



© Е. М. Рязанцева

Лептин и репродуктивная система женщины

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, Россия

УДК: 613.25:618.11-008.64-056.25]-07

■ В обзоре представлены современные данные о биологических свойствах лептина, его участии в пубертатном развитии и патогенезе различных форм овариальной недостаточности.

■ **Ключевые слова:** ожирение; овариальная недостаточность; репродуктивная система женщины; лептин.

На рубеже XX–XXI веков ожирение было охарактеризовано Всемирной организацией здравоохранения как неинфекционная эпидемия. В России ожирение имеет около 30 % населения. При этом избыточный вес наблюдается почти у половины жителей России. Среди женщин частота ожирения колеблется от 30 % до 40 %.

Ожирение часто сочетается с гормональной недостаточностью яичников. Причинная роль ожирения в патогенезе нарушений функции репродуктивной системы подтверждается восстановлением овуляторного менструального цикла после нормализации массы тела. Важную роль в патогенезе гормональной недостаточности яичников играет сама жировая ткань. Для различных видов животных и человека существует «критическая» масса тела, необходимая для начала полового развития. [26]. У девочек возраст менархе совпадает с увеличением массы тела в среднем до 47 кг. Наибольшее значение для начала пубертатного периода имеет не столько масса тела, сколько количество подкожной жировой клетчатки и ее соотношение с массой тела.

Результаты ряда исследований [14, 67] говорят о том, что у женщин с ожирением различные нарушения менструального цикла встречаются в 4 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела: 45 % женщин с аменореей страдают ожирением, тогда как у женщин с ненарушенным менструальным циклом избыток массы тела встречается только в 9–13 % случаев. При анкетировании 26 638 женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела или ожирением оказалось, что больные с ИМТ более 25 имели нарушения менструального цикла в 3 раза чаще, чем женщины с нормальной массой тела. Ожирение в подростковом возрасте достоверно коррелирует с нарушениями менструального цикла и гирсутизмом в репродуктивном возрасте [62]. Увеличение массы жировой ткани приводит к усилению периферической конверсии андрогенов в эстрогены, которая происходит при участии фермента ароматазы. У женщин с ожирением ароматазная активность значительно выше, чем у женщин без ожирения. Соотношение эстрон/андростендион, отражающее ароматазную активность, у здоровых женщин составляет 33 и возрастает при ожирении до 50. Средний уровень эстрогена в крови женщин с ожирением в 2 раза превышает уровень эстрогена в крови женщин с нормальным весом. [2]. Эстрадиол стимулирует репликацию адипоцитов-предшественников и тем самым увеличивает синтез эстрогенов. Кроме того при ожирении угнетается реакция 2-гидроксилирования и увеличивается синтез 16-гидроксиэстрогена и эстриола, что также способствует развитию и поддержанию состояния хронической гиперэстрогемии. Пусковым моментом вторичного поликистоза яичников служит, вероятно, гиперэ-

строгенемия, сенсibiliзирующая гонадотрофы гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГРГ). При этом снижается пороговый уровень эстрадиола, необходимый для начала овуляторного подъема ЛГ, в физиологических условиях происходящий при достижении доминантным фолликулом определенной степени зрелости. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения. Инсулинорезистентность, возникающая при ожирении, приводит к повышению уровня инсулина в крови, что увеличивает чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции и одновременно тормозит ароматизацию андрогенов в эстрогены.

Определенную роль в патогенезе недостаточности яичников у больных ожирением играет лептин. Лептин (от «leptos» — худой, тощий) — белковый гормон, секретируемый адипоцитами, был идентифицирован в 1994 году. В 1995 году на 23 конгрессе FEBS (Federation of European Biochemical Societies) в Базеле Friedman J. M. [25] впервые сформулировал постулат о том, что лептин является продуктом экспрессии *ob*-гена, циркулирует в крови человека в количествах, пропорциональных массе жировой ткани и подавляет аппетит. Молекула лептина состоит из 167 аминокислот общей массой 16 кД. При этом 22–56 фрагменты полипептидной цепочки активно тормозят потребление пищи; фрагменты 116–167 лишь незначительно снижают потребление пищи, а фрагменты 57–92 вообще не оказывают влияния на аппетит. По кристаллической структуре лептин относится к группе спиральных белков, в которую входят пролактин, гормон роста и цитокины [55, 32]. Кроме жировой ткани, продукция лептина также выявлена в слизистой желудка, эпителии молочных желез, мышечной ткани, плаценте, яичниках, яичках, волосяных фолликулах [5, 65]. Ген ожирения (*ob*) экспрессируется в белой жировой ткани, желудке, плаценте и, возможно, в молочных железах [37]. Содержание лептина в крови повышается под влиянием инсулина, глюкокортикоидов, эстрогенов, фактора некроза опухоли-альфа и снижается под влиянием андрогенов, гормона роста, грелина, свободных жирных кислот. Лептин циркулирует в крови как в свободном состоянии, так и вместе с белком-носителем. Перенос лептина через гематоэнцефалический барьер осуществляется с помощью белка-носителя, состоящего из 146 аминокислот [1, 4].

Рецепторы лептина обнаружены в гипоталамусе, передней доле гипофиза, а также в периферических органах и тканях: печени, почках, поджелудочной железе, сердце, легких, яични-

ках, эндометрии, клетках Лейдига, трофобласте, скелетных мышцах и стволовых клетках костного мозга [22, 60]. В яичниках рецепторный аппарат лептина представлен во всех без исключения структурах и типах клеток (мРНК лептинового рецептора идентифицирована в ооцитах, премордиальных фолликулах, в гранулезных клетках фолликулов на различной стадии созревания, в цитоплазме клеток желтого тела и в текальных клетках [23, 36, 61]. Zachow R. J. и Magoffin D. A. [68] нашли, что тканевый лептин в большей степени коррелирует с поликистозом яичников и сахарным диабетом 2 типа, чем циркулирующий в крови. Рецепторы лептина принадлежат семейству рецепторов цитокинов *gp 130*, к которым относятся рецепторы интерферона, интерлейкинов и гормона роста. [29]. Идентифицировано несколько изоформ специфического рецептора (*ob-R*). Лептин действует посредством единственной удлинённой полнофункциональной формы рецептора. Функции остальных коротких изоформ до настоящего времени не определены. Однако столь широкая распространенность лептиновых рецепторов в организме может свидетельствовать о том, что лептин не только регулирует чувство насыщения, но и принимает участие в ряде метаболических процессов. Предполагают, что короткая изоформа лептиновых рецепторов, присутствующих в почках, регулирует клиренс лептина, а изоформы лептиновых рецепторов, находящиеся в эндотелии капилляров сосудистых сплетений головного мозга, обеспечивают транспорт лептина из крови в интерстициальную ткань головного мозга и в спинномозговую жидкость. [1, 35, 47]. Когда содержание лептина в сыворотке крови достигает 25–30 нг/мл, дальнейший его подъем не приводит к увеличению содержания лептина в ткани мозга и спинномозговой жидкости. Возможно, это одна из причин развития резистентности к лептину, способствующей развитию ожирения.

Основные биологические функции лептина связаны с регуляцией аппетита и массы тела. В головном мозге лептиновые рецепторы расположены, главным образом, в аркуатном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса, где находятся центры голода, насыщения и терморегуляции. Один из механизмов действия лептина — регуляция пищевого поведения посредством торможения синтеза нейропептида Y в аркуатных ядрах гипоталамуса. Нейропептид Y стимулирует прием пищи и снижает термогенез, стимулом к его высвобождению служит гипогликемия и чувство голода. Торможение продукции этого пептида лептином приводит к снижению аппетита и уве-

личению энергозатрат за счет изменения тонуса симпатической и парасимпатической системы. В процессе регуляции липидного обмена лептин взаимодействует с меланоцитостимулирующим гормоном, который связываясь с рецепторами проопиомеланокортина в гипоталамусе, оказывает анорексигенное действие. Лептин взаимодействует с меланоконцентрирующим гормоном и кокаин/амфетамин регулирующим пептидом, которые обладают аноректическим действием [21]. Действие лептина на рецепторы мозга инициирует целый каскад реакций, включая: снижение продукции белка, отвечающего за развитие белой жировой ткани; нарушение метаболизма митохондрий и повышение продукции активных форм кислорода, что приводит к усилению транскрипции и активации эндонуклеаз, протеаз и фосфорилаз. Эти ферменты способствуют инициации и развитию проапоптотических реакций в жировых клетках [48]. Таким образом, лептин является гормоном, осуществляющим регуляцию количества жировой ткани по принципу обратной связи.

Лептин обладает ингибирующим действием на секрецию инсулина и является антагонистом инсулина в печени и жировой ткани и тем самым способствует развитию инсулинорезистентности, наблюдаемой при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Имеющиеся данные о взаимосвязи уровней лептина и инсулина в крови противоречивы. Некоторые авторы [57] считают, что инсулин является регулятором секреции лептина: при повышении уровня инсулина в крови выше физиологического усиливается продукция лептина. По данным других исследователей [44], колебания уровней лептина и инсулина в крови в течение суток отрицательно коррелируют между собой. Исследование Kolaczynski J. W. и соавт. [7] показало, что уровень лептина в крови больных сахарным диабетом 2 типа и без него практически не различается. Согласно исследованиям, проведенным Бородиной О. В. и соавт. [3], повышение базального уровня лептина у детей и подростков с ожирением прямо коррелирует с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину.

Лептин является информатором гипоталамуса о содержании жировой ткани в организме, что необходимо для нормальной секреции ГРГ и продукции гонадотропинов. Лептин усиливает импульсную секрецию ГРГ гипоталамусом и ЛГ гипофизом [17]. При этом импульсы секреции лептина вполне самостоятельны, т.е. независимы от импульсов секреции ЛГ [20]. Вместе с тем установлено [59], что введение эстрогенов здоровым женщинам вызывает одновременное

повышение в крови как ГРГ, так и лептина. Это указывает на вероятное участие лептина в реализации механизма положительной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-оварияльной системе.

В дополнение к центральному действию, лептин оказывает влияние непосредственно на гонады, что подтверждается наличием рецепторов лептина в клетках яичников — гранулезных, текальных и интерстициальных [23, 36, 61]. Врожденный дефицит лептина сопровождается гипогонадотропным гипогонадизмом. У животных с врожденной недостаточностью лептина наряду с ожирением наблюдаются задержка полового развития и бесплодие. Введение лептина приводит к повышению массы матки и яичников у женских особей и восстановлению фертильности [12]. При ожирении центральные рецепторы лептина защищены от гиперлептинемии посредством блока белка-носителя, переносящего лептин через гематоэнцефалический барьер, в то время как периферические рецепторы не защищены от повышенного содержания лептина в крови, что может приводить к торможению яичникового стероидогенеза. Лептин принимает участие в регуляции фолликулогенеза опосредованно через влияние на выработку ЛГ и ФСГ гипофизом. В исследованиях последних лет появились данные о возможном прямом влиянии лептина на фолликулогенез в яичниках. Наличие рецепторов лептина в ооцитах и предимплантационных эмбрионах позволяет предположить, что лептин прямо влияет на созревании, рост фолликулов и начальное дробление эмбриональных клеток [11]. Избыток лептина в крови женщин с ожирением может нарушать созревание доминантного фолликула и процесс овуляции. Повышение лептина в крови может тормозить также продукцию эстрадиола и прогестерона гранулезными клетками [23]. Лептин тормозит стероидогенез в клетках гранулезы и теки, стимулированных ФСГ, инсулином и инсулиноподобным фактором роста. В дозах, превышающих физиологические, лептин выступает антагонистом инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИПРФ) [60]. В исследовании Kikuchi N и соавт. [30] проводилась оценка влияния лептина на рост фолликулов у незрелых и половозрелых самок мышей. Для этого были взяты клетки фолликулов у 11-дневных мышей и 8-недельных взрослых самок, далее проводилась культивация клеток фолликулов в течение 4 суток. Рост фолликулов оценивался ежедневно, измерялся средний диаметр фолликулов и уровень эстрадиола и ингибина в культуре клеток. В преантральных фолликулах незрелых мышей отмечался значительный рост фолликулов на

фоне стимуляции ГРГ (1 mIU/ml), сочетанием ИПРФ-1 (100 ng/ml) + ФСГ (100 mIU/ml) и ГРГ (1 mIU/ml) + ФСГ (100 mIU/ml). Лептин в концентрации от 1–1000 ng/ml не оказывал влияния на рост фолликулов при стимуляции ГРГ, но дозозависимо подавлял фолликулогенез при применении сочетания ГРГ + ФСГ и ИПРФ-1 + ФСГ. В результате возникло предположение, что лептин ослабляет эффект ФСГ. При культивации культуры преантральных фолликулов половозрелых мышей в присутствии ФСГ было показано, что лептин в зависимости от дозы оказывает подавляющий эффект на ФСГ-зависимый рост фолликулов. В связи с тем, что ФСГ стимулирует продукцию цАМФ, было изучено влияние лептина на фолликулогенез при культивировании клеток фолликулов незрелых и взрослых мышей с добавлением цАМФ или форсколина. На фоне применения форсколина и цАМФ отмечался значительный рост фолликулов в обеих группах. При добавлении в культуру клеток лептина у незрелых мышей выявлено значительное торможение фолликулогенеза, тогда как у взрослых особей никакого влияния на рост фолликулов не было выявлено. Эти результаты показали, что лептин оказывает влияние на рост преантральных фолликулов незрелых и взрослых мышей, но механизмы воздействия существенно отличаются.

В препубертатных яичниках лептин стимулирует продукцию эстрадиола и подавление апоптоза [27, 39]. В отсутствие лептина наблюдается торможение процессов фолликулогенеза, ранняя атрезия фолликулов и активация апоптотических процессов [24].

Уровень лептина в крови женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) не отличается от показателя у здоровых женщин. У больных ожирением и СПЯ и у женщин с ожирением и сохраненным менструальным циклом содержание лептина в крови достоверно не различается [33, 49]. В одном из недавних исследований [56] было показано, что терапия метформином у больных с СПЯ приводит к значительному снижению уровня лептина в крови и восстановлению овуляции. У этих больных была выявлена положительная корреляция между уровнем лептина, индексом массы тела и уровнем тестостерона в крови, но не было найдено корреляции этих показателей с уровнем инсулина в крови. У женщин с СПЯ и ожирением повышенный уровень лептина в фолликулярной жидкости может способствовать резистентности яичников к стимуляции гонадотропинами [38].

Существует предположение о перmissiveм уровне лептина, необходимом для поддержания нормальной функции яичников. Повышение леп-

тина в крови больных ожирением может приводить к нарушению как центральной, так и периферической регуляции функции яичников [43].

Показано, что рецепторы лептина присутствуют в эндометрии. На протяжении менструального цикла количество рецепторов лептина постепенно повышается, достигая максимума в ранней секреторной фазе [5]. Недостаточное количество лептиновых рецепторов в эндометрии выявлено у женщин с бесплодием и нормальной функцией яичников [63]. Существование лептиновых рецепторов в эндометрии подтверждает участие этого гормона в осуществлении подготовки и обеспечении имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Лептин входит в группу гормонов, обеспечивающих пролиферативные процессы эпителия и стромы эндометрия [6]. Несостоятельность лептиновых рецепторов в эндометрии может вносить свой вклад в формирование так называемого «эндометриального фактора бесплодия» [64].

В экспериментальной работе на мышах с наследственной гиполептинемией было показано, что половое созревание у них наступает только после парентерального введения лептина [12]. У детей с ожирением отмечается раннее половое созревание. Возраст менархе имеет обратную зависимость от уровня лептина в крови [45]. При аменорее, возникшей вследствие интенсивных физических нагрузок, имеется низкий уровень лептина в крови и нарушение суточного ритма его секреции [34]. Ahima R. S. и соавт. [9] напротив, считают, что лептин непосредственно не влияет на начало полового развития. Уровень лептина в крови девочек повышается по мере полового созревания, в то время как у мальчиков повышение уровня лептина наблюдается только до определенной стадии полового развития с последующим снижением [19]. При ожирении половые различия в уровне лептина проявляются только на 5-й стадии полового развития по шкале Tanner, что связано, вероятно, с различием в уровне андрогенов и эстрогенов в их крови [32]. Известно, что эстрогены являются эффективным стимулятором синтеза лептина подкожными адипоцитами, в то время как андрогены, наоборот, подавляют секрецию лептина *in vitro*. Половые стероидные гормоны оказывают существенное действие на продукцию лептина [45]. Секреция лептина в жировых клетках сальника женщин значительно выше, чем в адипоцитах мужчин. В экспериментах *in vitro* было показано, что тестостерон не оказывает существенного влияния на выработку лептина ни в мужских, ни в женских адипоцитах, тогда как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон — сульфат (ДГЭА-S), андростендион

и станозолол значительно снижают продукцию лептина в жировых клетках женщин и не изменяют ее у мужчин. Жировые клетки женщин более чувствительны к половым стероидам, чем мужские, причем эстрогены повышают, а андрогены снижают выработку лептина [31]. Содержание лептина в крови женщин приблизительно в 2 раза превышает соответствующий показатель у мужчин. Эти половые различия, вероятно, связаны со стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона, а также с подавляющим действием андрогенов на продукцию лептина. Вместе с тем было показано, что содержание лептина в крови женщин достоверно выше, чем у мужчин, независимо от возраста, степени ожирения и характера распределения жировой ткани [58].

У подростков уровень лептина в крови повышается вместе с увеличением массы тела, достигая своего максимума к началу полового созревания [16]. Mantzoros C. S. с соавт. [50] полагают, что лептин может играть роль своеобразного пускового фактора в инициации полового созревания [66]. Лептин оказывает влияние на чувствительность гонадотрофов к ГРГ, стимулирует высвобождение гонадотрофами ЛГ и ФСГ и является важнейшим компонентом инициации полового созревания [18].

Уровень лептина в крови женщин меняется в зависимости от фазы менструального цикла. В течение менструального цикла уровень лептина в крови постепенно увеличивается на протяжении фолликулярной фазы, достигая максимума в лютеиновую фазу. В лютеиновую фазу менструального цикла уровень лептинемии в 1,5 раза выше, чем в фолликулярную. В течение цикла лептин коррелирует с уровнем прогестерона в крови [14]. В другом исследовании [41] не было выявлено зависимости между уровнями лептина, эстрадиола и прогестерона в крови. Обнаружено, что лептин содержится в фолликулярной жидкости в тех же концентрациях, что и в сыворотке крови [54]. Для изучения влияния лептина на стероидогенеза в клетках гранулезы фолликулов *in vitro* были взяты клетки гранулезы фолликулов человека, полученные при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения. Далее клетки, изолированные от фолликулярной жидкости, культивировали с применением среды М199, а также различных концентраций лептина (0, 10, 30, 100, 300 нг/мл) и человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ, 0, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 5, 10 МЕ/мл). В течение 2 суток проводились измерения уровня эстрадиола и прогестерона в культуре клеток. Добавление изолированного лептина не привело к изменению уровня эстрадиола и прогестерона ($P > 0,05$) в клетках гранулезы.

Сочетанное введение лептина в дозе 10–30 нг/мл и чМГ в дозе 0,5 МЕ/мл вызвало дозозависимое подавление выработки эстрадиола ($P < 0,05$). Никакого влияния лептина на стимулированную чМГ продукцию прогестерона выявлено не было. Был сделан вывод, что лептин непосредственно подавляет синтез эстрадиола в клетках гранулезы фолликулов человека, но не оказывает влияния на синтез прогестерона [28]. Цель исследования Ioannis E. Messinis с соавт. [53] заключалась в оценке уровня лептина в сыворотке крови у женщин с нормальным менструальным циклом, получающих препараты эстрадиола и прогестерона. Было исследовано 3 группы женщин. Первая — женщины с нормальным менструальным циклом, вторая — женщины, получающие эстрадиол, третья — женщины, получающие эстрадиол + прогестерон. Эстрадиол вводился женщинам подкожно на 2, 3 и 4 дни цикла, а прогестерон вагинально на 3, 4 и 5 дни цикла. Ежедневно измерялся уровень лептина, эстрадиола, прогестерона, ФСГ и ЛГ в сыворотке крови. Во время исследования уровень эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови значительно вырос. Уровень лептина в сыворотке крови женщин, получавших только эстрадиол, не отличался от уровня лептина в сыворотке крови женщин контрольной (1) группы. В 3 группе уровень лептина увеличился у всех женщин на 3-й день цикла ($8,6 \pm 1,1$ нг/мл), на 5-й день цикла ($12,2 \pm 1,8$ нг/мл) и на 6 день цикла ($11,9 \pm 2,0$), что значительно превышало значения в 1 (контрольной) группе. Среднее увеличение процента с 3-го дня до пика концентрации в дни 5 и 6 составило $62,6 \pm 6,8\%$. В 3 группе уровень лептина в сыворотке крови достоверно коррелировал с уровнем эстрадиола и прогестерона, и не зависел от уровня ФСГ и ЛГ. Результаты показывают, что секрецию лептина у женщин можно стимулировать путем введения эстрадиола и прогестерона. Этим можно объяснить увеличение уровня лептина в крови в лютеиновую фазу менструального цикла. С другой стороны, J. Kitawaki и соавт. [42] были получены данные о стимулирующем действии лептина на синтез эстрогенов непосредственно через активацию ароматазы в клетках гранулезы.

Уровень лептина в крови пуповины новорожденных прямо пропорционален массе тела и массе жировой ткани, снижен при курении матери, недоношенности, гипотрофии и повышен у крупных новорожденных. [40, 46]. Трансплацентарный переход лептина от матери к плоду маловероятен, так как уровень лептина в их крови существенно отличается. Секретируемый плацентой лептин поступает в кровоток матери [52]. Во время беременности уровень лептина

в крови повышается вместе со сроком гестации в большей степени, чем это соответствует увеличению массы тела, что позволяет сделать вывод о том, что беременность представляет собой состояние физиологической гиперлептинемии и лептинорезистентности [19]. После родов уровень лептина в крови резко снижается, что может отражать энергетические затраты лактационного процесса.

Уровень лептина при анорексии значительно снижен как в крови, так и в цереброспинальной жидкости и коррелирует с количеством жировой ткани. Импульсный ритм выработки лептина у женщин с дефицитом массы тела нарушается [9]. Отмечено снижение уровня лептина в крови женщин под влиянием интенсивных физических нагрузок. На фоне усиленного питания у таких женщин повышение уровня лютеинизирующего гормона происходит практически одновременно с повышением уровня лептина в крови [13].

Уровень лептина в крови больных ожирением обычно пропорционален степени ожирения. Экспрессия гена *ob* в адипоцитах больных ожирением в 2 раза выше, чем у людей с нормальным весом. Показано, что у больных ожирением, несмотря на снижение веса, через определенное время уровень лептина и экспрессия гена *ob* вновь повышаются [8]. Продукция лептина в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Секретция лептина происходит циркадно, с преобладанием ночной секреции над дневной, достигая максимальных значений к 3 часам ночи [51, 15]. Уровень лептина в крови после еды не изменяется, что свидетельствует о том, что лептин не является фактором, определяющим насыщение. При переизбытке лептин не способен предотвратить развитие ожирения как у экспериментальных животных, так и у человека [16].

Лечение ожирения включает в себя гипокалорийную диету, физические нагрузки и медикаментозную терапию. Перспективным в лечении ожирения является использование рекомбинантного человеческого лептина, который проникает в цереброспинальную жидкость через гематоэнцефалический барьер. В исследовании Farooqi и соавт. [10] показано, что ежедневное подкожное введение лептина имеет выраженный положительный эффект для снижения массы тела и уменьшение жировой массы у детей с врожденным дефицитом лептина. Введение лептина ребенку с задержкой полового развития привело к нормализации полового развития. Подкожное введение биосинтетического лептина женщинам с алиментарным ожирением приводит к снижению массы тела за счет

уменьшения массы жировой ткани. Требуются дополнительные исследования для изучения эффективности лептина в лечении алиментарного ожирения [54].

Таким образом, лептин является «тканевым гормоном», принимающим участие в регуляции аппетита, секреции ГРГ гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом. Представленные данные позволяют по-новому оценить значение «критической» массы жировой ткани в процессе полового развития, в патогенезе овариальной недостаточности, обусловленной ожирением и дефицитом массы тела. Вместе с тем, противоречивость данных литературы в отношении влияния лептина на фолликулогенез и стероидогенез в яичниках, диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Литература

1. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Беляков Н. А. [и др.]. — СПб., 2005. — 440 с.
2. Ожирение и гормональная функция яичников / Мишарина Е. В. [и др.] // Эфферентная терапия. — 2007. — Т. 13, N 1. — С. 42–45.
3. Особенности секреции лептина у детей и подростков / Бородина О. В. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 20–23.
4. Панков Ю. А. Лептин в регуляции нейроэндокринной системы // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: III Всерос. науч.практ. конф.— М., 2003.
5. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene in muscle and fat / Wang J. [et al.] // Nature. — 1998. — Vol. 393. — P. 684–688.
6. Aberrant expression of leptin in human endometrial stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1alpha / Wu M.H. [et al.] // Am. J. Pathol. — 2007. — Vol. 170, N 2. — P. 590–598.
7. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans — studies in vivo and in vitro / Kolarzinski J. W. [et al.] // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 699–701.
8. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans / Klein S. [et al.] // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 984–987.
9. Ahima R. S. Revisiting leptons role in obesity and weight loss // J. Clin. Endocr. Metab. — 2008. — Vol. 118. — P. 2380–2383.
10. Beneficial effects of leptin on obesity, T-cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / Farooqi I. S. [et al.] // J. Clinical Investigation. — 2002. — Vol. 110. — P. 1093–1103.
11. Brannian J. D., Hansen K. A. Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes // Semin. Reprod. Med. — 2002. — Vol. 20, N 2. — P. 103–112.
12. Chehab F. F., Lim M. E., Li R. Correction of the sterility defect in obese female mice by treatment with the human recombinant leptin // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 318–320.

13. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy / Hardie L. [et al.] // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 101–106.
14. Decreased soluble leptin receptor levels in women with polycystic ovary syndrome / Hahn S. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154, N 2. — P. 287–294.
15. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity / Saad M. F. [et al.] // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 453–459.
16. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition / Horlick M.B. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2509–2518.
17. Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty / Lebrethon M. C. [et al.] // J. Neuroendocrinol. — 2007. — Vol. 19, N 3. — P. 181–188.
18. Effects of leptin on gonadotropin secretion in juvenile female rat pituitary cells / Tezuka M. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146, N 2. — P. 261–266.
19. Elevated leptin concentrations in pregnancy and lactation: possible role as a modulator of substrate utilization / Mukherjia R. [et al.] // Life Sci. — 1999. — Vol. 65. — P. 1183–1193.
20. Episodic leptin release is independent of luteinizing hormone secretion / Sir-Petermann T. [et al.] // Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 14, N 11. — P. 2695–2699.
21. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting / Sinha M. K. [et al.] // Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 1277–1282.
22. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle / Kitawaki J. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1946–1950.
23. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells / Caprio M. [et al.] // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140, N 49. — P. 39–47.
24. Folliculogenesis is impaired and granulosa cell apoptosis is increased in leptin-deficient mice / Hamm M.L. [et al.] // Biol. Reprod. — 2004. — Vol. 71, N 1. — P. 66–72.
25. Friedman J. M. // Abstracts of 23 Meeting of the FEBS. — Basel, 1995. — p. 12.
26. Frisch R. Body fat, puberty and fertility // Biol. Rev. — 1984. — Vol. 59. — P. 161–188.
27. Gh and IGF-I increase leptin receptor expression in prepubertal pig ovaries: the role of leptin in steroid secretion and cell apoptosis / Gregoraszczuk E. L. [et al.] // Acta Vet. Hung. — 2006. — Vol. 54, N 3. — P. 413–426.
28. Guo X., Chen S., Xing F. Effects of leptin on estradiol and progesterone production by human luteinized granulosa cells in vitro // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2001. — Vol. 36, N 2. — P. 95–97.
29. Identification and expression cloning of a leptin receptor Ob-R / Tartaglia R. A. [et al.] // Cell. — 1995. — Vol. 83. — P. 1263–1271.
30. Inhibitory action of leptin on early follicular growth differs in immature and adult female mice / Kikuchi N. [et al.] // Biol. Reprod. — 2001. — Vol. 65, N 1. — P. 66–71.
31. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men / Luukkaa V. [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3243–3246.
32. Kershaw E. S. Adipose tissue as an endocrine organ // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2548–2556.
33. Kowalska I., Kinalska M., Wolczynski S. The influence of obesity on ovarian function. Plasma leptin concentration in women with polycystic ovary syndrome // Gynecol. Pol. — 1999. — R. 70, N 6. — P. 428–432.
34. Laughlin G. A., Yen S. S. C. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 318–321.
35. Leibowitz S. F. Central physiological determinants of eating behavior and weight // Eating Disorders and Obesity / eds. K. D. Brownell, C. G. Fairburn. — London, 1995. — P. 3–7.
36. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries / Abir R. [et al.] // Fertil. Steril. — 2005. — Vol. 84, N 6. — P. 1779–1782.
37. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta / Hoggard N. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 11073–11078.
38. Leptin and leptin binding activity in the preovulatory follicle of polycystic ovary syndrome patients / Fedocsak P. [et al.] // Scandinavian J. Clin. Lab. Investigation. — 2000. — Vol. 60, N 8. — P. 649–655.
39. Leptin attenuates follicular apoptosis and accelerates the onset of puberty in immature rats / Almog B. [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. — 2001. — Vol. 183, N 1–2. — P. 179–191.
40. Leptin concentration in amniotic fluid, venous and arterial cord blood and maternal serum — high leptin synthesis in the fetus and inverse correlation with placental weight / Schubring C. [et al.] // Letter Eur. J. Pediatr. — 1996. — Vol. 155. — P. 830–834.
41. Leptin concentration in relation to body mass index and tumor necrosis factor- α system in humans / Mantzoros C. S. [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3408–3413.
42. Leptin directly stimulates aromatase activity in human luteinized granulosa cells / Kitawaki J. [et al.] // Mo. Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 5, N 8. — P. 708–713.
43. Leptin in reproduction / Caprio M. [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 12. — P. 62–67.
44. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets / Pallett A. L. [et al.] // Biochim. Biophys. Res. Commun. — 1997. — Vol. 238. — P. 267–270.
45. Leptin is inversely related to age at menarche in human females / Matkovic V. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3239–3245.
46. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood, relation to neonatal and placental

- weight / Schubring C. [at al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1480–1483.
47. Localization of leptin receptor Mma and the long form splice variant Ob-Rb in mouse hypothalamus and adolescent brain regions by in situ hybridization / Mercer J. G. [at al.] // Febslett. — 1996. — Vol. 387. — P. 113–116.
 48. Mantzoros C. S. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine regulation of food intake // Mol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 4. — P. 8–12.
 49. Mantzoros C. S., Dunaif A., Flier J. S. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 82, N 6. — P. 1687–1691.
 50. Mantzoros C. S., Flier J. S., Rogol A. R. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1066–1070.
 51. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects / Sinha M. K. [at al.] // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P. 1344–1347.
 52. Nonadipose tissue production of leptin, leptin as a novel placenta — derived hormone in humans / Masuzaki H. [at al.] // Nat. Med. — 1997. — Vol. 3. — P. 1029–1033.
 53. Oestradiol plus progesterone treatment increases serum leptin concentrations in normal women / Ioannis E. Messinis [et al.] // Oxford J. Medicine Human Reproduction. — 2001. — Vol. 16. — P. 1827–1832.
 54. Panday S., Maheshwari A., Bhattacharya S. The impact of female on the outcome of fertility treatment // J. Hum. Reprod. Sci. — 2010. — Vol. 32. — P. 62–67.
 55. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Zhang Y. [at al.] // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.
 56. Prena U., Rehan H.S., Vikas Seth. Serum leptin changes with metformin treatment in polycystic ovarian syndrome, correlation with ovulation, insulin and testosterone levels // EXCLI Journal. — 2011. — Vol. 10. — P. 9–15.
 57. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction / Bruning J. C. [at al.] // Science. — 2000. — Vol. 289. — P. 2122–2125.
 58. Serum immunoreactive — leptin concentrations in normal-weight and obese humans / Considine R.V. [at al.] // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
 59. Simultaneous increases of leptin and gonadotropin-releasing hormone following exogenous estrogen administration in women with normally menstrual cycle / Lin K. C. [et al.] // Endocrinol. J. — 2005. — Vol. 52, N 4. — P. 449–454.
 60. Spicer J. L., Francisco C. C. Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis // Biol. Reprod. — 1998. — Vol. 58. — P. 207–212.
 61. Study of effects of leptin on cultured human luteinized granulosa cell function / Huang H. [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2002. — Vol. 37, N 3. — P. 152–154.
 62. The effects of ovarian steroids, epidermal growth factor, insulin and insulin-like growth factor-1 on ovarian stromal growth / Franks S. [et al.] // Proceeding of the Endocrine Society, 79-th Annual Meeting, June 11–14, 1997. — San Diego: Endocr. Soc Pres, 1997. — P. 389.
 63. The endometrium as a novel target for leptin: differences in fertility and subfertility / Alfer J. [at al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3408–3413.
 64. The endometrium as a novel target for leptin: differences in fertility and subfertility / Alfer J. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 6, N 7. — P. 595–601.
 65. The stomach is a source of leptin / Bado A. [at al.] // Nature. — 1998. — Vol. 394. — P. 790–793.
 66. Vogel G. Leptin: a trigger for puberty? // Science. — 1996. — Vol. 274. — P. 1466–1467.
 67. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment / Clark A.M. [et al.] // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13. — P. 1502–1505.
 68. Zachow R. J., Magoffin D. A. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 847–850.

Статья представлена Е. В. Мишариной
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

LEPTIN AND THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM (REVIEW)

Ryazantseva E. M.

■ **Summary:** The review presents recent data on the biological properties of leptin and its involvement in the pubertal development and pathogenesis of various forms of ovarian failure.

■ **Key words:** obesity; ovarian failure; female reproductive system; leptin.

■ Адрес автора для переписки

Рязанцева Екатерина Марковна — зав. акушерско-гинекологическим отделением ФГБУ «Клинико-диагностический центр с поликлиникой». 197110, Санкт-Петербург, Морской проспект, д. 3.
E-mail: EMR4@yandex.ru.

Ryazantseva Ekaterina Markovna — head of obstetric-gynecologic department FGBU «Clinical and Diagnostic Centre and Polyclinic». 197110, Saint-Petersburg, Morskoy av., 3.
E-mail: EMR4@yandex.ru.