

ЛЕПТИН: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ И ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ

А.Н. Панкрушина, К.Ю. Толстых

Тверской государственной университет

Лептин – гормон пептидной природы, секретируемый преимущественно жировой тканью и играющий существенную роль в регуляции метаболизма и массы тела. Его применение в медицине может стать перспективным методом борьбы с ожирением.

Ключевые слова: лептин, ожирение, механизмы действия.

Отрицательное влияние избыточной массы тела на здоровье человека известно со времен Гиппократа, которому, в частности, приписывают афоризм «Внезапная смерть более характерна для тучных, чем для худых». Тем не менее в последнее время ожирение – патологическое увеличение массы тела за счет избыточного накопления жировой ткани – распространяется все шире, особенно актуальной эта проблема становится для развитых стран. По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют до 30% жителей планеты [6], что позволяет охарактеризовать данную болезнь как новую неинфекционную «эпидемию» XXI в. В США более 50% населения имеют избыточную массу тела, из них явное ожирение выявляется у 35% женщин и 31% мужчин. В Европе частота встречаемости ожирения достигает: 20% в Швейцарии, Болгарии, Италии, Франции, Испании; 30% в Германии, Финляндии, Великобритании и 40% – в Румынии. Рост числа людей с избыточной массой тела отмечается в Японии, Китае и Корее, где проблема ожирения еще недавно не была столь актуальной [3]. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение [5]. При сохранении таких высоких темпов роста (каких и где) заболеваемости к 2025 г. ожидается двукратное увеличение числа страдающих ожирением.

Несмотря на чрезвычайно широкую распространенность болезни среди населения, а также доказанное влияние её на развитие таких социально значимых заболеваний, как атеросклероз, гипертония и сахарный диабет, до настоящего времени не разработана единая патогенетическая классификация ожирения, невелико количество фармакологических средств его лечения. До последнего времени лечение ожирения рассматривалось в основном как прерогатива врачей общей практики – терапевтов и диетологов.

Ввиду того, что заболевание начинает принимать эпидемиологический характер, существенную значимость имеет разработка эффективных и в то же время безопасных лекарственных препаратов, направленных на снижение веса, для чего необходимо более детальное понимание механизмов контроля массы тела у человека.

Ожирение – многофакторное заболевание, к его наиболее очевидным причинам относятся избыточная калорийность пищи с преобладанием жиров и углеводов, беспорядочный режим питания, недостаточный по отношению к количеству потребляемой пищи уровень физической активности. В среднем потребление пищи во многих странах не увеличилось в сравнении с 1960 гг., однако резкое снижение физической активности, спровоцированное быстрыми темпами технического прогресса, сопровождается неуклонным ростом ожирения среди населения.

Несмотря на широкий спектр вероятных факторов, основная причина ожирения – дисбаланс между приходом и расходом энергии. При повышенной калорийности рациона (переедании) или недостаточных энергозатратах избыток питательных веществ откладывается в липоцитах жировой ткани в виде триглицеридов.

Генетически детерминированная адаптация к рациону с высоким содержанием жиров заключается в том, что их использование в качестве источника энергии (окисление) усиливается, тогда как окисление углеводов тормозится. Если содержание жиров в рационе превосходит адаптивные возможности организма, избыток жиров не окисляется и накапливается в липоцитах, а дефицит энергии пополняется путем окисления запаса углеводов. Поскольку этот запас невелик, потерю углеводов приходится компенсировать за счет увеличения потребления пищи либо за счет глюконеогенеза.

Когда количество жира в липоцитах достигает критического уровня, запускается механизм его расщепления – липолиз, и образующиеся свободные жирные кислоты вновь становятся источником энергии. После этого потребление пищи стабилизируется, хотя и остается повышенным.

Регуляция аппетита и насыщения, потребления и расходования энергии обеспечивается сложной нейрогуморальной системой с каскадным действием и обратными связями. Данные механизмы можно разделить на кратковременные и долговременные [3].

К кратковременному механизму относятся концентрация в плазме глюкозы и аминокислот, холецистокинин, а также сигналы насыщения, идущие из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени через афферентные волокна блуждающего нерва в ствол головного мозга. Долговременный механизм включает в себя нейрональные системы (гипоталамус) с вовлечением различных нейротрансмиттеров и обеспечивает регуляцию пищевого поведения и контроль массы тела в течение длительного времени, вплоть до месяцев. Можно предположить, что к долговременному механизму регуляции пищевого поведения относится и гормон лептин.

Ожирение относится к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, а наличие ожирения у больных ишемической болезнью сердца способствует ее прогрессированию и повышению смертности [2; 7].

Лечение ожирения является сложной и окончательно не решенной проблемой. Оно базируется на следующих стратегиях: воздействие на центры голода и насыщения; блокирование всасывания в ЖКТ нутриентов, в частности пищевого жира как источника наибольшего количества калорий; уменьшение количества принимаемой пищи и повышение термогенеза [3; 8].

Одним из направлений изучения регуляции пищевого поведения в последнее время стал гормон белковой природы лептин, вырабатываемый адипоцитами жировой ткани. Считается, что в развитии ожирения существенную роль играет дефицит лептина, так как он вызывает снижение потребности в пище, увеличение расхода энергии и уменьшение массы тела. На основе полученных в результате многочисленных исследований данных все больший интерес вызывает лептин-индуцированная диета, которая касается только потери массы жира, не затрагивая тощей массы организма [1; 9; 15; 17].

Изучение лептина и его биологического действия начато с экспериментов над парабютическими животными в 1950-х гг. и с тех пор ведется достаточно интенсивно.

Обзор Friedman и Halaas, нашедший отклик во всем мире, был опубликован в 1998 г., сразу за ним последовала обзорная статья Caro под названием «Лептин: с 1958 г. до наших дней». В обзоре Auwerx и Staels, который также был опубликован в 1998 г., подчеркивается, что лептину посвящено уже более 600 статей [25]. Несмотря на обилие научных трудов в данной области, механизм регуляции продукции и транспорта лептина в ЦНС, механизм и характер его действия на экспрессию генов и синтез гормонов в нейронах, а также возрастные и гендерные особенности метаболического

ответа организма на лептин-индуцированную диету до сих пор остаются до конца не выясненными.

Лептин представляет собой белок с молекулярной массой 16058 Да, кодируемый геном *ob* (*obese gene*, ген ожирения). По своей структуре белок близок к первому классу цитокинов [1; 25].

Продуктом мРНК (примерно 4,5 тыс. пар оснований) гена *ob* (в экспериментах над мышами) является консервативный белок из 167 аминокислотных (а.к.) остатков. От него отщепляется сигнальный пептид из 21 а.к. остатка, необходимый для транспорта молекулы в клетке от места синтеза к месту хранения [25], поэтому конечный продукт состоит из 146 а.к. остатков.

Лептин проявляет выраженные гидрофильные свойства, тогда как N-концевой сигнальный пептид является гидрофобным, что связано с выполняемой им биологической функцией. Белок имеет внутримолекулярную дисульфидную связь между C-концевым остатком цистеина и цистеином в положении 117.

Первоначально считалось, что лептин секретируется адипоцитами белой жировой ткани [17]. Однако впоследствии было выяснено, что белок экспрессируется также в желудочном эпителии, скелетных мышцах и плаценте в меньших количествах [20; 24].

Содержание лептина в общей циркуляции крови коррелирует с массой тела [17], поэтому чем больше масса жировой ткани, тем больше она секретирует гормона в кровяное русло. Подобное явление позволяет назвать жировую ткань эндокринным органом, гуморально регулирующим свое собственное состояние. Также повышенное содержание лептина наблюдается при повышении уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений [3].

Уменьшение количества жировой ткани влияет на уровень лептина: снижение веса тела на 10% приводит к 53%-му снижению концентрации лептина [12]. Напротив, 10%-й набор веса сопровождается увеличением содержания сывороточного лептина втрое [19]. Один день значительного (10 кал/кг·ч в течение 12 ч) перекармливания на 40% поднимает уровень лептина [19].

Именно падение концентрации сывороточного лептина в результате болезни или радикальных диет «запускает» компенсаторный механизм, снижающий термогенез и увеличивающий потребление пищи до тех пор, пока не будет достигнут уровень лептина, являющийся нормой для данного организма.

Производство лептина в организме осуществляется через регуляцию активности гена *ob*. Один из способов увеличения концентрации лептина на фоне патологического уменьшения его продукции каждым конкретным адипоцитом заключается в разрастании жировой ткани, продолжающемся до тех пор, пока не будет достигнут необходимый уровень лептина. Механизм, благодаря которому клеточные липиды влияют на продукцию лептина, пока не известен.

К внешним сигналам можно отнести воздействие голода и перекармливания, упомянутое выше, а также суточный ритм – ночью уровень лептина возрастает примерно на 30% [12]. Одним из факторов, воздействие которого приводит к снижению концентрации лептина в крови через развивающееся гиперadrenergическое состояние, является курение [1].

На продукцию лептина оказывают влияние и гормональные факторы: как показано *in vivo*, концентрацию лептина в крови снижают глюкокортикоиды, интерлейкин-1, интерлейкин-6, а также фактор некроза опухоли, продуцируемый белой жировой тканью [1]. По иным данным, фактор некроза опухоли стимулирует секрецию лептина [4].

Между питательными веществами и экспрессией лептина также существует связь: высокая внутриклеточная концентрация глюкозамина увеличивает продукцию лептина в жировой ткани и скелетных мышцах [24]. Увеличение тканевой концентра-

ции продуктов превращения гексоз активирует образование мРНК и продукцию лептина в миоцитах, хотя показатели эти значительно ниже, чем в жировой ткани [25].

Лептин играет существенную роль в регуляции пищевого поведения, участвует в метаболических и нейроэндокринных процессах, характерных для кахексии, нервной анорексии, неспецифических расстройств аппетита [1; 14], а также выполняет множество других функций, значительная часть которых до конца не выяснена.

Было обнаружено, что в жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие) [17]. Также показано, что в печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы – фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. Имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы миоцитами [1] и жировыми клетками [4]. Кроме того, лептин вызывает повышение скорости липолиза и уменьшение содержания триглицеридов в белой жировой ткани, усиление термогенеза, снижение содержания триглицеридов в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе [1]. В результате действие лептина приводит к снижению аппетита, уменьшению количества потребляемой пищи и усилению использования жиров в энергетическом обмене, что сказывается на потере массы жира в организме.

Большая часть эффектов лептина проявляется через его воздействие на мозг, поэтому ключевым моментом для понимания механизмов его действия является изучение взаимодействия гормона с нейропептидами и нейромедиаторами, участвующими в регуляции энергетического обмена [1; 15; 17].

Как было упомянуто выше, регуляцию пищевого поведения осуществляет сложная нейрогуморальная система, базирующаяся на взаимодействии большого количества нейротрансмиттеров и нейромедиаторов. К ним относят следующие вещества белковой природы: нейропептид Y (NPY), агути-связанный пептид (AGRP), α -меланоцитостимулирующий гормон и др.

Предполагается, что для поддержания постоянной массы тела в гипоталамусе вырабатывается нейротрансмиттер NPY, одним из видов действия которого является стимулирование поведенческих реакций, направленных на прием пищи. Высокий уровень NPY в спинномозговой жидкости связывают с повышенным поглощением пищи и сниженным уровнем физической активности. Конечным эффектом его действия является накопление жировой ткани. Было выдвинуто предположение, что лептин регулирует уровень NPY и вызванные им поведенческие, гормональные и метаболические изменения путем взаимодействия в гипоталамусе со специфическими рецепторами. Другими словами, лептин тормозит экспрессию гена NPY и секрецию самого нейропептида, вызывая снижение потребления пищи [11].

В надпочечниках и гипоталамусе экспрессируется другой фактор – агути-связанный пептид, который также вызывает увеличение массы и размеров тела и потребления пищи. Лептин снижает экспрессию гена AGRP в гипоталамусе, тогда как в его отсутствие уровень экспрессии AGRP в гипоталамусе резко возрастает [10].

Подобные данные позволяют рассматривать NPY и AGRP как факторы, через которые лептин может осуществлять свое действие, и указывают на его способность не только регулировать их биосинтез, но и контролировать физиологическое действие [10], регулируя в данном случае через них, как через посредников, пищевое поведение.

Наконец, в процессе регуляции липидного обмена лептин взаимодействует с α -меланоцитостимулирующим гормоном (альфа-МСГ), который оказывает действие, противоположное эффекту NPY, подавляя потребление пищи. Альфа-МСГ синтезируется в виде предшественника проопиомеланокортина, который занимает центральное место в регуляции физиологического гомеостаза организма, контролируя процессы нормального развития, поведения, памяти, сна, эмоционального и физиологического ответа на стресс.

Таким образом, экзогенный лептин потенциально может привести к потере массы жира в организме, что открывает новые пути и возможности борьбы с ожирением. Подобное предположение подтверждено экспериментально: в опытах над мышами ежедневные инъекции рекомбинантного белка приводят к потере массы их тела и уменьшению жировых запасов [15; 25].

Однако кроме регуляции пищевого поведения лептин выполняет и другие функции. В частности, имеются данные о том, что инъекции лептина могут восстановить нарушения циклов репродуктивной системы женщин, вызванные значительным снижением веса. Например, развитие нервной анорексии у женщин приводит к снижению уровня лептина в крови, следствием чего становится прекращение нормального течения менструальных циклов и, предположительно, развивающееся бесплодие [21]. Это объясняется тем, что достаточное содержание лептина в крови служит сигналом, указывающим на готовность организма к выполнению репродуктивной функции, обусловленную наличием в нем достаточных запасов питательных веществ, а его недостаток задерживает начало выполнения этих функций [16].

Лептин оказывает и иные виды воздействия на организм. В частности, гормон участвует в регуляции возобновления костной ткани. В экспериментах над мышами внутримозговые инъекции лептина (в области желудочков) приводили к снижению плотности костной массы [17], что нельзя расценивать как благоприятное действие при применении лептин-индуцированной диеты. Кроме того, на основе длительного эксперимента были получены данные о том, что повышенный уровень лептина в крови может привести к развитию гипертонии у людей независимо от массы тела [18].

Главным центром действия лептина является гипоталамус [1; 11; 17; 25], что также подтверждают данные о нечувствительности к лептину мышей с повреждениями гипоталамуса [14]. Однако механизм транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) до конца не ясен.

Исходя из приведенных выше данных, логично предположить, что ожирение развивается во многом из-за недостатка лептина в организме. Однако у многих тучных людей уровень лептина гораздо выше нормы [25]. Из этого следует заключить, что ключевую роль играет не собственно концентрация, а восприимчивость к лептину его рецепторов.

Лептиновый рецептор, *ob-r*, экспрессируется в основном в нейронах гипоталамуса и в гонадах. Рецепторы к лептину выявляются также в периферических тканях, включая легкие, почки, печень, поджелудочную железу, надпочечники, скелетные мышцы [1], что свидетельствует о разнообразии выполняемых гормоном функций.

В результате альтернативного сплайсинга может быть получено пять форм белка, различающихся наличием или отсутствием тех или иных фрагментов [25].

Активная форма белка способна проводить гормональный сигнал и регулировать экспрессию генов. Остальные формы выполняют иные функции: связывают лептин в кровяном русле (благодаря низкой молекулярной массе, а следовательно, способности свободно циркулировать в кровотоке); способствуют активному переносу через ГЭБ и связыванию с рецепторами в нейронах гипоталамуса и других отделов мозга; образуют гетеродимеры с другими мембранными белками на поверхности клетки и проч. [23].

Мутации в гене рецептора лептина обычно вызывают нарушение нормального сплайсинга, в результате чего в организме синтезируются неактивные формы рецептора, которые связывают лиганд, но не способны выполнять функцию проводников гормонального сигнала, что индуцирует развитие резистентности к действию лептина. У мышей мутации в гене *ob* выражаются в ожирении, бесплодии, некоторой задержке роста тела в длину и нарушении других показателей [25]. У людей с мутациями в лептине или в его рецепторе также развиваются ожирение, бесплодие, гиперинсулинемия (чаще без диабета) и другие нарушения эндокринных функций [22].

Таким образом, рассматривая связь между гормоном лептином и ожирением, можно предположить следующие причины ожирения:

- 1) мутации в гене самого лептина, приводящие к неспособности жировой ткани секретировать в кровь гормон;
- 2) мутации в гене рецептора лептина, результатом которых является неспособность лептина проявлять свое биологическое действие;
- 3) нарушение способности лептина проникать через ГЭБ.

В результате действия упомянутых причин могут развиваться компенсаторные механизмы, направленные на стимуляцию роста жировой ткани и увеличение секреции лептина. Как следствие, это приводит к гипертрофии жировой ткани и в конечном итоге – к увеличению веса тела.

Одним из основных средств борьбы с ожирением на данный момент является диета. Несмотря на то, что потеря веса благотворно сказывается на состоянии здоровья тучных людей, подобная практика терпит неудачу в большинстве случаев. Так, более 90% людей, потерявших вес благодаря диете, в конечном счете возвращаются к исходному весу [13].

Кроме того, диета, жестко ограничивающая потребление пищи в целом, приводит к потере жира и тощей массы, тогда как введение рекомбинантного лептина вызывает потерю только жировой массы. В связи с этим лептин можно рассматривать как потенциальное средство борьбы с ожирением. Ожидается, что в ходе дальнейших исследований будет более подробно выяснен механизм регулирующего воздействия лептина на пищевое поведение, метаболические и нейроэндокринные процессы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела // *Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей*. 2001. Т.2, №3. С. 309 – 316.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // *Терапевтический архив*. 2001. №8. С. 69 – 72.
3. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // *Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей*. 2005. Т.7, №5. С. 409 – 415.
4. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский мед. журнал*. 2001. Т.9, №2. С. 51 – 55.
5. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность // *Трудный пациент*. 2006. №7. С. 87 – 93.
6. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // *Русский мед. журнал*. 2001. Т.9, №2. С. 82 – 87.
7. Панкрушина А.Н., Караева Е.В., Козырева Л.А. К вопросу о взаимосвязи жиросотложения и дислипидемии у больных ИБС // *Вест. ТвГУ. Сер. Биология и экология*. 2005. Вып.1. С. 67 – 71.
8. Панкрушина А.Н., Козырева Л.А., Панкрушина Н.П. Изучение влияния комплексной терапии на обмен липидов у больных ИБС // *Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология*. 2007. Вып.6. С. 85 – 90.
9. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Ожирение. Клиника, диагностика, лечение. М., 2007.
10. Bagnol D., Lu X.Y., Kaelin C.B., Day H.E., Ollmann M., Gantz I., Akil H., Barsh G.S., Watson S.J.: Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain // *J. Neurosci*. 1999. V. 19. P. 26.

11. Campfield L.A., Smith F.J., Burn P. The OB protein (leptin) pathway – a link between adipose tissue mass and central neural networks // *Hormone and Metabol. Res.* 1996. V.28. P. 619 – 632.
12. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* 1996. V.334, N.5. P. 292 – 295.
13. Friedman J.M. Obesity in the new millennium // *Nature.* 2000. V. 404. P. 632 – 634.
14. Halaas J.L. et al. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. P. 8878 – 8883.
15. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // *Science.* 1995. V. 269. P. 543 – 546.
16. Hileman S.M., Pierroz D.D., Flier J.S. Leptin, Nutrition, and Reproduction: Timing Is Everything // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85, N 2. P. 804 – 807.
17. Huang L., Li C. Leptin: a multifunctional hormone // *Cell Res.* 2000. V.10. P. 81 – 92.
18. Galletti F., D'Elia L., Barba G., Siani A. et al. High circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an 9-year follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 10. P. 689 – 707.
19. Kolaczynski J.W., Ohannesian J., Considine R.V., Marco C.C., Caro J.F. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans // *J. Clin. Endo. Metab.* 1996. V. 81, N 11. P. 4162 – 4165.
20. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N., Hosoda K., Matsumoto T., Mise H. et al. Non-adipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans // *Nature Med.* 1997. V. 3. P. 1029 – 1033.
21. Moschos S., Chan J.L., Mantzoros C.S. Leptin and reproduction: A review // *Fertil. Steril.* 2002. V. 77, N 3. P. 433 – 444.
22. Pankov Yu.A. Adipose tissue as an endocrine organ regulating growth, puberty, and other physiological functions // *Biochemistry.* 1999. V. 64. P. 601 – 609.
23. Tartaglia L.A. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // *Cell.* 1995. V. 83. P. 1263 – 1271.
24. Wang J., Liu R., Hawkins M., Barzilai N., Rozetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat // *Nature.* 1998. V. 393. P. 684 – 688.
25. Петрухина А.О. Лептин – голос жировой ткани. 2003:[Электрон. ресурс] Режим доступа. [http:// www. selfcare. ru/ d0cell/d08.htm](http://www.selfcare.ru/d0cell/d08.htm) / 2003.

LEPTIN: NEW PERSPECTIVES AND APPROACHES TO THE OBESITY CORRECTION

A.N. Pankrushina, C.Yu. Tolstykh

Tver State University

Leptin is a peptide hormone secreted predominantly by adipose tissue that plays a key role in regulating metabolism and body weight. Its medical application has the exciting potential to become a perspective treatment for obesity.