

## ОЖИРЕНИЕ И ОСТЕОПАТИИ — ЭМБРИОНАЛЬНО ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ЛЕПТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (обзор литературы, собственные данные и гипотезы)

Сергиенко Л. Ю.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков*

Результаты широкомасштабных эпидемиологических исследований, постоянно проводящихся под эгидой Всемирной организации здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах, свидетельствуют о том, что, несмотря на убедительные успехи, достигнутые в понимании этиологии и патогенеза большинства заболеваний, постоянное совершенствование диагностических технологий и лавинообразно увеличивающийся выпуск лекарственных препаратов, общие показатели здоровья населения планеты снижаются, а то незначительное количество лет, на которое увеличивается средняя продолжительность жизни, отягощается многочисленными недугами.

К хроническим заболеваниям, резко ухудшающим качество жизни на этапах нисходящего онтогенеза, относятся, прежде всего, ожирение [1, 2] и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата [3, 4]. Пандемическая распространенность и огромный ущерб, наносимый как здоровью людей, так и экономике стран, позволили Всемирной организации здравоохранения отнести ожирение и остеопатии к наиболее значимым проблемам современной медицины, требующим дальнейшего всестороннего изучения с целью создания действенных методов лечения и профилактики.

Вообще, борьбой с ожирением и остеопатиями человечество занимается сотни лет. В результате сформировалось убеждение, что эти заболевания имеют мультифакториальную этиологию с генетическим и средовыми компонентами и хроническое течение, а их лечение должно быть пожизненным [2, 5]. В то же время тот факт, что при ожирении и остеопатиях видимые патологические изменения связаны с резко структурно различающимися тканями (жировой — при ожирении и костно-хрящевой при остео/хондропатиях), определяло восприятие этих заболеваний как достаточно разобщенных и самостоятельных: ожирение рассматривалось как состояние чрезмерного накопления жировой ткани, являющегося первопричиной ряда заболеваний или вызывающего их осложнения; остеопороз и остеоартроз воспринимались как болезни скелета, характеризующиеся гормонально-метаболическими сдвигами, приводящими к редукции костной массы с уменьшением плотности кости при остеопорозе или с воспалительно-дегенеративными процессами при остеоартрозе. Связь же между ожирением и остеопатиями усматривалась только в негативном влиянии большой весовой нагрузки при ожирении на позвоночный столб и суставы нижних конечностей, последствием че-

---

го являются деструктивно-воспалительные процессы в этих суставах [6], часто приводящие к ограничению трудоспособности [7]. Вопрос о том, почему при ожирении остеоартритом поражаются и суставы верхних конечностей [6] долгое время оставался открытым.

Около 20 лет тому назад длительными клиническими наблюдениями было установлено, что ожирение имеет протективный эффект по отношению к остеопорозу и отрицательно коррелирует с риском костных переломов [8, 9]. Позже было подтверждено, что большой вес или высокий индекс массы тела положительно соотносится с высокой костной массой, а снижение массы тела у тучных может привести к потере массы костной ткани [10, 11].

Для объяснения этих корреляций сначала было высказано предположение, что наращивание костной ткани является реакцией адаптации костной ткани к повышению весовой нагрузки при ожирении, в реализации которой ведущую роль играют эстрогены адипоцитарного происхождения.

Открытие того факта, что жировая ткань является важным источником продукции эстрогенов как в женском, так и в мужском организме, а эстрогены ингибируют ресорбцию кости, осуществляемую остеокластами, позволило рассматривать увеличение массы жировой ткани (в частности в постменопаузальном периоде) как источник обеспечения такого уровня эстрогенов, который замедляет потерю костной ткани в этом возрасте [12].

Кроме того, клинические исследования показали, что ожирение часто ассоциируется с высоким уровнем инсулина и инсулинорезистентностью [13]. В свою очередь, высокий инсулин может быть причастным к активации продукции андрогенов яичниками и надпочечниками с одновременным снижением синтеза сексстероидсвязывающего глобулина в печени [14]. Хорошо известно, что андрогены могут оказывать костьберегающий эффект как *per se*, так и путем превращения в эстрогены. При этом ароматизация андрогенов в женском организме активно протекает как в висцеральной жировой ткани, так и в яичниках, где на эту реак-

цию стимулирующее воздействие оказывает лептин [15, 16].

Считается, что именно эти гормональные изменения в женском организме при ожирении могут положительно влиять на повышение массы костной ткани даже при овариальном эстрогендефиците в перименопаузальном возрасте [17].

В то же время при висцеральном ожирении у мужчин, на фоне повышения уровней глюкозы, инсулина, С-пептида, концентрация тестостерона в крови обычно снижается, что негативно сказывается на состоянии костной ткани [18]. Необходимо отметить, что андропауза или любые другие причины снижения концентрации андрогенов у мужчин значительно сильнее отражаются на потере минеральной плотности костной ткани, чем дефицит эстрогенов у женщин [3, 4].

Описанные механизмы только в некоторой мере объясняют наблюдающуюся положительную корреляцию между ожирением и массой костной ткани. Результаты исследований глубинных причин и тонких механизмов развития ожирения и остеопатий, проведенных за последние 10 лет, позволили значительно расширить представления о взаимосвязях в этиопатогенезе этих заболеваний [19].

Решающим в этом отношении явилось открытие системы адипоцитокинов, которое заставило изменить взгляд на жировую ткань как на депо пассивного накопления и хранения жира, служащего механической защитой для внутренних органов и принимающего участие только в терморегуляции.

Сегодня жировая ткань рассматривается как диффузный эндокринный орган, который является источником очень большого количества метаболически активных веществ, обладающих или оказывающих локальный (паракринный) эффект на близлежащие структуры [20–22].

В настоящее время идентифицировано более сотни адипоцитокинов или адипокинов, которые вырабатываются различными структурными компонентами адипозной ткани. Среди адипоцитокинов свойствами гормонов обладают адипонектин, лептин, резистин, висфатин, ангиотензиноген, адипсин, васпин и др., местом образования

которых являются сами жировые клетки. К продуктам жизнедеятельности стромальных клеток сосудов, питающих жировую ткань, относятся оментин и апелин; в скелетных мышцах синтезируется липин, а в клетках макрофагального ряда, которые обильно инфильтрируют жировую ткань при ожирении [25, 26], — фактор некроза опухолей ( $\text{ФНО}_\alpha$ ), ИЛ-6, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (ММIF) и резистин. При этом количество макрофагов, мигрирующих в жировую ткань (особенно в висцеральную), тем больше, чем выраженнее инсулинорезистентность [24, 26, 27].

Как оказалось, адипоцитокينات — гормональноподобные и метаболически активные дериваты жировой ткани, участвуют в регуляции жизнедеятельности различных клеточно-тканевых комплексов мезенхимального происхождения, в том числе хрящевой и костной ткани. Именно адипоцитокينات отвечают за связь между изменениями в формировании жировой ткани и физиологическими и патофизиологическими процессами в тканях опорно-двигательного аппарата. При этом роль основного гормона-реализатора связи между жировой тканью и тканями скелета принадлежит лептину [28–30].

Открытый сначала как гормон антиожирения [28], который способствует снижению потребления пищи путем активации анорексигенных нейронов гипоталамуса и таким образом приводящий к снижению аппетита, жировой массы и общей массы тела, сегодня лептин считается, прежде всего, активным регулятором энергетического баланса [31]. Всестороннее изучение функциональных возможностей лептина показало его плейотропные эффекты [29], к которым относится способность влиять на нейроэндокринные функции мозга, формировать адаптацию к голоданию [32], обеспечивать становление и функционирование репродуктивной системы [33, 34], регулировать гемопоэз, ангиогенез, кровяное давление, сенсорные функции [29]. На модели лептин-дефицитных мышей [35] показана ингибирующая роль лептина в регуляции гипоталамо-гипофизано-адреналовой оси [36] и стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную [37] и гипоталамо-гипофизарно-

гонадную оси [33, 34, 38]. Лептин — активный модулятор иммунной системы. Он активирует фагоцитарную функцию, инициирует синтез эйкозаноидов и провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, повышает продукцию интерферона периферическими Т-клетками и вместе с ним и ИЛ- $1\beta$  активирует синтез оксида азота, который, в свою очередь, индуцирует образование широкого спектра провоспалительных цитокинов [39, 40], способствующих апоптозу малодифференцированных клеток, расположенных рядом с адипоцитами, синтезирующими лептин. Именно повышение синтеза лептина маммарными адипоцитами, если последние расположены в непосредственной близости к клеткам доброкачественной или злокачественной опухоли молочной железы, срабатывает как защитный механизм при развитии онкопроцесса в этом органе [34]. Но, если в этих случаях апоптоз, стимулирующий эффект лептина, имеет позитивное значение для организма, то апоптоз хондроцитов, входящих в состав суставных хрящей при локальной или системной гиперлипидемии, сопровождающей ожирение, приводит к негативным результатам, а именно к потере хрящевой ткани, что является характерным симптомом, наблюдаемым при остеоартрозе у людей с ожирением [41, 42].

В патологических процессах в костно-хрящевых образованиях участвует не только лептин, поступающий из кровеносного русла путем диффузии через синовиальные оболочки и экстрацеллюлярный матрикс. Показано, что хондроциты и остеобласты сами способны синтезировать как лептин, так и его рецепторы, что особенно ярко проявляется при воспалительных процессах в суставах [43]. Наличие рецепторов лептина во всем семействе клеток мезенхимального происхождения, к которому относятся хондробласты/хондроциты, остеобласты/остеоциты и клетки макрофагального ряда, выселяющиеся из кровеносного русла, обеспечивает эндокринную, паракринную и аутокринную регуляцию, осуществляемую этим гормоном по отношению к структурам, формирующим суставы [44].

Как провоспалительный медиатор, леп-

тин стимулирует через систему STAT-3 [45] и нуклеарный фактор каппа $\beta$  (NF- $\kappa$ B) [46] продукцию разнообразных провоспалительных цитокинов как моноцитами и макрофагами [40], так и самими хондроцитами [47], в результате чего в хрящевой ткани активируется металлопротеиназы и наблюдается апоптоз хондроцитов [48].

Таким образом, объем сегодняшних знаний об особенностях синтеза, рецепции и клеточных эффектов лептина на уровне периферических тканей дает возможность предположить, что в основе воспаления, развивающегося при ожирении в тканях опорно-двигательного аппарата, лежит ряд патофизиологических процессов, которые формируют так называемый «порочный круг» (*vicious cycle*), заключающийся во взаимно потенцирующем влиянии лептина хондро/остеоцитарного происхождения и провоспалительных цитокинов. При этом в качестве первичного триггера этих процессов выступает повышенный уровень системного лептина, обусловленный избыточной массой адипоцитарной ткани при ожирении, а их результатом являются дегенеративные изменения в хрящевой и костной ткани.

Однако, как показано в эксперименте, путем индукции экспрессии инсулиноподобного фактора роста (ФРИ-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-2) лептин может оказывать и стимулирующий эффект на пролиферацию хондроцитов и образование этими клетками компонентов внеклеточного матрикса — коллагена и протеогликанов [49]. Отмечено, что продукция хондроцитами факторов роста прямопропорциональна локальной концентрации лептина и степени разрушения хрящевых клеток [43]. Кроме того доказано активирующее воздействие лептина на зрелые остеобласты, синтез ими коллагена и минерализацию костного матрикса [50], а также на дифференциацию стромальных клеток костного мозга в остеобласты и одновременное ингибирование превращения этих клеток в адипоциты [51].

Необходимо отметить, что характер влияния лептина на ткани мезенхимального происхождения и, в частности, на такой показатель, как минеральная плотность кости,

зависит как от концентрации самого лептина, так и присутствия целого ряда гормонально-метаболических факторов в циркулярном русле и средах, непосредственно окружающих хрящевые и костные клетки.

Из гормонов, играющих роль медиаторов в отношениях между жировой и костной тканями, наиболее изученными являются эстрогены, инсулин, андрогены, гормон роста и др. [52]. Авторами указанного исследования, проведенного на людях старших возрастных групп, убедительно показано наличие полового диморфизма в этих тканевых отношениях с большей позитивной ассоциацией между лептином и минеральной плотностью костей у женщин, с которой, отчасти, связан протективный эффект массы жировой ткани для структур их скелета.

Что же касается влияния факторов роста на лептинзависимые процессы, то можно отметить амбивалентность этих эффектов: с одной стороны, эти факторы способствуют репарации хрящевой и костной ткани [53], а с другой, могут вызывать дегенерацию фиброзной соединительной ткани, входящей в состав надхрящницы/надкостницы.

Именно избыток такого фактора роста, как ТФР- $\beta$ 1, ответственен за апоптоз остеобластов, нарушение нормального костеобразования и формирование остеофитов при остеоартрите [54, 55]; в свою очередь, медикаментозное подавление эндогенного ТФР- $\beta$  предотвращает формирование остеофитов и улучшает репарацию хрящевой ткани при этой патологии [56].

Таким образом, лептин через систему провоспалительных цитокинов может способствовать потере хрящевой ткани, а, стимулируя синтез факторов роста клетками мезенхимальной ткани в суставах, приводить к активному новообразованию хрящевых клеток, формированию хрящевых выростов и их оссификации, т. е. к образованию остеофитов.

Именно то, что при ожирении всегда возрастает тканевой и системный уровень лептина, способствующего повышению концентрации провоспалительных и ростовых факторов, под влиянием которых развиваются дегенеративно/деструктивные процессы в мезенхимальных тканях скелета, дает воз-

---

можность рассматривать нарушение концентрации лептина как патофизиологический процесс — общий для ожирения и аутоиммунного воспаления, лежащего в основе ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата человека. Изложенное значительно расширяет и углубляет представления об участии ожирения в патогенезе остеопатий.

Необходимо отметить, что в выше проанализированных исследованиях изучались механизмы влияния лептина на физиологические и патофизиологические процессы в тканях мезенхимального происхождения непосредственно на тканевом, т. е. периферическом уровне. Общим заключением этих исследований было представление о позитивном влиянии лептина на массу костной ткани в физиологических ситуациях, в частности, в период пубертата и беременности [57, 58] и инверсии этого влияния в негативное при избыточной концентрации гормона на фоне ожирения и сложных гормонально-метаболических нарушений, сопровождающих это заболевание.

Однако в 2000 г. было опубликовано исследование, проведенное на лептин-дефицитных мышцах (*ob/ob*), показавшее, что у этих животных, страдающих ожирением, гипогонадизмом, гипотиреозидизмом и гиперкортицизмом наблюдаются одновременно, что должно было бы быть причиной низкой массы костной ткани, этот показатель находится в норме. В то же время введение этим мышцам лептина в желудочки мозга приводит к резкому снижению минеральной плотности костей. Авторы исследования постулировали, что лептин является потенциальным ингибитором формирования кости, действующим через центральную нервную систему [59].

В последующем было проведено множество экспериментальных работ, направленных на решение вопроса: является ли лептин центральным или периферическим регулятором метаболизма костной ткани [60].

Обнаружение способности лептина преодолевать гемато-энцефалический барьер и нахождение длинных форм (передающих сигналинг) его рецепторов в различных структурах мозга, имеющих отношение к нейроэндокринной регуляции, в со-

поставлении с его способностью регулировать аппетит, позволяло некоторым авторам считать лептин центральным регулятором формирования костной ткани [61], хотя со временем утвердилось мнение, высказанное В. Burguera и сотр. [62], что эффекты лептина на кость — это результат баланса между негативными центральными влияниями, реализующимися через симпатическую нервную систему [63], и позитивным прямым действием на периферии [64]. Именно концепция комплексного характера воздействия лептина на кость в последнее время широко развивается [65, 66].

Результаты очень большого массива экспериментальных и клинических исследований, которые подтвердили патогенетическую общность ожирения и таких остеопатий как остеопороз и остеоартроз через ведущую роль лептина в этих патологиях [67–70], стимулировали изучение целесообразности использования этого гормона при остеоартрозах на фоне ожирения с целью одновременного лечения этих патологий. Однако отсутствие успехов в создании такого универсального метода [71, 72] привело к мысли, что при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа, нарушениях репродукции и заболеваниях опорно-двигательного аппарата изменяется чувствительность, т. е. резистентность по отношению к лептину целевых структур [73, 74]. Поскольку специфическая чувствительность клеток любых тканей к гормонам связана с состоянием пула соответствующих белков рецепторного аппарата, было выполнено ряд исследований, показавших наличие как растворимых, т. е. транспортных, так и трансмембранных клеточных форм рецепторов. По мнению S. Kalra [75], снижение лептинового сигнала об энергетической достаточности, который получает ЦНС при ожирении, связано с уменьшением поступления лептина в структуры мозга, в результате чего формируется синдром лептиновой недостаточности, характеризующийся дисбалансом нейроэндокринной регуляции. Считается, что данный синдром развивается исключительно из-за нарушения транслокации лептина через гемато-энцефалический барьер в отде-

---

лы мозга с помощью транспортных белков-рецепторов, а не формируется в силу количественно/качественных изменений в системе рецепторов в мозговых тканях.

Высказано также предположение, что в ЦНС одним из факторов, препятствующим связи лептина с его рецепторами, являются глюкокортикоиды [76, 77].

В целом вопрос о том, как, когда и почему формируются изменения в системе лептиновых рецепторов, приводящие к нарушению чувствительности центральных и периферических тканей к гормону, остается невыясненным.

Согласно теории «эмбрионального происхождения хронических заболеваний взрослых», созданной на рубеже столетий [78, 79], ожирение относится к тем болезням, которые манифестируются на разных этапах постнатального онтогенеза, но обусловлены глюкокортикоидным импринтингом генома фетальных клеток. Взгляд на ожирение как на перинатально детерминированную патологию жировой ткани базируется на том, что избыточное образование этой ткани клинически ассоциируется с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, поликистозом яичников, т.е. с теми заболеваниями, для которых связь с условиями развития плода в утробе матери доказана абсолютно.

Необходимо отметить, что открытие гена лептина (1994 г.), а позднее (1995 г.) гена его рецептора обусловило отношение к ожирению как к генетически детерминированному состоянию, но у человека очень редко встречается полный «нокаут» гена лептина, который приводит к гиполептинемии и морбидному ожирению. Снижение чувствительности центров регуляции аппетита к лептину, как сигналу энергетической достаточности при принятии пищи, как было отмечено выше, связывают с состоянием лептинрезистентности, обусловленной подавлением экспрессии гена(-ов) лептинового рецептора(-ов) или нарушением транспорта гормона в отделы ЦНС через гемато-энцефалический барьер [73–75].

Уровень современных знаний о значении эпигенетических факторов в реализа-

ции геномных программ позволяет утверждать, что экспрессия генов рецепторов многих гормонов может изменяться под влиянием веществ, формирующих окружение хроматина ядра клетки в так называемые «критические» периоды онтогенеза [80].

Как известно, мощным фактором модификации генома фетальных клеток является повышенная концентрация глюкокортикоидов в ткани плода [81], возникающая, в частности, при стресс-ситуациях в жизни беременной или при введении ей соответствующих гормональных препаратов с терапевтической целью. Именно глюкокортикоиды обладают выраженным катаболическим влиянием на жировую ткань плода, что проявляется в снижении веса плода перед родами и в раннем постродовом периоде, когда концентрация этих гормонов в плазме крови плода повышена [82, 83].

Поскольку лептин обнаруживается у плодов на очень ранних этапах развития, его считают важным фактором, определяющим особенности роста и развития плода, стрессиндуцированные изменения которого в последующем детерминируют целый ряд дегенеративных заболеваний [84–90], в том числе и патологию костно-хрящевой ткани.

Возникает вопрос, влияет ли избыточное повышение концентрации глюкокортикоидов в перинатальном периоде на уровень лептина в организме плода на ранних и отдаленных этапах развития; каковы особенности формирования жировой ткани и развития ожирения у особей, подвергнутых воздействию избытка глюкокортикоидов на разных этапах эмбрионального развития; зависит ли степень выраженности ожирения у гестационно стрессированных потомков от действия дополнительных стрессоров и сопряжены ли у них процесс стресс-индуцированных остеопатий с развитием ожирения. Поиск ответа на поставленные вопросы был целью наших многочисленных исследований.

Используя модель создания социально-эмоционального стресса у беременных самок на разных этапах беременности, мы получили когорту потомков обоего пола, у которых на разных этапах постнатального развития изучали показатели массы тела, ве-

совые показатели фракций жировой ткани, длинных трубчатых костей, уровней гормонов — лептина, инсулина, кортикостерона, тестостерона, эстрадиола; гистологическое строение жировой ткани, бедренных костей в области эпифизарного хряща и диафиза в базальном состоянии и после дополнительного стрессирования.

Нами обнаружено, что у новорожденных животных, подвергнутых стрессу в материнской утробе, наблюдается достоверное повышение уровня кортикостерона в плазме крови по сравнению с интактными потомками при одновременном снижении концентрации лептина, больше выраженном у плодов мужского пола. В возрасте 11 месяцев масса тела потомков стрессированных матерей превышала показатели массы тела контрольных животных. При этом более высокой массой отличались самки подопытных групп. Потеря массы жировой ткани вследствие пищевой депривации была меньше у внутриутробно стрессированных крыс, а восстановление происходило быстрее без увеличения объема потребляемой пищи, что свидетельствует о формировании экономного типа энергетического обмена у данных животных.

Размеры мезентериальных адипоцитов стрессированных потомков, как в базальном состоянии, так и после действия стрессоров, в 3–5 раз превосходят размеры клеток интактных животных. В жировой ткани внутриутробно стрессированных крыс часто наблюдаются очаги размножения адипоцитов. После дополнительного стрессирования количество таких участков возрастает, в них появляются обильная лейкоцитарная инфильтрация и скопление погибших макрофагов. Это так называемые «crown-like образования».

Такой наблюдаемый переход гипертрофического ожирения в гипертрофически-гиперпластический тип с проявлениями асептического воспаления жировой ткани является указанием на насыщение организма животных как лептином, так и провоспалительными цитокинами.

В многочисленных экспериментах, проведенных нами ранее с целью изучения влияния высокой стресс-реактивности потом-

ков гестационно стрессированных матерей на структуру трубчатых костей, мы отметили развитие у этих животных в результате дополнительного стрессирования патологических изменений как в эпифизарно-метафизарных, так и в диафизарных отделах бедренных костей. В суставных хрящах стрессированных потомков наблюдалось истончение резервной зоны и расширение зоны пролиферации с одновременным расширением зоны отложения извести. Условия этого эксперимента не влияли на гистоструктуру диафизарных участков бедренных костей потомков интактных крыс, но сопровождалась значительной деструкцией костных трабекул в губчатой кости метафизов и образованием обширных остеопоротических участков (преимущественно эндостальной локализации) в диафизах бедренных костей стрессированных потомков.

Учитывая высокий уровень кортикостерона в плазме стрессированных потомков, как в исходном состоянии, так и после стресса иммобилизации, мы расценивали наблюдаемые изменения в костной ткани как глюкокортикоид-индуцированный остеопороз.

В то же время ранее проведенные нами исследования показали, что для потомков гестационно стрессированных матерей характерно состояние гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Безусловно, наблюдаемое у этих животных ожирение является следствием указанных нарушений энергетического обмена, а избыточная жировая ткань обеспечивает высокий уровень лептина в плазме и тканях.

Поскольку в литературе описан положительный эффект лептина на моделирование костной ткани (в частности на фоне перименопаузального дефицита половых стероидов), казалось бы, у наших животных не должны проявляться признаки остеопороза. Именно такую картину мы наблюдаем у этих животных в исходном состоянии, т. е. до проведения дополнительного стрессирования. Однако после иммобилизации (в режиме 1 час / 7 дней) в длинных трубчатых костях имеют место структурные изменения, описанные выше.

Каковы же причины и механизмы остеопоротических процессов, наблюдаемых по-

сле воздействия дополнительного стресса в костной ткани внутриутробно стрессированных потомков, имеющих выраженное ожирение, а, значит, и высокий уровень лептина? Является ли избыток глюкокортикоидов основной/главной причиной развития у них остеопороза?

Сопоставляя полученные нами данные, свидетельствующие о резком снижении лептина в плазме новорожденных внутриутробно стрессированных животных со сложившимся представлением о наличии «критических периодов» в онтогенезе для формирования той или иной регуляторной системы, мы постулируем гипотезу о роли недостатка лиганда (в данном случае — лептина) в «критический период» (в данном случае — период новорожденности) для формирования системы специфических тканевых рецепторов (в данном случае — рецепторов лептина), обеспечивающих реализацию физиологических эффектов лиганда.

Мы предлагаем рассматривать животных, у которых был стресс в перинатальном периоде, в результате чего развилась лептиновая недостаточность сразу после рождения, как особей со сниженными функциональными возможностями лептин-рецептирующих систем, т. е. с относительной лептинрезистентностью. Весьма вероятно, что у стрессированных потомков нарушается синтез в печени растворимой фракции белков, связывающих лептин в плазме крови и обеспечивающих их доставку в ткани.

Именно лептинрезистентностью можно объяснить отсутствие положительных эф-

фектов лептина на кость внутриутробно стрессированных животных, несмотря на то, что повышение уровня кортикостерона в плазме при иммобилизации индуцирует гиперлептинемиию.

С другой стороны, рядом исследователей в опытах *in vitro* отмечен ингибирующий эффект глюкокортикоидов непосредственно на рецепторное связывание лептина мезенхимальными клетками [76], что также может усугублять лептинорезистентность.

Таким образом, с нашей точки зрения, указанные механизмы могут снижать защитную роль лептина по отношению к костям. На этом фоне деструктивное влияние на костную ткань высокого уровня глюкокортикоидов, индуцированного стресс-ситуацией, оказывается максимальным, приводя к формированию очагов остеопороза в длинных трубчатых костях, что и было отмечено нами у гестационно стрессированных потомков, страдающих гипертрофически-гиперпластическим типом ожирения.

На основании полученных результатов мы пришли к выводу, что нарушения условий, в которых развивается плод, являются общей причиной появления ожирения и остеопатий у потомков стрессированных матерей. Обнаруженные нами гисто-функциональные особенности жировой ткани и развитие ожирения у пренатально стрессированных животных свидетельствуют о патогенетической роли как глюкокортикоидов, так и лептинрезистентности в остеопатиях при ожирении, связанном с девиациями эмбрионального развития.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review [Text] / C.A. Monteiro, E.C. Moura, W.L. Conde, B.M. Popkin // Bull. World Health Organization. — 2004. — Vol. 82. — P. 940–946.
2. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines [Text] / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // Междунар. эндокринолог. журн. — 2010. — № 6 (30). — С. 126–143.
3. Наумов А. В. Распространенность и течение остеопороза у пациентов с соматическими заболеваниями [Текст] / А. В. Наумов // Междунар. эндокринолог. журн. — 2010. — № 6 (30). — С. 107–115.
4. Cooper G. Epidemiology of osteoporotic fracture: looking to the future [Text] / G. Cooper // Reumatology. — 2005. — Vol. 4. — P. 36–40.
5. Подорога О. И. Нові підходи до лікування остеопорозу (за матеріалами II Російського конгресу з остеопорозу) [Текст] / О. И. Подорога // Междунар. эндокринолог. ж. — 2006. — № 1 (3). — С. 100–110.
6. Cicuttini F.M. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study [Text] / F.M. Cicuttini, J.R. Baker, T.D. Spector // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 1221–1226.
7. Marks R. Body mass indices in patients with disabling hip osteoarthritis [Text] / R. Marks,

- J. P. Allegrante // *Arthritis Res.* — 2002. — Vol. 4. — P. 112–116.
8. *Tremollieres F. A.* Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women [Text] / F. A. Tremollieres, J. M. Pouilles, C. Ribot // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1993. — Vol. 77. — P. 683–686.
9. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The framingham study [Text] / D. T. Felson, Y. Zhang, M. T. Hannan, J. J. Anderson // *J. Bone Miner. Res.* — 1993. — Vol. 8, N 8. — P. 567–573.
10. *Reid I. R.* Relationships among body mass, its components, and bone [Text] / I. R. Reid // *Bone.* — 2002. — Vol. 31. — P. 547–555.
11. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention [Text] / E. Guney, G. Kisakol, G. Ozgen [et al.] // *Obes. Surg.* — 2003. — Vol. 13. — P. 383–388.
12. Estrogen Inhibits Bone Resorption by Directly Inducing Apoptosis of the Bone-resorbing Osteoclasts [Text] / T. Kameda, H. Mano, T. Yuasa [et al.] // *J. exper. Med.* — 1997. — Vol. 186. — P. 489–496.
13. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging [Text] / W. T. Cefalu, Z. Q. Wang, S. Werbel [et al.] // *Metabolism.* — 1995. — Vol. 44, № 7. — P. 954–959.
14. Liver, muscle and adipose tissue insulin action in directly related to intrahepatic tryglyceride content in obese subjects [Text] / K. M. Korenblat, E. Fabbrini, B. S. Mohammed, S. Klein // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 1369–1375.
15. *Schindler A. E.* Conversion of androstendione to estrone by human tissue [Text] / A. E. Schindler, A. Ebert, E. Friedrich // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1972. — Vol. 35. — P. 627–630.
16. Leptin directly stimulates aromatase activity in human luteinized granulosa cells [Text] / J. Kitawaki, Y. Kusuki, H. Koshihara [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 5–8. — P. 708–713.
17. *Grodin J.* Source of estrogen production in postmenopausal women [Text] / J. Grodin, P. Siiteri, P. MacDonald // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1993. — Vol. 36. — P. 207–214.
18. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels [Text] / J. C. Seidell, P. Björntorp, L. Sjöström [et al.] // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39. — P. 954–959.
19. *Rosen S. J.* Mechanism of disease: is osteoporosis the obesity of bone? [Text] / S. J. Rosen, M. I. Bouzsein // *Nat. clin. Pract. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 35–43.
20. *Ahima R. S.* Adipose tissue as an endocrine organ. Trends [Text] / R. S. Ahima, J. S. Flier // *Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 327–332.
21. *Kershaw E. E.* Adipose Tissue as an Endocrine Organ [Text] / E. E. Kershaw, J. S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2548–2556.
22. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice [Text] / M. H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M. I. Cardoso Alonso-Vale, F. B. Lima // *J. Pediatr. (Rio J).* — 2007. — Vol. 83 (Suppl. 5). — P. S192–203.
23. *Ярмыш Н. В.* Адипоцитокины в развитии инсулинорезистентности при ожирении [Text] / Н. В. Ярмыш, Н. А. Кравченко, Е. И. Войтенко // *Пробл. эндокрин. патологii.* — 2010. — № 3. — С. 110–121.
24. Adipokines and insulin resistance [Text] / K. Rabe, V. Lehrke, K. G. Parhofer [et al.] // *Molec. Med.* — 2008. — Vol. 14, № 11–12. — P. 741–751.
25. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue [Text] / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. clin. invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–1808.
26. *Permana P. A.* Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance [Text] / P. A. Permana, C. Menge, P. D. Reaven // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 341. — P. 507–514.
27. *Hajer G.* Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [Text] / G. Hajer, T. W. van Haeften, F. L. J. Visseren // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2959–2971.
28. *Friedman J. M.* Leptin and the regulation of body weight in mammals [Text] / J. M. Friedman, J. L. Halaas // *Nature.* — 1998. — Vol. 395. — P. 763–770.
29. *Терещенко И. В.* Лептин и его роль в организме [Text] // *Пробл. эндокринолог.* — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 40–46.
30. Leptin: a link between obesity and osteoarthritis? [Text] / B. Terlain, N. Presle, P. Pottier [et al.] // *Bull Acad. Natl. Med.* — 2006. — Vol. 190, № 7. — P. 1421–1435.
31. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure [Text] / M. Rosenbaum, M. Nicolson, J. Hirsch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1997. — Vol. 82. — P. 3647–3654.
32. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. [Text] / J. L. Chan, K. Heist, A. M. DePaoli [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1409–1421.
33. *Hileman S. M.* Leptin, Nutrition, and Reproduction: Timing Is Everything [Text] / S. M. Hileman, D. D. Pierroz, J. S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85, № 2. — P. 804–807.
34. *Чагай Н. Б.* Лептин и репродуктивные органы-мишени (обзор литературы) [Text] / Чагай Н. Б., Тумилович А. Г., Геворкян М. А. // *Проблемы репродукции.* — 2008. — № 3. — С. 29–34.
35. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [Text] / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei [et al.] // *Nature.* — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.

36. Characterization and functional role of leptin receptor in bovine adrenal medullary cells [Text] / N. Yanagihara, K. Utsunomiya, T. B. Cheah [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 59, № 9. — P. 1141–1145.
37. *Flier J.S.* Leptin, nutrition, and the thyroid; the why, the wherefore, and the wiring [Text] / J. S. Flier, M. Harris, A. N. Hollenberg // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 859–661.
38. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system [Text] / I. A. Barash, C. C. Cheung, D. S. Weigle [et al.] // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137. — P. 3144–3147.
39. *Matarese G.* Leptin in immunology [Text] / G. Matarese, S. Moschos, C. S. Mantzoros // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174, № 6. — P. 3137–3142.
40. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin [Text] / M. Otero, R. Lago, R. Gomez [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2006. — Vol. 45, № 8. — P. 944–950.
41. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis [Text] / S. Hashimoto, K. Takahashi, D. Amiel [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41, № 7. — P. 1266–1274.
42. *Нейко Є. М.* Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу [Текст] / Є. М. Нейко, І. Ю. Головач // *Український ревматологічний журнал.* — 2000. — № 1. — С. 9–12.
43. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis [Text] / H. Dumond, N. Presle, B. Terlain [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 11. — P. 3118–3129.
44. Human Articular Chondrocytes Express Functional Leptin Receptors [Text] / Y. Figenschau, G. Knutsen, S. Shahazeydi [et al.] // *Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 287, № 1. — P. 190–197.
45. High-Dose Leptin Activates Human Leukocytes Via Receptor Expression on Monocytes [Text] / H. Zarkesh-Esfahani, G. Pockley, Russell A. Metcalfe [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 4593–4599.
46. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts [Text] / K. M. Tong, D. C. Shieh, C. P. Chen [et al.] // *Cell Signal.* — 2008. — Vol. 20, № 8. — P. 1478–1488.
47. *Goldring M.B.* The role of the chondrocyte in osteoarthritis [Text] / M. B. Goldring // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43, № 9. — P. 1916–1926.
48. *Goldring M.B.* The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide [Text] / M. B. Goldring, F. Berenbaum // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2004. — Vol. 427. — P. S37–46.
49. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers [Text] / G. Maor, M. Rochwerger, Y. Segev, M. Phillip // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17, № 6. — P. 1034–1043.
50. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling [Text] / J. O. Gordeladze, C. A. Drevon, U. Syversen, J. E. Reseland // *J. Cell Biochem.* — 2002 — Vol. 85, № 4. — P. 825–836.
51. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes [Text] / T. Thomas, F. Gori, S. Khosla [et al.] // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140, № 4. — P. 1630–1638.
52. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women [Text] / T. Thomas, B. Burguera, L. J. 3<sup>rd</sup> Melton [et al.] // *Bone.* — 2001. — Vol. 29, № 2. — P. 114–120.
53. *Grimaud E.* Recent advances in TGF-beta effects on chondrocyte metabolism. Potential therapeutic roles of TGF-beta in cartilage disorders [Text] / E. Grimaud, D. Heymann, F. T. Rédini // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2002. — Vol. 13, № 3. — P. 241–257.
54. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint [Text] / H. M. van Beuningen, P. M. van der Kraan, O. J. Arntz, W. B. van den Berg // *Lab. invest.* — 1994. — Vol. 71, № 2. — P. 279–290.
55. Growth factor expression in the osteophytes of the human femoral head in osteoarthritis [Text] / M. Uchino, T. Izumi, T. Tominaga [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* — 2000. — Vol. 377. — P. 119–125.
56. Inhibition of Endogenous TGF-beta During Experimental Osteoarthritis Prevents Osteophyte Formation and Impairs Cartilage Repair [Text] / A. Scharstuhl, H. L. Glansbeek, H. M. van Beuningen [et al.] // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169, № 1. — P. 507–514.
57. *Stock S.M.* Leptin levels vary significantly during the menstrual cycle, pregnancy, and in vitro fertilization treatment: possible relation to estradiol [Text] / S. M. Stock, E. M. Sande, K. A. Bremme // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 72, № 4. — P. 657–662.
58. Serum Leptin Levels in Normal Children: Relationship to Age, Gender, Body Mass Index, Pituitary-Gonadal Hormones, and Pubertal Stage [Text] / R. V. Garcia-Mayor, M. A. Andrade, M. Rios [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1997. — Vol. 82, № 9. — P. 2849–2855.
59. Leptin Inhibits Bone Formation through a Hypothalamic Relay: a central control of bone mass [Text] / P. Ducy, M. Amling, S. Takeda [et al.] // *Cell.* — 2000. — Vol. 92. — P. 73–78.
60. *Khosla S.* Editorial: Leptin — Central or Peripheral to the Regulation of Bone Metabolism? // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143, № 11. — P. 4161–4164.
61. *Karsenty G.* Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay [Text] // *Recent Prog. Horm. Res.* — 2001. — Vol. 56. — P. 401–415.
62. Leptin Reduces Ovariectomy-Induced Bone Loss in Rats [Text] / B. Burguera, L. C. Hofbauer, T. Thomas [et al.] // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 3546–3553.

63. leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system / S. Takeda, F. Elefteriou, R. Levasseur [et al.] // *Cell*. — 2002. — Vol.111. — P. 305–317.
64. *Bjorbaek C.* Leptin Signaling in the Central Nervous System and the Periphery [Text] / C. Bjorbaek, B. B. Kahn // *Rec. Progr. Horm. Res.* — 2004. — Vol. 59. — P. 305–331.
65. *Thomas T.* The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways [Text] / T. Thomas // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2004. Vol. 4, № 3. — P. 295–300.
66. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action [Text] / V. Cirmanová, M. Bayer, L. Stárka, K. Zajicková // *Physiol Res.* 2008. — Vol. 57, Suppl. 1. — S. 143–151.
67. Relationship of Obesity with Osteoporosis [Text] / Lan-Juan Zhao, Yong-Jun Liu, Peng-Yuan Liu [et al.] / *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 92, № 5. — P. 1640–1646.
68. *Mantzoros C. S.* The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence [Text] / C. S. Mantzoros // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130, № 8. — P. 671–680.
69. *Приступа Л. Н.* Роль лептину в патогенезі остеопорозу при ожирінні [Текст] / Л. Н. Приступа, О. І. Опімах // *Український ревматологічний журнал*. — 2010. — № 3 (41). — С. 64–67.
70. *Нейко Є. М.* Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу [Текст] / Є. М. Нейко, І. Ю. Головач // *Український ревматологічний журнал*. — 2000. — № 1. — С. 9–12.
71. *Kos K.* Adipokines: emerging therapeutic targets [Text] / K. Kos, J. P. Wilding // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2009. — Vol. 10, № 10. — P. 1061–1068.
72. Leptin-Replacement Therapy for Lipodystrophy [Text] / E. A. Oral, V. Simha, E. Ruiz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 570–578.
73. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance [Text] / H. Münzberg, M. Björnholm, S. H. Bates, M. G. Myers // *Cell Mol. Life Sci.* — 2005. — Vol. 62, № 6. — P. 642–652.
74. *Myers M. G.* Mechanisms of leptin action and leptin resistance [Text] / M. G. Myers, M. A. Cowley, H. Münzberg // *Annu. Rev. Physiol.* — 2008. — Vol. 70. — P. 537–556.
75. *Karla S.* Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions [Text] / S. Karla // *Peptides*. — 2008. — Vol. 29, № 1. — P. 127–138.
76. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance [Text] / K. E. Zakrzewska, I. Cusin, A. Sainsbury [et al.] // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, № 4. — P. 717–719.
77. *Solano J. M.* Glucocorticoids reverse leptin effects on food intake and body fat in mice without increasing NPY mRNA [Text] / J. M. Solano, L. Jacobson // *AJP-1999*. — Vol. 277. — P. 708–716.
78. *Barker D. J. P.* Review In utero programming of chronic disease [Text] / D. J. P. Barker // *Clin. Sci. en.* — 1998. — Vol. 95. — P. 115–128.
79. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis [Text] / D. J. Barker, J. G. Eriksson, T. Forsen, C. Osmond // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31. — P. 1235–1239.
80. *Резніков О. Г.* Програмування нащадкової функціональної патології в ранньому онтогенезі [Текст] / О. Г. Резніков // *Клінич. та експерим. патологія*. — 2004. — Т. III, № 2, 4. 1. — С. 10–12.
81. *Seckl J. R.* Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms [Text] / J. R. Seckl // *Molec. Cell. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 185, № 1–2. — P. 61–71.
82. Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes the glucose intolerance and feeding behavior disturbances in the aged rat [Text] / J. F. Lesage, F. Del-Favero, M. Leonhardt [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 181. — P. 291–296.
83. *Нагаева Е. В.* «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития [Текст] / Е. В. Нагаева, Т. Ю. Ширяева // *Пробл. эндокринологии*. — 2010. — № 6. — С. 32–40.
84. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? [Text] / S. G. Hassink, E. de Lancey, D. V. Sheslow // *Pediatrics*. — 1997. — Vol. 100. — P. 117–123.
85. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin [Text] / J. Lepercq, J. C. Challier, M. Guerre-Millo // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2001. — Vol. 86. — P. 2409–2413.
86. Placental leptin correlates with intrauterine fetal growth and development [Text] / X. Ben, Y. Qin, S. Wu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2001. — Vol. 114. — P. 636–639.
87. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations [Text] / D. Jaquet, J. Leger, C. Levy-Marchal [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1243–1246.
88. Umbilical cord leptin predicts neonatal bone mass [Text] / M. K. Javaid, K. M. Godfrey, P. Taylor [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* — 2005. — Vol. 76. — P. 341–347.
89. Neonatal leptin levels are strongly associated with female gender, birth length, IGF-I levels and formula feeding [Text] / E. Petridou, Ch. S. Mantzoros, M. Belechri [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 62. — P. 366–371.
90. Determinants of Early Life Leptin Levels and Later Life Degenerative Outcomes [Text] / D.-M. Alexe, G. Syridou, E. Th. Petridou // *Clin. Med. Res.* — Vol. 4, № 4. — P. 326–335.