідно  $5,42\pm 0,21$  нг/мл,  $9,69\pm 0,25$  нг/мл та  $17,71\pm 1,33$  нг/мл [6]. У клініці часто спостерігаються великі коливання кількості лептину, що утруднює інтерпретацію отриманих даних. Так, у хворих на АГ за умов нормальної маси тіла рівень лептину склав  $16,9\pm 15,3$  нг/мл, за умов надлишкової маси –  $15,1\pm 12,5$  нг/мл, тоді як за умов ожиріння  $56,4\pm 41,2$  нг/мл. Аналогічна тенденція визначена в кількості розчинного рецептора до лептину – відповідно  $25,5\pm 11,8$  нг/мл,  $24,3\pm 12,4$  нг/мл,  $32,5\pm 28,4$  нг/мл [5].

Деякі патогенетичні ефекти лептину дозволяють вважати його активним засобом регуляції артеріального тиску, хоча остаточно механізм такого впливу не встановлений. Оскільки рецептори до лептину виявлені в клітинах мозкової речовини наднирників, це може свідчити про те, що лептин стимулює синтез катехоламінів - потужних вазопресорів. Але за умов надмірної стимуляції чи кількості катехоламіни знижують виділення лептину, очевидно, шляхом активації бета-адренергічних рецепторів. Таким чином замикається повне патогенетичне коло.

Іншим механізмом підвищення артеріального тиску під дією лептину є активація симпатичної нервової системи під його впливом, що призводить не тільки до збільшення теплоутворення і використання енергії [35], але й до підвищення тиску. Описано, що за умов підвищеної маси тіла лептин істотно корелює з рівнем адренореактивності організму ( $r=0,8$ ), що супроводжується зміною осмотичної резистентності еритроцитів під впливом бета-адреноблокаторів [5]. Високий рівень лептину приймає участь у формуванні та підтриманні більш високих цифр артеріального тиску, тобто, в хворих на АГ встановлений лептин-залежний механізм гіперсимпатикотонії. У той же час, в хворих з АГ та ожирінням залежність симпатикотонії від рівня лептину втрачає лінійну залежність, що пояснюють розвитком інсулінорезистентності, посиленням секреції ангіотензину.

Запропонований патогенез АГ за умов метаболічного синдрому (МС). В основі його лежить інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія, а подальші впливи реалізуються через лептин, який корелює з індексом маси тіла, регулює відчуття голоду, є пов'язаним з активацією симпатичної нервової системи, розвитком дисфункції ендотелію, вазоконстрикцією, збільшенням загального периферійного судинного опору та серцевого викиду зі зростанням реабсорбції натрію та гіперволемією [24].

Також підвищення рівня лептину спостерігалось за умов поєднання АГ та тахікардії [4], що, ймовірно, також можна пояснити активацією симпатичної нервової системи. Рівень лептину зменшувався з лікуванням АГ, що, однак, залежало від статі пацієнта: у чоловіків рівень лептину істотно знижувався, тоді як у жінок зниження концентрації лептину було менш вираженим.

*Атеросклероз та лептин.* Продовжується вивчення рівнів лептину за умов атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), в патогенезі яких лежать процеси системного запалення. У 2001 р. вперше лептин був визнаний новим незалежним фактором ризику ІХС [58]. Аналіз рівнів лептину показав істотне підвищення його в сироватці крові у всіх хворих на стенокардію з ожирінням порівняно з контрольною групою (без клінічних чинників загострення ІХС та супутньої патології), причому кількість його зростала пропорційно важкості (функціональному класу) стенокардії. Більш виражене підвищення виявлено в жінок, і у них була більш висока маса тіла. В контрольній групі лептин становив  $3,6 \pm 0,5$  нг/мл (ч) та  $5,1 \pm 0,7$  нг/мл (ж). За умов стабільної стенокардії II ФК з ожирінням  $4,2 \pm 0,6$  нг/мл (ч) та  $6,9 \pm 0,8$  нг/мл (ж), при стабільній стенокардії III ФК -  $7,5 \pm 1,4$  нг/мл (ч) та  $8,8 \pm 2,1$  нг/мл (ж), а в аналогічних хворих з нестабільною стенокардією -  $8,6 \pm 2,3$  нг/мл (ч) та  $9,1 \pm 2,4$  нг/мл (ж) відповідно [8].

Ще вищі значення лептину були встановлені в хворих з інфарктом міокарду (ІМ). У хворих на ІМ описаний прямий кореляційний зв'язок лептину з індексом маси тіла, обводом талії та його відношенням до обводу стегон, а також з вмістом глюкози натще [19]. Середній рівень лептину в хворих на ІМ без МС становив  $9,33 \pm 4,12$  нг/мл [19], що аналогічно кількостям при нестабільній стенокардії [8]. Цікаво, що в хворих з МС та ІМ також були виявлені різні рівні лептину. Найвищий був за умов ІМ, ожиріння, АГ та дисліпідемії ( $55,30 \pm 11,85$  нг/мл). Приєднання до цього списку ЦД привело до зменшення лептину до  $40,87 \pm 3,88$  нг/мл, а ІМ на фоні АГ, дисліпідемії та ЦД без ожиріння характеризувався лише помірно збільшеним рівнем -  $19,35 \pm 5,20$  нг/мл [19].

Звертає увагу факт виявлення протилежних змін рівня лептину за умов однакового патологічного процесу. Описано, що в першу добу ІМ серед хворих на ЦД 2 типу виявляють осіб як з посиленням, так і пригніченням синтезу лептину. Більш того, в осіб з низьким рівнем лептину ( $6,9$  нг/мл) показники діабетичної дисліпідемії були достовірно гіршими, ніж у пацієнтів з високим його рівнем ( $14,4$  нг/мл). Крім того, саме гіполептинемія супроводжувалась істотно вищими показниками системного запалення (СРП, фактор некрозу пухлин-альфа, ІЛ-4), дисфункції ендотелію, інсулінорезистентності та суттєво нижчими значеннями показника інсуліночутливості [20].

Патогенетичне значення лептину в атеросклеротичному процесі зумовлено також тим, що лептин сприяє кальцифікації клітин судинної стінки і тромбозу, сприяє посиленню агрегації тромбоцитів, посилює продукцію активних форм кисню, що потенціює оксидантний стрес, стимулює синтез та активацію цитокінів системного запалення, що ще більше посилює атеросклеротичне ураження судин.

#### **Лептин та хвороби травної системи**

Про патогенетичну роль лептину в розвитку хвороб травної системи відомо мало, хоча універсальність регуляторного впливу його дозволяє припускати існування таких патогенетичних зв'язків. Доказом цього є описаний вище механізм регуляції лептином синтезу інсуліну. Тому не виникає сумнівів, що рівень лептину є тісно асоційованим з станом підшлункової залози.

Встановлено також певну роль лептину в регулюванні вуглеводного та жирового обміну в гепатоцитах. Описано, що лептин змінює метаболізм вільних жирних кислот, що є одним з механізмів розвитку стеатозу печінки [11]. Однак, індекс гістологічної активності запалення у тканині печінки та активність трансфераз сироватки не були пов'язані з рівнями лептину [39]. За іншими даними, лептин є медіатором активації зірчастих клітин печінки та печінкового фіброзу непрямым шляхом через клітини Купфера. Ці ефекти частково опосередковуються трансформуючим фактором росту-бета1 [45]. Отже, лептин приймає участь у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки, яка тісно асоційована з стеатозом підшлункової залози та холестерозом жовчного міхура.

Ще менше відомо про патогенетичні зв'язки лептину з виникненням та прогресуванням патології жовчного міхура. Китайські вчені вказують, що в експерименті на кролях рівень лептину в підшкірній та вісцеральній клітковині над певними біологічно активними точками є вищим за умов холециститу [56]. В експерименті встановлено, що лептин-резистентні миші мають збільшений жовчний міхур з меншою скоротливою здатністю його, що може приводити до утворення каменів жовчного міхура за умов лептин-резистентного ожиріння [33]. Аналогічні дані отримані під час клінічних досліджень. Ці дані на аналогічній експериментальній моделі підтверджують інші автори, вказуючи при тому, що такі ж зміни розміру та скоротливості супроводжуються зменшенням сатурації холестеролу в жовчі паралельно із збільшенням холестеролу крові та стеатозом печінки та

зменшенням утворення кристалів холестеролу *in vitro* [48,49]. З цього автори роблять висновок, що зв'язок між ожирінням та утворенням каменів не вимагає гіперсекреції холестеролу жовчі [48]. Контроверсійними залишаються питання участі лептину в каменеутворенні в жовчному міхурі, хоча те, що він приймає участь у цьому процесі, вже не дискутується [34].

### **Бронхообструкція та лептин**

Якщо роль лептину в патогенезі серцево-судинних хвороб та цукрового діабету зараз активно вивчається, то його значення у виникненні інших станів та хвороб відомо значно менше. Вивчається роль лептину у патогенезі синдрому полікістозу яєчників [25]. Що стосується інших патологічних станів, то роль універсального регулятора лептину досі остаточно не встановлена. Перш за все, це відноситься до хвороб дихальної системи. Передумови для такого впливу мають бути, оскільки описані рецептори до лептину в легеневій тканині [20] та і сам гормон продукується альвеолярних інтерстиціальних фібробластах [63].

На даний час широко вивчається проблема взаємного обтяження таких двох патологій як бронхіальна астма (БА) та ожиріння [17]. Частота надлишкової маси тіла та ожиріння серед хворих на БА складає 46 % і 37 % відповідно. У 51 % хворих із надлишковою масою тіла та у 89 % із ожирінням виявлений вісцеральний тип жировідкладення [16].

Деякі дослідження показують, що бронхіальна астма частіше зустрічається у дітей та в людей з надлишковою вагою. Ймовірно, це пов'язано із порушенням у Т-клітинній ланці імунітету (лептин активує Т-лімфоцити периферійної крові, що містять на своїй поверхні рецептори до лептину), що спостерігається у пацієнтів з ожирінням. Під час експериментів на тваринах виявлено, що алергічні реакції зникають під час голодування, що також може свідчити про вплив лептину на лімфоцити. І навпаки, введення лептину сенсibilізованим овальбуміном мишам супроводжувалось гіперреактивністю бронхів та підвищенням IgE сироватки [64].

Вважається, що патогенетична роль лептину в розвитку бронхообструктивного синдрому полягає, передовсім, у його впливі на продукцію цитокінів [17]. Є думка, що лептин здатний активувати запалення в бронхах внаслідок посилення вивільнення ІЛ-1 $\beta$  [50], ІЛ-6, ІЛ-8, фактору некрозу пухлин- $\alpha$ , ростового онкогену- $\alpha$  та інших прозапальних цитокінів [69]. Серед них найбільш вивченим є ІЛ-6, який відноситься до активних прозапальних цитокінів, оскільки стимулює продукцію гострофазових білків - С-реактивного протеїну та фібриногену в печінці [28], сприяє диференціації В-лімфоцитів та впливає на продукцію ними антитіл, а також безпосередньо діє на фіброгенез та ремоделювання дихальних шляхів [36,30]. Такі процеси супроводжуються зниженням активності та проліферації Т-лімфоцитів, що, своєю чергою, викликає зменшення продукції протизапального ІЛ-10 у пацієнтів з ожирінням [32] та підтримує запальний процес у бронхах.

У хворих на БА виявлений достовірно вищий рівень лептину, який, проте пов'язаний з індексом маси тіла. Важливо, що виявлені істотні кореляційні зв'язки між лептином з одного боку та еозинофілією периферійної крові, еозинофілією харкотиння, наявністю епідермальної та лікарської сенсibilізації з іншого [22]. Гіперлептинемія приводить також до підвищення рівня прозапальних цитокінів, хемокінів [40,52] та бронхоконстрикторів – лейкотрієнів [51].

Є ще один аспект визначення кількості лептину в хворих на БА – вплив медикаментів. Глюкокортикоїди, що широко застосовуються для лікування БА в якості базових препаратів, також викликають гіперлептинемію та резистентність рецепторів центральної нервової системи до лептину [68], що приводить до розвитку ожиріння, яке вважається побічним ефектом цих препаратів. В одному із досліджень Peters-Golden M. et al. (2006) виявили, що пацієнти з БА та надмірною масою тіла гірше реагують на монотерапію беклометазоном, ніж пацієнти з нормальною масою, що може вказувати на патогенетичну роль лептину в даних хворих.

**Таким чином**, лептин є універсальним регульовальним адипоцитокіном, який приймає патогенетичну роль не тільки у регуляції жирового метаболізму, але й в патогенезі таких станів, як атеросклероз, артеріальна гіпертонія, стеатоз печінки та підшлункової залози, холестероз жовчного міхура, алергія та бронхообструкція. Однак механізми його впливів та значення змін вимагають подальшого вивчення.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3. – С. 18 – 26.
2. Аметов А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Consilium medicum. – 2001. – Т.2, №3. – С. 309 – 316.
3. Аметов А.С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Тер. арх. – 2001. – №8. – С. 69 – 72.

4. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции / М.Г. Бубнова // *Consilium medicum*. – 2005. – Т.7, №5. – С. 409–415.
5. Бунова С.С. Динамика изменений нейрогуморального профиля и формирования метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела/ С.С. Бунова // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2009. – Вып. 1. – С. 11–18.
6. Горцій О.В. Рівень інсуліну в пацієнтів з АГ залежно від півня лептину/ О.В. Горцій, Н.М. Железнякова, І.І. Зелена // *Укр. кард. журнал*. – 2011. – Дод.1. – С. 33.
7. Кисляк О.А. Факторы риска сердечно – сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом / Кисляк О.А., Малышева Н.В., Чиркова Н.Н. // *Клин. геронтология*. – 2008. – №3. – С. 3–11.
8. Ковальова Ю.О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій і лептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням / Ю.О. Ковальова // *Експер. і клін. мед.* – 2010. – №3(48) – С. 93-97.
9. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления / И.К. Кондаков, С.Н. Коваль, И.А. Снегурская [и др.] // *Артер. гипертензия*. – 2009. – №3 (5). – С. 39–43.
10. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно – сосудистой системы и почек / А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков [и др.] // *Нефрология*. – 2005. – №1. – С. 9–19.
11. Лептин: походження, регуляція продукції, зв'язок з імунною системою, гемопостичною та кістковою тканинами / Кутасва Е.С., Тронько Н.Д., Гульчій Н.В., Коваленко А.Е. // *Ендокринологія*. – 2005. – Т.10, № 1. – С.118–125.
12. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении / С.В. Недогада, И.Н. Барыкина, Т.А. Чаляби [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – №8. – С.88–98.
13. Панкрушина А.Н. К вопросу о взаимосвязи жиросотложения и дислипидемии у больных ИБС / А.Н. Панкрушина, Е.В. Караева, Л.А. Козырева // *Вест. ТвГУ. Сер. Биология и экология*. – 2005. – №1. – С. 67–71.
14. Питецька Н.І. Гендерні особливості активності лептину у хворих на артеріальну гіпертензію / Н.І. Питецька, О.М. Ковальова // *Клін. та експер. пат.* – 2011. – Т. X, № 2, Ч. 2. – С. 82–85.
15. Питецька Н.І., О.М. Ковальова Залежність активності лептину від гормонального фону у жінок з метаболічним синдромом / Н.І. Питецька, О.М. Ковальова // *Тези доп. XII конгресу СФУЛТ*. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 156–157.
16. Приступа Л.Н. Конституція бронхіальної астми та метаболічного синдрому: спільність етіології, особливості діагностики / Л.Н. Приступа // *Укр. мед. альманах*. – 2004. – № 4. – С. 138-140.
17. Приступа Л.Н. Бронхіальна астма та метаболічний синдром: обґрунтування патогенетичних підходів до діагностики, лікування та профілактики : Автореф. Дис. На здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.27 / Л.Н. Приступа. – Суми, 2006. – 28 с.
18. Сергієнко В.О. Концентрація циркулюючого інсуліну і лептину, параметри інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з кардіоміопатією / В.О. Сергієнко // *Буков. мед. вісник*. – 2009. – №2. – С.41–44.
19. Сиволап В.Д. Активність цитокінів, рівень лептину та інсуліноподібного фактора росту у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом / В.Д. Сиволап, Н.С. Михайлівська // *Укр. тер. журнал*. – 2008. – № 2. – С. 42–47.
20. Скибчик В.А. Вміст лептину у крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2 типу / В.А. Скибчик // *Укр. мед. часопис*. – 2009. – Т.69, № 1. – С. 72–76.
21. Скибчик В.А. Проблема лептинемії при серцево-судинних захворюваннях / В.А. Скибчик, Я.В. Скибчик // *Укр. мед. часопис*. – 2007. – №6. – С. 45–51.
22. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокин, В.С. Берестовская, М.А. Нема, Н.В. Петровская // *Клин. мед.* – 2009. – №7. – С. 33-34.
23. Стародубова А.В. Определение содержания лептина у девушек подросткового возраста с ожирением / А.В. Стародубова // *Вопросы практ. педиатрии*. – 2009. – №2. – С.7–12.
24. Ташук В.К. Кардіоваскулярний ризик, метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіальні клінічні події / В.К. Ташук // *Здоров'я України*. – 2006. – №1-2. С. 12–13.
25. Урбанович А.М. Роль лептину у патогенезі захворювань, які характеризуються інсулінорезистентністю / А.М. Урбанович // *Експер. та клін. фізіол. і біохімія*. – 2010. – № 1. – С. 57–63.
26. Фадеєнко Г.Д. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Г.Д. Фадеєнко, А. Е. Гриднев // *Ліки України*. – 2009. – №7 (133). – С.15–16.
27. Хухліна О.С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки, Частина II / О.С. Хухліна // *Сучасна гастроентерологія*. – 2007. – Т. 36, № 4. – С. 81–86.
28. Bastard J. P. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance / J.P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – V. 17, №1. – P. 4-12.
29. Berstein L.M. Macrosomy, obesity and cancer / L.M. Berstein // *Nova Scin. Publ.* – 1997. – V.7. – P.195–197.
30. Chiapara G. Airway remodeling in the pathogenesis of asthma / G. Chiapara, R. Gagliardo, A. Siena // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2001.–V. 1. – P. 85-93
31. Considine R.V Nonadiposetissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans / R.V. Considine, H. Masuzaki, Y. Ogawa, // *Nature Med.* – 1997. – V. 3. – P. 1029–1033.
32. De Rosa V. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation / V. De Rosa, C. Procaccini, G. Galli // *Immunity*. – 2007. – V. 26. №2. – P. 241-255.
33. Diminished gallbladder motility in Rotund leptin-resistant obese mice / S.J. Graewin, K.Q. Tran, J.K. Naggert, [et.al.] // *HPB (Oxford)*. – 2005. –V. 7 №2.
34. P. 139-43.
35. Effects of leptin on biliary lipids: potential consequences for gallstone formation and therapy in obesity / N. Méndez-Sánchez, G. Ponciano-Rodriguez.
36. N. Chavez-Tapia, M. Uribe // *Curr. Drug. Targets Immun. Endocr. Metabol. Disord.* – 2005. – V. 5, №2. – P. 203-208.
37. Elmquist J. K. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin / J.K. Elmquist // *Physiol. Behav.* – 2001. – V. 74. – P. 703-708.
38. Elias J.A. Airway remodeling in asthma / J.A. Elias, Z. Zhu, G. Chup //
39. *J. Clin. Invest.* – 1999. – №104 – P. 1001–1006.
40. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R. Paschke // *Diabetologia*. – 2003. – V. 46. – P. 1594–1603.
41. Hamrick M.W. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone / M.W. Hamrick, S.L. Ferrari // *Osteoporos Int.* – 2008. – V.19, № 7. – P. 905–912.
42. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis / Chalasani N., Gorski J.C., Asghar M.S. et al. // *Hepatology*. – 2003. – V. 37, №3. – P. 544–550.
43. Hersoug L.G. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? / L.G. Hersoug, A. Linnebrg // *Allergy*. – 2007. – V. 62, №10. – P. 1205–1213.
44. Huang L. Leptin: a multifunctional hormone / L. Huang, C. Li // *Cell. Res.* – 2000. – V. 10. – P. 81–92.
45. Juge-Aurby C. E. Immunomodulatory actions of leptin / C.E. Juge-Aurby, C.A. Meier // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2002. – V. 194. – P. 1–7.

46. Kiess W. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence / W. Kiess, A. Galler, A. Reich // *Obes. rev.* – 2001. – № 2. – P. 26–36.
47. Kolaczynski J. W. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans / J.W.Kolaczynski, J. Ohannesian, R.V. Considine // *J. Clin. Endo. Metab.* – 1996. – V. 81, №11. – P. 4162–4165.
48. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis / J. Wang, I. Leclercq, J.M. Brymora [et.al.] // *Gastroenterology* – 2009. – V. 137, №2. – P.713–723.
49. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy / S. Sader, M.Nian, P. Liu [et.al.] // *Circulation.* – 2003. – V. 108. – P. 644–646.
50. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker-rat / M.S. Phillips, Q. Liu, H.A. Hammond [et.al.] // *Nat.genet.* – 1996. – V. 13. – P.18–19.
51. Leptin-resistant obese mice do not form biliary crystals on a high cholesterol diet / S.J.Graewin, K.H. Lee, K.Q. Tran [et.al.] // *J. Surg. Res.* – 2004. – V.122, №2.–P. 145–149.
52. Leptin-resistant obese mice have paradoxically low biliary cholesterol saturation / K.Q. Tran, S.J. Graewin, D.A. Swartz-Basile [et.al.] // *Surgery.* – 2003. V.134,№2 – P. 372–377.
53. Luheshi G. N. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1 / G. N. Luheshi, J.D.Gardner, D. A. Rushforth // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – V. 96, №12. – P. 7047–7052
54. Mancuso P. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression / P. Mancuso // *Am. J. Physiol. Lung Cell. mol. Physiol.* – 2004. – V. 287, №3 – P. 497–502.
55. Matarese G. Leptin in immunology / G. Matarese, S. Moschos, C.S. Mantzoros // *J. Immunol.* – 2005. – V. 174. – P. 3137–3142.
56. Montague C. T. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans / C.T. Montague, I.S. Farooqi, J.P. Whitehead // *Nature.* – 1997. – V. 387. – P. 903–908.
57. Munzberg H. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance / H. Munzberg // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2005. – V. 62. – P. 642–652.
58. Niki T. Human obese gene: molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity / T. Niki, H. Mori, Y.Tamori // *Diabetes.* – 1996. – V. 45. – P.675–678.
59. Observation on the leptin level in the subcutaneous tissues of the high temperature reaction zone along the abdominal gallbladder Meridian in rabbits with cholecystitis [Article in Chinese] / M.F.Luo, Y. Guo, D. Zhang [et.al.] // *Zhen Ci Yan Jiu.* – 2010. – V. 35, №4. –P.272–276.
60. Plasma leptin and insulin resis relationships in obese and nonobese humans / J. Dagogo, C. Fanell, D. Paramore [et.al.] // *Diabetes.* – 1998. – V.45. – P. 695–698.
61. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wallace, A.D. McMahon, C.J Packard [et.al.] // *Circulation.* – 2001. – V. 104. – P. 3052–3056.
62. Rajala M. W. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis / M.W. Rajala, P.E. Scherer // *Endocrinol.* – 2003. – V. 144. – P. 3765–3773.
63. Regulation of circulation soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans / J. L. Chan, S. Bluher, N. Yiannakouris [et.al.] // *Diabetes.* – 2002. - V. 51. – P. 2105–2112.
64. Sader S. Leptin: a novel link between obesity, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy / S. Sader, M. Nian, P. Liu // *Circulation.* – 2003. – V. 108, №6. – P. 644–646.
65. Sanderson S.O. The use of phospholipase C and insulin receptor immunostains to differentiate nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis in liver biopsy specimens / S.O. Sanderson, T.C. Smyrk // *Am.J.Clin.Patol.* – 2005. – Vol. 123, №4. – P. 503–509.
66. Sato A. Leptin does not influence surfactant synthesis in fetal sheep and mice lungs / A. Sato, A. Schehr, M. Ikegami // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2011. – V.300, №3 – P. 498–505.
67. Shore S. A. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness / S.A. Shore, J.J. Fredberg // *Jornal of Allergy and clinical immunology.* – 2005. – V. 115, №5. – P.925–927.
68. Sinha M. K. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans / M.K. Sinha, M.L. Heiman, A. Kriauciunas // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – V. 334, №5. – P. 292–295.
69. Unger R.H. The physiology of cellular liporegulation / R.H. Unger // *Ann. Rev. Physiol.* – 2003. – Vol. 65. – P. 333–347.
70. Wang J. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat / J. Wang, R. Liu, M. Hawkins // *Nature.* – 1998. - V. 393. – P. 684–688.
71. Wauters M. Human leptin: from adipocyte hormone to an endocrine mediator / M. Wauters, R.V. Considerine, M. Chagnon // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – V. 143. – P. 293–311.
72. Zarkesh-Esfahani H. High dose-leptin activates human leucocytes via receptor expression on monocytes / H. Zarkesh-Esfahani, G.Pockley, R.A. Metcalfe // *J. Immunol.* – 2001. – V. 167, №8. – P. 15–24.
73. Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei [et.al.] // *Nature.* – 1994. – V. 373. – P. 425–432.

**O.M. RADCHENKO, O.R. SLABA, N.S. BEK, L.M. RADCHENKO**

### **LEPTIN AND ITS ROLE IN INTERNAL PATHOLOGY**

Hormonally active leptin is a universal regulating adipocytokine, which plays a pathogenetic role not only in regulation of fats and carbohydrates metabolism, but also in pathogenesis of such conditions as atherosclerosis, arterial hypertension, liver and pancreas steatosis, gallbladder cholesterosis, allergy and bronchoobstruction. However, mechanisms of its influence and clinical importancy of its changes need subsequent investigation.

**Key words:** leptin, mechanism of influence, adipocytokines, atherosclerosis, cholesterosis, bronchial asthma, obesity.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дата посуплення: 20.12.2011 р.