

© А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.А. Яковенко, 2005
УДК [616-056.52+616.12+616.61]-02:612.018

А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.А. Яковенко

ЛЕПТИН – НОВЫЙ ГОРМОН ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ, ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК

A.G. Kucher, A.V. Smirnov, I.G. Kayukov, V.A. Dobronravov, A.A. Yakovenko

LEPTIN - A NEW ADIPOSE TISSUE HORMONE: SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY, DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND KIDNEYS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: лептин, функции, ожирение, сердечно-сосудистая система, почки.

Key words: leptin, functions, obesity, cardio-vascular system, kidneys.

Исследования последних десятилетий произвели коренные изменения в современной эндокринологии. Сформировавшаяся классическая номенклатура эндокринных желез включала гипофиз, поджелудочную, щитовидную и паращитовидную железы, надпочечники и гонады. Однако, как стало известно позже, и другие органы обладают способностью секретировать в кровь большое количество разнообразных пептидных гормонов. К таким органам можно отнести гипоталамус, сердце, желудок, почки, кишечник, а также подкожную жировую клетчатку, секретирующую в кровь несколько важных гормонов.

Интересной точки зрения придерживается академик РАМН Ю.А. Панков, который считает, что все органы и ткани животных и человека являются эндокринными и способны выделять в кровь пептидные гормоны, многие из которых науке еще предстоит открыть [1]. Обнаружение лептина – пептидного гормона адипоцитов, некоторых других биологически активных веществ – адипонектина, резистина, фактора некроза опухоли, ингибитора-1 активатора плазминогена и прочих подтверждает эту оригинальную концепцию.

Настоящее сообщение посвящено гормону жировой ткани – лептину.

Первые исследования, предвосхитившие открытие лептина, были проведены более полувека назад, когда G. Kennedy предложил свою «теорию липостата» [2]. Она гласила, что в гипоталамус постоянно поступает информация о массе жировой ткани в организме. Переносчиком этой информации является неизвестный фактор, циркулирующий

в крови. Гипоталамус, получая информацию из крови, подает импульсы в отделы мозга, ответственные за изменения аппетита.

Еще более приблизили открытие лептина исследования G. Hervey [3] на парабитических крысах с перекрестным кровообращением. Кровь, поступающая от опытной крысы (с разрушенными ядрами гипоталамуса), у здорового животного вызывала ощущение сытости, приводила к уменьшению потребления пищи и резкому похуданию. В то же время у прооперированной крысы развивались гиперфагия и ожирение. Было сделано предположение, что кровь крысы с поврежденным гипоталамусом содержит некий фактор, который, попадая в организм здорового животного, вызывает анорексию и похудание.

Наиболее убедительные данные об участии неизвестного кровяного фактора в регуляции пищевого поведения были получены после выделения особых генетических линий мышей с ожирением ob/ob и db/db [4, 5]. Эти животные, кроме избыточного веса, характеризовались гиперфагией, гиподинамией, сниженным энергетическим обменом, повышенным отложением липидов в жировой ткани и развитием сахарного диабета II типа, что было вызвано рецессивной мутацией. При перекрестном кровообращении обычных мышей и мышей линии ob/ob наблюдалось снижение потребления пищи, увеличение энергетического обмена и уменьшение энергетических запасов у мутантных животных (ob/ob); какие-либо изменения у нормальных мышей отсутствовали. Полученные данные

позволили заключить, что в крови здоровых животных циркулирует гуморальный фактор, стимулирующий энергетический обмен. Гуморальный фактор отсутствует (или его содержание значительно меньше) в крови мышей линии ob/ob, поэтому они страдают ожирением, диабетом II типа и бесплодием.

Первое сообщение об открытии гена ожирения (ob) с использованием позиционного клонирования было опубликовано в 1994 г. Y. Zhang и соавт. [6]. Для позиционного клонирования использовали искусственные хромосомы дрожжей. Белку было присвоено название «лептин» от греческого слова «leptos» (тонкий) и сформулировано определение: продукт экспрессии гена ob – лептин является гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме.

Лептин состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса 16 кДа. По пространственной структуре этот пептид относится к группе α -спиральных белков, в которую входят также гормоны роста, пролактин, а также цитокины [7]. Подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в небольшом количестве – бурой (внутренний жир) [8, 9]. Адипоциты выделяют лептин в кровь прямо пропорционально массе жировой ткани и состоянию питания [10]. Экспрессия и секреция лептина регулируется также посредством многообразия других факторов. Образование лептина увеличивается под влиянием инсулина, глюкокортикоидов, TNF- α , эстрогенов, а снижается посредством β 3-адренергической активности, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина [11].

В 1995 и 1996 гг. были идентифицированы рецепторы лептина [12–14]. Они являются членами суперсемейства рецепторов цитокинов 1-го класса и характеризуются экспрессией как в центральной нервной системе, так и на периферии [15]. В органах лептин связывается со специфическими рецепторами (ob-R) [12]. До сих пор было идентифицировано не менее 6 изоформ рецепторов лептина (ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf) [13,14]. Полнофункциональной является единственная удлиненная форма ob-Rb, именно посредством которой и действует лептин [12]. У человека и животных рецепторы ob-Rb были обнаружены в гипоталамусе, надпочечниках, поджелудочной железе и жировых тканях. Функции остальных коротких изоформ до сих пор еще точно не определены [16]. Из числа различных коротких изоформ рецептора лептина лучше изучена ob-Ra. Наибольшая концентрация рецептора отмечена в

почках (в мезангиуме и сосудах), что может иметь далеко идущие последствия в развитии нефросклероза, о чем будет сказано ниже [17, 18]. Рецепторы лептина взаимодействуют с внутриклеточными мессенджерами, а именно с киназой митоген-активированного белка (MAP), инсулин-рецепторным субстратом (IRS-1 и IRS-2), Yanus-киназой (YAK), оксидом азота (NO) и сигнальным трансдуктором и фактором активации транскрипции (STAT) [15]. Обнаружено тесное взаимодействие между передачей сигналов лептина и инсулина или между гиперлептинемией и гиперинсулинемией [18].

Различные биологические эффекты лептина проявляются через его связывание с рецепторами на нейронах. Гормон вызывает снижение аппетита, связываясь с рецепторами на нейронах гипоталамуса, в которых нейромедиаторами являются α -меланостимулирующий гормон (α -МСГ) и нейропептид Y [18]. α -МСГ синтезируется в виде предшественника проопиомеланокортина (ПОМК), из которого освобождается после протеолитического расщепления. Помимо α -МСГ, из ПОМК образуется АКТГ и β -эндорфин. В настоящее время открыто пять различных рецепторов α -МСГ: МК1-Р, МК2-Р, МК3-Р, МК4-Р и МК5-Р [19]. Ген МК1-Р экспрессируется только в меланоцитах кожных покровов, и связывание его с МСГ стимулирует пигментацию кожных покровов и окраску волос. Ген МК2-Р проявляется главным образом в коре надпочечников, являясь проводником биологического действия АКТГ (стимулирует выработку кортикостероидов), ген МК3-Р – в гипоталамусе и желудке, ген МК4-Р – в гипоталамусе и МК5-Р – практически во всех тканях, в том числе и в почках [19].

Лептин тормозит экспрессию гена нейропептида Y в нейронах гипоталамуса. Повышенное потребление пищи, вызванное нейропептидом Y, подавляется лептином. Таким образом, лептин не только снижает синтез нейропептида Y, но и тормозит его физиологический эффект.

Еще одним медиатором действия лептина является меланинконцентрирующий гормон (МКГ). Действие МКГ противоположно влиянию α -МСГ. МКГ вызывает усиление аппетита и потребления пищи [19].

Следующим посредником биологического действия лептина является CART (cocaine amphetamine regulated transcript), содержание которого увеличивается после введения животным кокаина и амфетамина. Лептин стимулирует экспрессию гена CART и вызывает увеличение содержания мРНК CART в гипоталамусе [19]. Эксперименты по введению CART в желудочек мозга крыс выявили уменьшенное потребление пищи, стимулированное нейропептидом Y [19].

Таким образом, лептин может как стимулировать аппетит через подавление экспрессии генов и биосинтеза нейропептида Y и МКГ, так и снижать потребление пищи через активацию экспрессии генов POMC (MCH) и CART в нейронах [19].

Содержание лептина в крови человека увеличивается параллельно возрастанию массы жировой ткани [20]. Концентрация гормона после наступления половой зрелости в 2–3 раза выше у женщин, чем у мужчин [21]. В фертильном возрасте снижается содержание лептина у мужчин и увеличивается у женщин из-за более выраженного подавляющего воздействия андрогенов на синтез лептина, чем стимулирующего – эстрогенов [22, 23]. Кроме того, на концентрацию лептина в крови оказывает влияние большее содержание общего жира в организме у женщин, чем у мужчин [23]. Подкожные адипоциты продуцируют в два раза больше лептина из расчета на клетку, чем внутриабдоминальные клетки, возможно отчасти по причине большего объема подкожных, нежели висцеральных адипоцитов [23].

Снижение продукции лептина происходит спустя 18–24 часа после ограничения поступления пищи [20]. Такие изменения могут быть опосредованы снижением концентрации в плазме инсулина и увеличением концентрации эпинефрина. Инсулин увеличивает экспрессию гена лептина, тогда как катехоламины снижают ее [24]. Концентрация циркулирующего лептина может значительно различаться среди лиц с одной и той же массой жира, что может быть следствием воздействия на экспрессию гормона (лептина) инсулина, глюкокортикоидов и половых гормонов [25].

При голодании уровень лептина в плазме крови снижается. Этот спад обычно сочетается с адаптивными физиологическими реакциями на голодание в виде увеличения аппетита и снижения расходования энергии. Такие реакции наблюдались у мышей с недостаточностью лептина и у людей с выраженным ожирением. Следует отметить, что терапия малыми дозами лептина приводила к уменьшению гиперфагии и потере массы тела у экспериментальных животных. Напротив, обычные (не связанные с генетическими дефектами) формы ожирения характеризовались повышенным содержанием циркулирующего лептина. Ни эндогенно высокие уровни лептина, ни лечебные мероприятия при помощи введения экзогенного лептина не оказывали влияния на снижение количества жира в организме. Высказывается предположение, что это связано с развитием лептинорезистентности [7].

Механизмы лептинорезистентности пока не вполне ясны. Она может являться результатом

дефектов в передаче сигналов лептина или его транспорта через гематоэнцефалический барьер [26, 27].

Стало известно, что имеющееся увеличение уровня гипоталамического SOCS3 (супрессор передачи сигналов цитокина) может рассматриваться в качестве молекулярного медиатора приобретенной резистентности к лептину [26, 27]. SOCS3 сдерживает передачу сигналов на рецептор лептина и на другие рецепторы семейства цитокинов посредством подавления активности SAK2 (следовательно, STAT-активации) [26].

Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Со временем было установлено, что действие лептина намного разнообразнее. Кроме центральной нервной системы, он действует на поджелудочную железу, почки, иммунную и симпатическую нервную системы, оказывает влияние на ангиогенез, гематопоз и, вероятнее всего, на рост опухолей, а также, по-видимому, принимает участие в процессах фетального развития, стимулирует рост костей и их плотность (таблица) [20].

Лептин и сердечно-сосудистая система

Взаимосвязь между лептином, ожирением, сердечно-сосудистым тонусом и артериальным давлением. Лептин, высвобождаемый жировой тканью, является гормональным переносчиком сигнала от периферической жировой ткани к центральной нервной системе (ЦНС) для контроля аппетита и расходования энергии. Лептин поддерживает баланс энергии через увеличение тонуса симпатической нервной системы [28, 29].

Наличие рецепторов лептина во многих органах и тканях организма, кроме ЦНС, позволяет предполагать и его периферическое воздействие [30]. Показано, что внутривенное введение лептина усиливает обмен эпинефрина и стимулирует активность симпатической нервной системы [31].

Уровень лептина в крови тесно коррелирует с

Таблица

Физиологические эффекты лептина

1	Снижение приема пищи
2	Повышение расходования энергии
3	Снижение секреции инсулина поджелудочной железой
4	Повышение натрийуреза и диуреза
5	Повышение активности симпатической нервной системы
6	Стимуляция ангиогенеза
7	Стимуляция гематопоза
8	Повышение экспрессии и действия TGFβ1
9	Влияние на рост опухолей и инвазию
10	Влияние на репродуктивную систему
11	Стимуляция иммунной системы
12	Воздействие на рост кости и ее плотность

выраженностью ожирения. Как недостаточность лептина, так и дефект его рецептора могут быть причиной ожирения генетического происхождения [32]. Однако наиболее распространенным пусковым механизмом ожирения являются не генетические дефекты синтеза лептина или его рецептора, а, скорее всего, переизбыток в рационе продуктов, содержащих жиры и углеводы [33]. Общеизвестным фактом является то, что у подавляющего числа людей с ожирением развивается так называемый метаболический синдром (сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гиперурикемия).

Не существует единообразия во взглядах на вопрос, каким образом гиперлептинемия и/или нарушение передачи сигналов на рецепторы лептина затрагивают сердечно-сосудистые функции. Литературные данные указывают по крайней мере на несколько факторов, участвующих в регуляции синтеза и высвобождения лептина. Это симпатическая нервная система, концентрация инсулина в сыворотке крови и, наконец, ожирение [28].

Полагают, что симпатическая нервная система является ключевым ингибитором высвобождения лептина. Катехоламины, в том числе норэпинефрин, эпинефрин и изопреналин, непосредственно ингибируют синтез лептина [34, 35]. В свою очередь лептин может активизировать симпатическую нервную систему как через гипоталамус, так и путем стимуляции высвобождения эпинефрина в мозговом слое надпочечников. Такая «раздвоенность» в действии лептина очень важна, так как происходит формирование отрицательной петли обратной связи между лептином и симпатической нервной системой [36].

Анализ литературных данных позволяет утверждать, что лептин обладает мощным сосудистым воздействием и участвует в регуляции симпатического тонуса и артериального давления [31]. Регуляторное воздействие на сосудистый тонус и кровяное давление наглядно показано посредством вливания внутривенно или внутрь желудочков мозга животных лептина, что указывает как на центральное, так и на периферическое воздействие гормона. Введение лептина внутрь желудочков мозга вызывает у кроликов повышение артериального давления [37]. Прессорный эффект пропорционален уровню гормона в спинно-мозговой жидкости [38]. Интересно, что доза лептина, необходимая для усиления выброса катехоламинов, по меньшей мере в 100 раз выше для внутривенного, чем для введения внутрь желудочков мозга, что подтверждает взгляд о преобладании центрального механизма в стимуляции симпатической нервной

системы и сосудистого тонуса над периферическим [39, 40].

Периферическое воздействие лептина на сосудистый тонус реализуется через некоторые вазоактивные медиаторы, а именно NO и эндотелин-1 (ЭТ-1) [41]. Показано, что лептин стимулирует синтез NO и продукцию ЭТ-1 и способствует накоплению активных форм кислорода (АФК) в эндотелиальных клетках пупочной вены у человека [42, 43]. Также известно, что лептин непосредственно индуцирует расширение кровеносных сосудов через NO-независимые пути метаболизма у здоровых мужчин [44].

Таким образом, интегрирующий механизм действия лептина на регуляцию сосудистого тонуса и артериального давления носит, скорее всего, комплексный характер, если учитывать прессорные воздействия (симпатическая активация) и депрессорные воздействия (увеличение NO).

Лептин и сердечная недостаточность. Внутривенное введение лептина животным в течение 90 минут не вызывало увеличения числа сердечных сокращений [45], в то время как недельная внутрисосудистая инфузия или введение гормона в желудочки мозга вызывали тахикардию параллельно с активацией симпатической нервной системы [40]. Следует также отметить, что была обнаружена высокодостоверная позитивная корреляция между гиперлептинемией и тахикардией у лиц с избыточной массой тела (за счет жира) и умеренной гипертензией [46]. Длительная гиперлептинемия может способствовать развитию застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда у людей и животных с ожирением [47, 48]. Обнаружена прямая корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) на моделях у животных и человека [47, 48]. Механизм воздействия лептина на сердце, по всей видимости, носит смешанный характер – через симпатическую стимуляцию, а также за счет воздействия на кардиальные рецепторы лептина [49]. Однако следует заметить, что влияние лептина на проводящую систему сердца и гипертрофию миокарда требует дальнейшего изучения.

Лептин и атерогенез. Еще одно важное направление в действии лептина, которое необходимо отметить, связано с повреждающим влиянием его на внутреннюю структуру сосудистой стенки. Это действие заключается в снижении релаксации артерий [50], усилении кальцификации сосудов [51] и в потенцировании протромботической агрегации тромбоцитов [52]. Все эти воздействия могут быть отнесены к факторам, способствующим развитию атеросклеротического повреждения сосудов и фор-

мированию атеросклеротической бляшки. Их значимость возрастает еще больше у пациентов с ожирением, у которых регистрируются повышенные плазменные уровни многих протромботических факторов, а именно фибриногена, фактора Виллебранда, фактора VII и ингибитора-1 активатора плазминогена. Эффективному снижению этих связанных с ожирением протромботических рисков могут способствовать диетические рекомендации, направленные против ожирения, – гипокалорийная и содержащая мало жира диета, питание с большим содержанием клетчатки, а также преобладание в рационе рыбных продуктов [53].

Лептин, ожирение и лептинорезистентность

Анализируя литературные данные о «взаимотношении» лептина и избыточной массы тела, нельзя не коснуться факта лептинорезистентности, который часто имеет место при этом состоянии. Хотя лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению, при этом состоянии нередко наблюдается гиперлептинемия, как возможное следствие развития лептинорезистентности. В то же время некоторые авторы считают, что вследствие незначительного проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер гиперлептинемия не в состоянии эффективно передавать сигнал в ЦНС, чтобы в достаточной степени инициировать подавление обратной связи сигналов лептина [54].

Повышение уровня лептина в плазме и выраженная резистентность к лептину и инсулину развивается только после трех дней перекармливания животных [33]. Напротив, голодание на протяжении нескольких дней индуцировало снижение веса тела на 10% в сочетании с редукцией на 53% лептина в плазме [55]. Снижение уровня лептина может быть реакцией выживания, чтобы свести до минимума расходование энергии во время потери веса. Поэтому снижение уровня лептина в плазме может означать ключевой механизм краткосрочной адаптации к голоданию или к ситуации, связанной с голоданием [33].

Как уже подчеркивалось, гиперфагия и повышение уровня лептина вместе с повышением инсулина являются обычными признаками ожирения. Но в то же время лептин сам по себе является мощным ингибитором потребления пищи и предполагает снижение уровня инсулина путем подавления его секреции и более качественного расходования [56].

Складывается впечатление, что лептин не выполняет своей функции как метаболический гормон, ограничивающий избыточную прибавку в весе. Однако видно, что на самом деле лептин не

может достигнуть этой цели при гиперлептинемии и лептинорезистентности.

Оригинальное объяснение этой проблемы предложено А. Mark и соавт. [57]. Исследователи предложили объяснение этого феномена с позиции понятия «селективной лептинорезистентности», которое основано на сохранении симпатовозбуждающего действия лептина, несмотря на резистентность к потреблению пищи (пресыщению) и на способность гормона снижать массу тела [57]. Если селективная лептинорезистентность имеет место у тучных людей, то лептин может способствовать избыточной симпатической активности и гипертензии, несмотря на резистентность к его метаболическому воздействию. Однако за счет каких механизмов это происходит, неизвестно. Требуются дополнительные исследования для разрешения этого вопроса.

Лептин и почки

Почки являются органом, в котором происходит основная часть процесса деградации эндогенного лептина [58]. Наблюдалась более низкая его концентрация в почечной вене по сравнению с почечной артерией [59]. Величина экскреции гормона почками не зависит от концентрации лептина в крови, артериального давления, наличия или отсутствия стеноза почечной артерии [60–62]. Следует отметить, что лептин в моче не обнаруживался вообще или определялся в следовых количествах, что позволило высказать предположение о внутриканальцевых превращениях гормона [61, 62].

Как уже ранее отмечалось в этой статье, в почках чаще всего определяется рецептор лептина *ob-Ra*. Внутривенное введение лептина крысам приводило к повышению объема мочи и экскреции натрия, по всей видимости, действуя опосредованно, через стимуляцию симпато-адреналовой системы [58, 61, 62]. Важно, что уровень лептина в крови повышается у пациентов с заболеваниями почек и особенно при хронической почечной недостаточности (ХПН) [58].

Эту проблему мы предлагаем обсудить чуть позже, уделив вначале внимание следующим наблюдениям.

Лептин и гломерулосклероз. Как выяснилось, кроме влияния на функцию почек, лептин может участвовать и в формировании морфологических изменений, приводя к развитию гломерулосклероза, особенно у индивидуумов с ожирением [63]. Остановимся на этой проблеме более подробно.

Учитывая тесную связь лептина с ожирением, важно знать, какое влияние на изменение в почках может оказывать гиперлептинемия. В новейшей литературе появились сведения об увеличении ча-

стоты гистологически доказанных почечных заболеваний у больных с ожирением при отсутствии диабета [64], нарастании скорости их прогрессирования [65, 66], а также более выраженной послеоперационной дисфункции почечного трансплантата у пациентов с избыточной массой тела [67]. Интересные данные представлены Е. Morales и соавт. (2003), которые сообщили об уменьшении протеинурии при гломерулярных повреждениях только лишь на фоне снижения массы тела за счет диетических воздействий [68].

Следует еще раз напомнить, что в почках (в эндотелиальных клетках и мезангиуме) определяются только укороченные формы рецептора лептина (ob-Ra) при отсутствии полномасштабного рецептора (ob-Rb) [69]. В 1999 г. G. Wolf и соавт. показали, что лептин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток клубочков и экспрессию TGF- β , который в свою очередь активирует механизмы, участвующие в продуцировании внеклеточного матрикса, а именно коллагена типа IV [63]. Увеличение отложения коллагена и повреждение эндотелиальных клеток может в конечном счете привести к гломерулосклерозу, протеинурии и к ХПН.

Позже этой же группой ученых было показано, что в культуре мезангиальных клеток мышей db/db (с ожирением) лептин увеличивает поглощение глюкозы и экспрессию T β R II типа и стимулирует продуцирование коллагена I типа [70] через вовлечение PI-3K-зависимой активации 2'-3'-циклонуклеотид – 3'-фосфодиэстеразы 3B, которая ингибирует секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы [71]. D. Nan и соавт. (2001) обнаружили, что 100 нг/мл лептина были эквивалентны 2 нг/мл TGF- β 1 в отношении увеличения синтеза белка коллагена I типа [70]. Экзогенно вводимый лептин и TGF- β 1 в этих индивидуальных концентрациях оказывали аддитивный эффект на продукцию коллагена I типа [70].

Таким образом, лептин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток клубочков и внеклеточного матрикса вследствие повышения регуляции T β R II рецептора, аналогично известному влиянию высокого содержания глюкозы в окружающей среде на T β R II в культивируемых клетках мезангия [72]. Такое действие лептина может стимулировать синтез коллагена в клетках мезангиума с развитием в последующем гломерулосклероза.

Остается еще один неразрешенный вопрос о фиброгенной роли лептина в формировании диабетической нефропатии. Пока же можно остановиться на следующих литературных данных. Известно, что у больных с ожирением и гиперлептеинемией регистрируется повышенная частота очагового гломерулосклероза [73]. Уровни лептина были увели-

чены у больных сахарным диабетом II типа с микро- и макроальбуминурией. Отмечено тесное взаимодействие во внутриклеточной передаче сигналов лептина и инсулина (реакция с IRS-1 и IRS-2). Однако эти немногочисленные на сегодняшний день сообщения не могут однозначно подтвердить, что гиперлептеинемия участвует в процессах склерозирования при диабете.

Лептин и хроническая почечная недостаточность. Элиминация лептина происходит главным образом почками [10, 59, 74]. В результате концентрация лептина в плазме заметно выше у больных при ХПН [60, 75]. Успешная трансплантация почек приводит к нормализации концентрации лептина [75]. Также известно, что уровни лептина в сыворотке остаются повышенными независимо от того, получает ли больной лечение консервативной терапией [76–78], гемодиализом (ГД) [60, 79–82] или перитонеальным диализом (ПД) [59, 77, 78, 80, 83, 84]. Гиперлептеинемия, в основном, связана со снижением клиренса лептина [10]. Лептин, как и β 2-микроглобулин, плохо проникает через перитонеальную мембрану [59, 85] и через низкопроницаемые диализные мембраны [86, 87].

Уровни лептина обычно выше у больных, получающих ПД, нежели ГД или консервативную терапию [84]. Такая зависимость связана с более высоким содержанием жировых масс у больных, находящихся на ПД, преобладанием в исследовании женщин, имеющих в составе тела больший процент жировой составляющей, а также с гиперинсулинемией, связанной с постоянной абсорбцией глюкозы из перитонеального диализата [59, 88], которая может снизить ингибирующее воздействие жировой массы на секрецию лептина. Более высокие уровни инсулина натошак отмечены у больных на ПД, нежели у гемодиализных пациентов [84].

Представляют интерес и другие механизмы, при помощи которых гиперлептеинемия преобладает в плазме ПД больных. Следует отметить точку зрения J. Wang и соавт. (1998), которые показали, что секреция лептина может быть стимулирована непрерывной абсорбцией глюкозы из перитонеального диализата [89], и исследования О. Heimbürger и соавт. (1997), отметивших большую активность провоспалительных цитокинов у больных на ПД, чем на ГД [80]. Нельзя оставить без внимания данные Y. Tsujimoto и соавт. (1999), которые показали, что висцеральный (внутренний) жир также продуцирует лептин [90]. Ради справедливости отметим, что не у всех больных при ХПН имеет место повышение уровня лептина [91]. Некоторые пациенты, особенно мужчины при небольшом содержании жира и при низком уровне инсулина в

плазме, имеют нормальные или даже пониженные уровни гормона [92].

Лептин и недостаточность питания

Как известно, анорексия является частым симптомом у больных, находящихся в терминальной стадии ХПН, а также получающих заместительную терапию (ГД или ПД). Анорексия во многом обуславливает развитие у этих пациентов белково-энергетической недостаточности (БЭН) [93].

Как уже указывалось выше, для ХПН в целом характерна гиперлептинемия [74, 94]. Ввиду того, что лептин обладает функциями, влияющими на прием пищи и расходование энергии, были сделаны предположения, что гиперлептинемия у больных с ХПН может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие БЭН (или истощения) [82, 95–98]. Хотя эти взаимосвязи и кажутся вполне логичными, однако на сегодняшний день имеются противоречивые взгляды в отношении взаимосвязи гиперлептинемии и выраженности БЭН.

Так, в исследовании М. Bossola и соавт. (2004) у больных с анорексией и гиперлептинемией по сравнению с пациентами без анорексии с гиперлептинемией были обнаружены достоверно сниженные уровни альбумина, массы тела, абсолютного количества лимфоцитов и других предикторов недостаточности питания. В то же время, корреляционные зависимости между концентрацией лептина в плазме крови и предикторами питания (альбумин, кожно-мышечные складки, абсолютное количество лимфоцитов и прочие) отсутствовали [74]. Также известно, что лептин активно участвует в иммунологических реакциях. Он оказывает непосредственное воздействие на пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов, фагоцитоз макрофагов и на секрецию воспалительных цитокинов типа IL-1 и фактора некроза опухоли [16]. Повышение активности провоспалительных цитокинов стимулирует продуцирование циркулирующего острофазового белка (С-реактивного белка), фибриногена, снижение содержания альбумина в сыворотке крови. Однако связь между уровнями циркулирующего лептина, цитокинами, показателями БЭН до настоящего времени практически не изучалась. Хотя в работе М. Bossola и соавт. (2004) показано, что уровни СРБ составили на 79% выше у ГД больных с анорексией по сравнению с ГД больными без анорексии, но эти различия были недостоверными [74]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы прийти к более взвешенному решению этого вопроса.

Лептин как фармакологический препарат

Учитывая роль лептина в поддержании массы тела и энергии, правомерен вопрос: может ли леп-

тин служить эффективным методом лечения ожирения у человека?

Уже отмечалось, что у большинства тучных животных и людей имеется сравнительно высокий уровень циркулирующего в крови лептина [99]. Очень часто ожирение является лептинорезистентным состоянием [100]. При лептинорезистентности, наряду с высокой концентрацией лептина в плазме крови, в спинно-мозговой жидкости уровень гормона остается минимальным, что позволило высказаться в пользу недостаточного поступления гормона в мозг через гематоэнцефалический барьер [101].

Существование лептинорезистентности вначале породило сомнение относительно способности экзогенно вводимого лептина к преодолению лептинорезистентности и к эффективному снижению массы тела у тучных людей. Однако появились данные, указывающие на то, что периодическое введение лептина в высоких дозах может блокировать насыщенную лептином транспортную систему и ведет к повышению уровня лептина в спинно-мозговой жидкости [102].

В 1999 г. I. Farooqi и соавт. опубликовали данные о лечении 9-летней девочки рекомбинантным лептином по поводу лептинонедасточности [103]. Ежедневное лечение подкожными инъекциями лептина в течение 12 месяцев привело к снижению содержания жира в организме на 15,6 кг при сохранении обезжиренной массы тела и отсутствии очевидных системных и местных побочных эффектов. Терапия сопровождалась резким снижением аппетита, потребления пищи, в то время как интенсивность обмена веществ и профиль липидов не были затронуты.

Во втором исследовании, опубликованном в том же году, 54 пациентам худощавого телосложения (ИМТ от 20 до 27,5 кг/м²) и 73 больным с ожирением (ИМТ от 27,6 до 36 кг/м²) рекомбинантный метиониллептин вводили подкожно ежедневно в нескольких дозах (0 – плацебо, 0,01, 0,03, 0,1 и 0,3 мг/кг), в течение 4–24 недель (1-я фаза лечения – 4 недели, 2-я фаза – 20 недель). Лечение удовлетворительно переносилось обеими группами больных и сопровождалось значимым и зависимым от дозы снижением массы тела: от 1,3 кг в группе плацебо и 1,4 кг – в группе 0,03 мг/кг, до 7,1 кг – в группе 0,3 мг/кг [104].

Еще в одном исследовании с применением pegylated-лептина, вводимого ежедневно, не было наглядно показано наличие эффектов в отношении снижения массы тела и обмена веществ [105]. Pegylated-лептин в дозе 20 мг в неделю вводился в течение 12 недель. В группе плацебо лептин сни-

жался к концу исследования с 20,4 нг/мл до 13,6 нг/мл, а масса тела – с 108,6 кг до 102,2 кг. В группе, получавшей лептин, отмечалось увеличение уровня гормона с 21,9 нг/мл до 25,7 нг/мл и снижение массы тела с 107,3 кг до 103 кг. Исследование было прервано. Изменение вышеуказанных результатов было статистически недостоверным [105].

Полученные первые результаты [103–105] оказались обнадеживающими, так как показали, что лечение лептином безопасно, оно хорошо переносится и имеется определенный эффект у лиц с ожирением. Наиболее эффективным является лечение с использованием высоких доз лептина. В то же время лептинотерапия ожирения не может быть признана вполне эффективной из-за невозможности полного преодоления лептинорезистентности. Не всегда эффективны даже высокие дозы экзогенного лептина. Необходимо помнить и о побочных реакциях на введение больших количеств гормона. Сообщалось о развитии эритемы, воспаления и кожного зуда на месте подкожной инъекции, выраженность которых зависела от дозы [104]. У мышей повышенные дозы лептина, вводимые внутривенно, способствовали повышению тромбообразования [106]. Следует иметь в виду стимулирующее влияние лептина на симпатическую нервную систему, возможность развития гипертензии, так как в опытах *in vitro* показано повышение продукции эндотелина-1 (мощного сосудосуживающего фактора) в эндотелиальных клетках почечной вены [107].

Таким образом, на сегодняшний день будущее для большого числа больных с избыточной массой тела за счет жировой составляющей остается сомнительным, пока не будут найдены пути улучшения транспорта лептина в спинно-мозговую жидкость. Единственная область, где лептинотерапия может быть благотворной, – это лечение больных с липодистрофией [99].

Липодистрофические синдромы включают в себя гетерогенную группу редких нарушений, характеризующихся частичной или полной утратой депо жировой ткани [108]. У таких больных развивается тяжелая инсулинорезистентность, жировая инфильтрация печени и гипертриглицеридемия в результате избытка жира, депонированного в печени и мышечной ткани. Вследствие уменьшения емкости традиционных жировых депо уровни лептина оказываются низкими, отмечается выраженная гиперфагия. В возникновении липодистрофии решающая роль принадлежит жировой ткани, особенно ее вкладу в метаболизм углеводов и липидов. При отсутствии адекватной функциональной активности адипоцитов избыток энергоносителей

не может накапливаться в физиологических депо. Взамен этого их содержание возрастает в виде растущих запасов триглицеридов в печени, в скелетной и сердечной мышцах и в β -клетках поджелудочной железы. Это накопление липидов вне жировой ткани сочетается с недостаточностью действия инсулина и зачастую с диабетом.

Е. Oral и соавт. (2002) обследовали 9 больных женщин с липодистрофией, у которых уровни лептина сыворотки составляли <4 нг/мл [109]. Больные получали ежедневно п/к инъекции лептина в течение 4 месяцев. Уровни гормона увеличились от $1,3 \pm 2,3$ нг/мл до $11,1 \pm 2,5$ нг/мл. На фоне лечения гемоглобин A1C снижался на 1,9%, уровень триглицеридов – на 60%, уменьшались размеры печени, также отмечалось снижение потребления питательных веществ, исчезала гиперфагия. Аналогичные результаты получены и другой группой исследователей [110].

Заключение

Традиционные представления о жировой ткани как о пассивном энергетическом резерве организма канули в Лету. Исследования последних лет и выделение из жировой ткани многих биологически активных пептидов (половых стероидных гормонов, адипонектина, резистина, цитокинов и, наконец, лептина) позволили твердо установить роль жировой ткани в качестве эндокринного органа. Большое внимание уделяется особенно активно изучаемому в последнее время лептину, ответственному за прием пищи и энергетический баланс. Показана тесная зависимость концентрации лептина от массы жировой ткани в организме. Гиполептинемия, или дефект рецепторов лептина, приводящий к нарушению передачи сигнала от адипоцитов в ЦНС, способствует гиперфагии и развитию ожирения. Однако при ожирении в большинстве случаев регистрируется гиперлептинемия и развивается лептинорезистентность, патофизиологические механизмы которой пока не вполне ясны.

Лептин элминирован почками, почти полностью инактивируясь в канальцах. При ХПН обычно регистрируется повышение его концентрации в плазме крови. Способ лечения ХПН (консервативная терапия, ГД, ПД) не оказывает существенного влияния на уровни гормона в плазме, так как лептин плохо проникает через перитонеальную и диализную мембраны.

Ввиду того, что лептин оказывает влияние на прием пищи и расходование энергии, высказывается предположение о гиперлептинемии у больных с ХПН как об одном из факторов, приводящих к анорексии и развитию БЭН. Кроме того, участие лептина в регуляции артериального давления, на-

трий- и диуреза позволяет считать лептин причастным и к возникновению других почечных симптомов, в частности артериальной гипертензии. Однако исследования, касающиеся взаимоотношений концентрации лептина в плазме и предикторыми БЭН у больных с почечной патологией, мало изучены, и требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Панков ЮА. Все органы, ткани и клетки животных и человека являются эндокринными. *Вестник РАМН* 2001;5:14-19
2. Kennedy G. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc London* 1953;140:578-592
3. Hervey G. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1959;145:338-352
4. Coleman G, Hummel K. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1969;217:1298-1304
5. Coleman G. Effects of parabiosis with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973;9: 294-298
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1995;372:425-432
7. Kershaw ES, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-2556
8. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738
9. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-2282
10. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(2):191-195
11. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1407-1433
12. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-1271
13. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84:491-495
14. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635
15. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:305-331
16. Le Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004;82(1):4-11
17. Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G et al. Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997;404:185-191
18. Wolf G, Hamann A, Han DC et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-872
19. Панков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003;34(2):3-20
20. Zeibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition Reviews* 2002;60 (10, pt2):s15-s19
21. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424-3427
22. Horlick M, Rosenbaum M, Nicolson M et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2509-2518
23. Harmelen VV, Reynisdottir S, Eriksson P et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47:913-917
24. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-437
25. Rosenbaum M, Pietrobello A, Vasselli J et al. Sexual dimorphism in circulating leptin concentrations is not accounted for by dimorphism in adipose tissue distribution. *Int J Obes* 2001;25:1365-1371
26. Bjorback C, Elmquist JK, Frantz JD et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998;1:619-625
27. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-350
28. Havel PJ. Role of adipose tissue in body – weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc* 2000;59:359-371
29. Hall JE, Crook ED, Jones DW et al. Mechanisms of obesity – associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sciences* 2002;324:127-137
30. Jequier E. Leptin signaling. *Cellular Signaling* 2002;14:655-663
31. Hayness WG, Morgan DA, Walsh SA et al. Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270-278
32. Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochem Biophys Acta* 2002;1585:202-212
33. Wang J, Obici S, Morgan K et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2786-2791
34. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggard N, Rayner DV. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system. *Proc Nutr Soc* 1998;57:413-419
35. Evans BA, Agar L, Summers RJ. The role of the sympathetic nervous system in the regulation of leptin synthesis in C57BL/6 mice. *FEBS Letters* 1999;444:149-154
36. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41:1072-1079
37. Matsumura K, Abe I, Tsuchihashi T, Fujishima M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comparative Physiol* 2000;278:R1314-R1320
38. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comparative Physiology* 2003;284:R639-R651
39. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G. et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes* 1999;48:1787-1793
40. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998;31:409-414
41. Kimura K, Tsuda K, Baba A. et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:745-749
42. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circul Res* 2002;90:711-718
43. Vecchione C, Maffei A, Colella S et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002;51:168-173
44. Nakagawa K, Higashi Y, Sasaki S. et al. Leptin causes vasodilatation in humans. *Hypertension Research* 2002;25:161-165
45. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999;48:903-908

46. Narkiewicz K, Somers VK, Mos L et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1999;17:245-249
47. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1821-1825
48. Ren J. Leptin and hyperleptinemia from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004;181(1):1-10
49. Winnicki M, Phillips BG, Accurso V et al. Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipients. *Circulation* 2001;104:384-386
50. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106:1919-1924
51. Parhami F, Tintut Y, Ballard A et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001;88:954-960
52. Konstantinides S, Schafer K, Kaschnick S, Zoskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;8:1533-1540
53. Winnicki M, Somers VK, Accurso V et al. Fish-rich diet, leptin and body mass. *Circulation* 2002;106(3):289-291
54. Bjorback C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999;274:30059-30065
55. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10
56. Wang J, Liu R, Liu L et al. The effect of leptin on Lep expression is tissue-specific and nutritionally regulated. *Nature Med* 1999;5:895-899
57. Mark AL., Correria ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hyper* 2002;20:1245-1250
58. Kobot F, Chudek J, Adamczak M, Wiecek A. Interrelationship between plasma leptin concentration and severity of metabolic acidosis in hemodialysed patients with chronic renal failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(7):370-373
59. Stenvinkel P, Heimbürger O. The Enigma of increasing serum leptin levels during peritoneal dialysis. *Am J Kidn Dis* 1999;34(5):947-950
60. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-850
61. Cumin F, Baum HP, Levens N. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. *J Endocrinol* 1997;155:577-585
62. Meyer C, Roson D, Rackovsky N et al. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997;273:E903-E907
63. Wolf G, Hamann A, Han DC et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-872
64. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-1509
65. Praga M, Hernandez E, Morales E et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790-1798
66. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am Kidney Dis* 2001;37:720-727
67. Meier-Krische HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73:70-74
68. Morales E, Valero A, Leon M et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319-327
69. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(12):2471-2474
70. Han DC, Isono M, Chen S et al. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF- β type II receptor expression. *Kidn Int* 2001;59(4):1315-1323
71. Zhao AZ, Bornfeldt KE, Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J Clin Invest* 1998;102:869-873
72. Isono M, Mogyorosi A, Han DC et al. Stimulation of TGF- β type II receptor by high glucose in mouse mesangial cell and in diabetic kidney. *Am J Physiol* 2000;278:F830-F838
73. Kasiske BL, Crosson T. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986;146:1105-1109
74. Bossola M, Muscaritoli M, Valenza V et al. Anorexia and serum leptin levels in hemodialysis patients. *Nephrol Clinical Practice* 2004;97(3):76-82
75. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2276-2280
76. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:678-679
77. Howard JK, Lord GM, Clutterback EJ et al. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci Colch* 1997;93:119-126
78. Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin fat ratio in patients with chronic renal failure: it cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2318-2323
79. Iida N., Murakami T., Yamada M. et al. Hyperleptinemia in chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1996;28:724-727
80. Heimbürger O, Lonngvist F, Danielsson et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1423-1430
81. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H et al. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40
82. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S et al. Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:655-661
83. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1120-1126
84. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Cordido F et al. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis and hemodialysis: A comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):824-831
85. Kagan A, Haran N, Leschinsky L et al. Leptin in CAPD patients: Serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:400-405
86. Dagogo-Jack S. Uremic hyperleptinemia: Adaptive or maladaptive. *Kidn Int* 1998;54:997-998
87. Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC et al. Inappropriately plasma leptin levels in obese hemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemofiltration. *Clin Sci Colch* 1998;94:431-435
88. Wideroe TE, Smeby L, Myking O. Plasma concentrations and transperitoneal transport of native insulin and C-peptide in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1984;25:82-87
89. Wang J, Liu R, Hawkins M et al. A nutrient-sensing pathway regulates leptin expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-688
90. Tsujimoto Y, Shoji T, Tabata T et al. Leptin in peritoneal dialysate from CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:823-838
91. Fongue D, Juillard L, Lasne Y et al. Acute leptin regulation in end-stage failure: The role of growth hormone and IGF-1. *Kidney Int* 1998;54:932-937
92. Garibotti G, Russo R, Franceschini R et al. Inter-organ leptin exchange in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:504-509
93. Mamoun AH. Anorexia in patients with chronic renal failure: Progress towards understanding the molecular basis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2460-2463

94. Plata-Salaman CR. Leptin and anorexia in renal insufficiency. *Nephron Clinical Practice* 2004;97(3):73-75
95. Yohansen KL, Mulligan K, Tai V et al. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1080-1084
96. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1114-1120
97. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonngvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000;1:1303-1309
98. Odamaki M, Furuga R, Yoneyata T et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:361-368
99. Savage DB, O'Rahilly S. Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;109(10):1285-1286
100. Mantzoros CS, Flijer JS. Editorial: Leptin as a therapeutic agent-trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4000-4002
101. Ahima R, Osei SY. Editorial: Leptin and appetite control in lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4254-4257
102. Fujioka K, Patane J, Lubina J, Lau D. CSF leptin levels after exogenous administration of recombinant methionyl human leptin. *J Am Med Assoc* 1999;282:1517-1518
103. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-884
104. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999;282:1568-1575
105. Hukshorn CJ, Saris WHM, Westerter-Plantenga MC et al. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;46:249-256
106. Konstantinides S, Schafer K, Loskutoff DJ. The prothrombotic effects leptin possible implications for the risk, of cardiovascular disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:134-141
107. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002;90:711-718
108. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:143-152
109. Oral EA, Simha V, Ruiz E et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570-578
110. Petersen KF, Oral EA, Dufour S et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;109:1345-1350

Поступила в редакцию 20.01.2005 г.