

Гормон лептин и проблемы репродукции

ПЕРЕДЕРЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ВАЛЕРЬЕВНА, ЛУШНИКОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА,
ФРЫКИН АНТОН ДМИТРИЕВИЧ, ПАРОКОННАЯ АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА

В обзоре представлены результаты современных исследований роли гормона лептина в регуляции репродуктивных функций у человека.

Ключевые слова: лептин, репродукция

Malign Tumours 2012;2:35-39. © 2012 RUSSCO

ВВЕДЕНИЕ

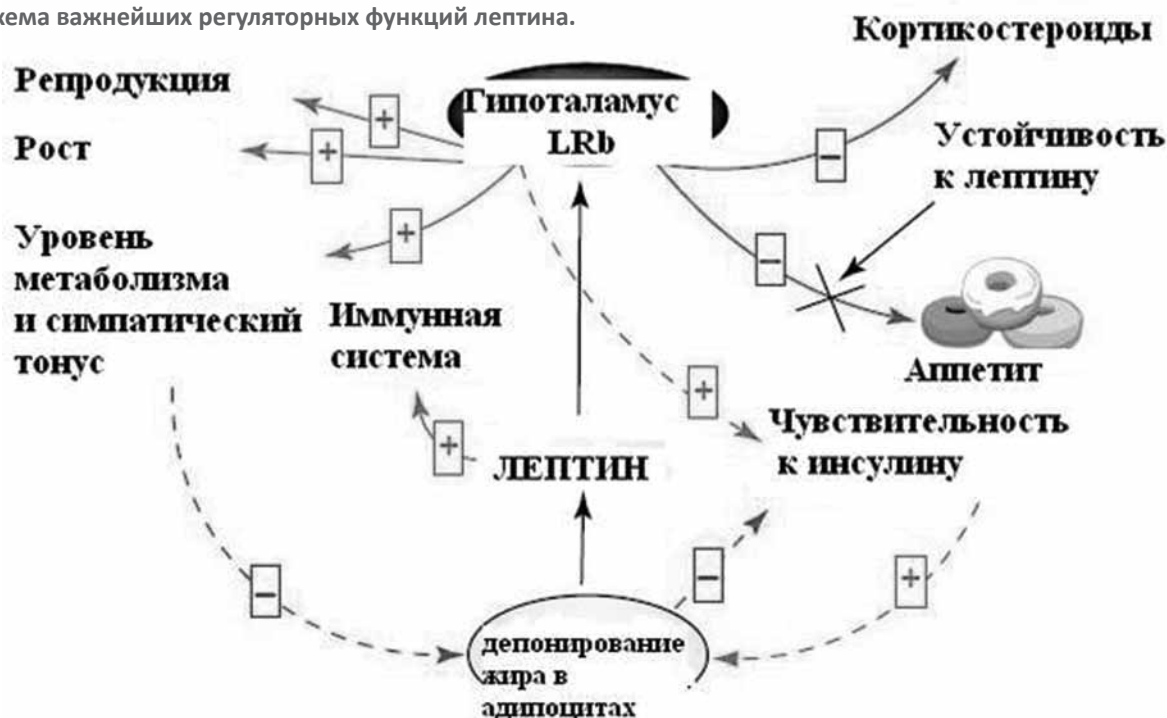
Гормон лептин представляет собой низкомолекулярный α -спиральный белок (16 кДа, 167 аминокислот), который по своей кристаллической структуре относится к семейству цитокинов. Молекулы лептина циркулируют в крови, как в свободной, так и в связанной с другими белками форме. Лептин играет важную роль в регуляции метаболизма и функций нейроэндокринной системы, включая гипофиз, гипоталамус, надпочечники, иммунную систему (рис. 1).

Лептин, продуцируемый адипоцитами, взаимодействует с длинной изоформой лептинового рецептора LRb в ядрах гипоталамуса, активируя обмен веществ, тонус симпатической нервной си-

стемы, функции щитовидной железы, синтез половых гормонов и гормонов роста. Лептин усиливает иммунный ответ, активируя LRb на Т-клетках, а также повышает чувствительность к инсулину и регулирует массу тела путем ингибирования чувства голода (насыщения): (+) - стимулирующее действие, (-) - ингибирующее действие.

В последние годы появились экспериментальные данные об участии лептина в индукции и регуляции хронических воспалительных процессов и дегенеративных заболеваний, в том числе, аутоиммунных патологий, диабета 2-го типа и рака [1]. У человека лептин синтезируется клетками белой и бурой жировой ткани, скелетных мышц, желудка и плаценты. Адипоциты подкожной жировой клетчатки вырабатывают в 2,5 раза больше лепти-

Рис.1 Схема важнейших регуляторных функций лептина.



на, чем висцеральный жир. Лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения биосинтеза и высвобождения нейрпептида Y, вызывающего чувство голода. Секреция лептина, как и других гормонов, непостоянна: ее пик наблюдается около полудня, а минимальный уровень - после полуночи. Исследователи полагают, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии. Считается, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к инсулину. Была выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью инсулинорезистентности с учетом изменений объема жировой ткани у женщин в постменопаузе. В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было обнаружено, что лептин функционирует как фактор роста, стимулирует ангиогенез, пролиферацию гемопоэтических клеток и β -клеток поджелудочной железы. Кроме того, подавляя синтез нейрпептида Y в гипоталамусе, лептин стимулирует секрецию гормона роста в гипофизе. Полагают, что уровень лептина является сигнальным маркером достаточного накопления жировой ткани [2]. Этот процесс необходим для полового созревания, регулярности менструальных циклов и обеспечивает способность к репродукции. У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая своего максимума в период полового созревания. Таким образом, лептин рассматривают в качестве одного из пусковых факторов, инициирующих половое созревание [3, 4].

ЛЕПТИН И РЕПРОДУКЦИЯ

В последнее время активно проводится исследование роли лептина не только в развитии ожирения и поддержании энергетического гомеостаза, но и в регуляции репродуктивных функций человека (5). В развитых странах наблюдается тен-

денция массового ожирения в детском и половозрелом возрасте. Это создает целый ряд проблем, включая нарушение фертильности у женщин репродуктивного возраста, низкую эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и невынашивание беременности. Популяционные исследования в ряде стран Европы и США в период 1990-2005 гг. выявили увеличение доли женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, с 9,9% до 16,0% . Жировая ткань является эндокринным органом, продуцирующим адипокины - лептин и адипонектин, которые регулируют жировой обмен и риск развития новообразований, включая рак простаты, молочной железы, эндометрия (6). Как правило, уровень лептина в крови у женщин с высоким (> 25) индексом массы тела также повышен. Это приводит к нарушению секреции яичниками гонадотропного гормона и стероидов, к аномальному созреванию фолликулов, нарушению овуляции и к дефектам развития эндометрия, а также к дефектам имплантации и раннего эмбриогенеза, которые негативно влияют на женскую фертильность. В норме концентрация свободного лептина в сыворотке крови достигает максимума в последней лютеиновой фазе и снижается в ранней фолликулярной фазе. При ожирении такая цикличность содержания лептина, а также эстрадиола, часто нарушается и затрагивает процесс овуляции. В лютеиновой фазе цикла лептин стимулирует апоптоз, а также синтез простагландина F2a, активируя регрессию желтого тела. Баланс концентрации лептина обеспечивает лютеолиз и апоптоз клеток желтого тела в отсутствие беременности. Однако при оплодотворении и имплантации яйцеклетки этот баланс важен для нормального развития желтого тела. В культуре лютеинизированных гранулезных клеток, полученных от женщин - участниц программы ЭКО, избыточная концентрация лептина подавляла экспрессию эстрадиола этими клетками. Отмечено, что нарушение нормального баланса лептина негативно влияет на функции яичников, снижая секрецию эстрадиола в гранулезных клетках. Кроме того, лептин может регулировать овуляцию, стимулируя протеолиз и высвобождение содержимого фолликулов (7).

В период беременности уровень лептина в крови повышается, а после родов или прерывания беременности - падает. При беременности лептин дополнительно продуцируется в плаценте и в плодных оболочках, а также в тканях матки, ингибируя сокращение гладкой мускулатуры матки (3,8) . В последнее время появились данные о плейотропном влиянии лептина на репродукцию и течение беременности. В частности, экспрес-

Место работы авторов: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: Лушникова Анна Александровна, лаборатория онкогеномики ФБГУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, тел.+7 (499) 323 58 66, Email: LAN21@yandex.ru
Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

сия лептина в плаценте усиливает пролиферацию и дифференцировку трофобластных клеток. Продукция лептина в плаценте регулируется 17β -эстрадиолом, который играет ключевую роль в имплантации blastocysta, в дифференцировке и инвазии трофобласта, а также в регуляции роста сосудистой сети матки и в активации протеинкиназных сигнальных путей (9).

При ожирении и аномальной концентрации лептина в сыворотке, как правило, наблюдаются патологические изменения эндометрия и низкая вероятность имплантации оплодотворенной яйцеклетки в матку, а также привычное невынашивание беременности (9). Рецепторы лептина обнаружены в покровном и в железистом эпителии эндометрия, их взаимодействие с лептином активирует пролиферацию клеток стромы и эпителия эндометрия, что обеспечивает успешную имплантацию яйцеклетки. Имеются данные о вкладе лептина в патогенез эндометриоза путем аутокринной и паракринной регуляции (11,12). Многовариантный анализ 2527 замужних бездетных женщин и контрольной группы многодетных замужних женщин показывает, что с ростом массы тела у них увеличивается риск циклов без овуляции, а риск низкой фертильности статистически значим уже при индексе массы тела $> 23,9$ (13). Как правило, при ожирении обнаруживается гиперлептинемия и резистентность к лептину. Такая резистентность вызвана несколькими причинами: нарушением продукции различных изоформ лептинового рецептора, инактивацией молекул лептина за счет связывания с белками крови, нарушением транспорта гормона через гематоэнцефалический барьер и инсулинорезистентностью. Показано, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность связаны с высокой концентрацией свободного лептина в крови, независимо от индекса массы тела (14).

Лептин регулирует целый ряд нейроэндокринных функций. В частности, нарушение взаимодействия молекул лептина со своим рецептором приводит к гипоталамической аменорее. Связывание молекул лептина с длинной изоформой лептинового рецептора опосредует сигнальную трансдукцию и стимулирует синтез множества нейропептидов в гипоталамусе, которые играют ключевую роль в половом созревании и репродукции. Описаны мутации гена *Lep*, кодирующего лептин у человека, которые приводят к гиполептинемии и резкой задержке гонадотропной функции гипофиза с развитием гипогонадизма, обусловленного недостаточностью гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). Выявлена миссенс-мутация гена *Lep*, ассоции-

рованная с врожденным дефицитом лептина, ожирением средней степени и признаками гипогонадотропного гипогонадизма. Редкая миссенс-мутация в экзоне 6 гена *LepR* (P316T) также ассоциирована с ранним ожирением, выраженной гиперфагией, гипогонадотропным гипогонадизмом, нейроэндокринной и метаболической дисфункцией (15, 16, 17).

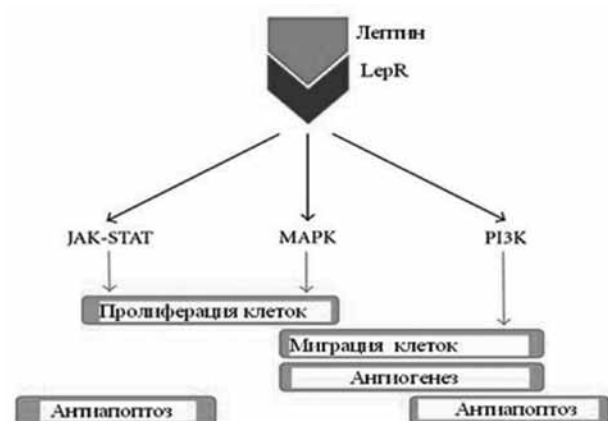
Лептин не синтезируется клетками яичника, но его концентрация в фолликулярной жидкости близка к концентрации этого гормона в крови. Действие лептина на функции яичников неоднозначно и зависит от стадии полового созревания. Было обнаружено, что лептин влияет на активность стероидогенных ферментов и фолликулогенез. С помощью иммуоцитохимических методов транскрипты генов *Lep* и *LepR* (мРНК), кодирующих лептин и его рецепторы, были выявлены в яичниках взрослых женщин и подростков, а также в эмбриональных яичниках на 2-3 неделе беременности. Экспрессия лептина и длинной изоформы его рецептора, а также соответствующие мРНК, были выявлены в овоцитах примордиальных и более зрелых фолликулов, а экспрессия лептина – в гранулезных клетках (18). Имеются также данные о ключевой роли лептина в развитии поликистоза яичников. Показано, что у пациенток с этим синдромом, снизивших массу тела до нормального значения, менструальный цикл нормализовался, значительно реже наблюдались олиго- или ановуляции и возростала вероятность беременности. Это связано с восстановлением баланса гормонов, регулирующих развитие фолликулов и созревание яйцеклеток. (5). Гиперлептинемия, ассоциированная с избыточным весом и ожирением, рассматривается как фактор риска хронической олиго- или ановуляции, которая вызвана как резистентностью к инсулину, так и лептин-зависимыми функциональными нарушениями в яичниках (19, Gambineri A., 2006).

ЛЕПТИН-ЗАВИСИМЫЙ СИГНАЛИНГ И РАК

Лептин – многофункциональный гормон с функциями цитокинов, который может активировать важнейшие сигнальные пути, индуцируя клеточную пролиферацию, инвазию, ангиогенез и рост опухоли (рис 2).

В норме поддерживается баланс между пролиферативной активностью лептина и антипролиферативной – адипонектина. По-видимому, нарушение этого баланса вследствие гиперэкспрессии лептина и его рецептора с последующей гиперактивацией клеточных сигнальных

Рис 2. Лептин-зависимая активация клеточных сигнальных путей индуцирует рост опухоли. При гиперэкспрессии лептина и различных изоформ его рецептора (LepR) происходит гиперактивация киназных сигнальных путей, ускоряющая пролиферацию, миграцию клеток и ангиогенез, при этом блокируется апоптоз.



пути играет решающую роль в индукции целого ряда опухолей, включая рак молочной железы, колоректальный рак, глиобластомы, рак простаты и эндометрия (20, 21). Показана ассоциация некоторых неоплазий с определенными аллелями и полиморфизмами генов Lep/LepR. Например, генотип Gln223Arg LepR описан как молекулярный маркер прогрессии и прогноза немелкоклеточного рака легкого у китайских больных (22). Носительство полиморфизма LEPR Q223R вносит статистически значимый вклад в риск рака молочной железы в странах Восточной Азии (23). Мета-анализ 1065 европейских и американских пациенток с первичным инвазивным раком молочной железы и 1108 здоровых женщин выявил ассоциацию генотипа LEP – 2548 AA с повышенным риском развития опухолей молочной железы, особенно при избыточной массе тела (24). ПЦР-анализ геномной ДНК 308 тунисских пациенток с раком молочной железы и 222 здоровых женщин контрольной группы позволил обнаружить ассоциацию аллельных вариантов LEP9(-2548)GA и LEP(-2548)AA, а также LEPR 223QR и LEPR 223 RR с высоким риском заболевания. Аллель LEP (-2548)A был ассоциирован с низкой безрецидивной выживаемостью, а аллель LEPR 223R – с низкой общей выживаемостью больных раком молочной железы (25). Предварительный анализ генетических изменений, обуславливающих гиперэкспрессию лептина и его рецептора, показывает важную роль аллельных полиморфизмов Lep/LepR в повышении риска развития опухолей репродуктивной сфе-

ры. Средний уровень лептина в крови и опухолях российских больных с доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы и повышенной массой тела превышает среднепопуляционный, что может иметь прогностическое значение (26). В последнее время основными мишенями для митогенов и воспалительных цитокинов, включая лептин, считают стволовые опухолевые клетки (27). Некоторые исследователи рассматривают активирующий комплекс Lep-LepR как уникальную молекулярную мишень для прогноза и терапии рака молочной железы, особенно при избыточном весе и ожирении пациенток (28).

Таким образом, гормон лептин обеспечивает целый ряд важнейших механизмов репродукции: синтез и секрецию гонадотропного гормона, продукцию лютеинового и фолликулостимулирующего гормонов, функциональную регуляцию стероидных гормонов, пролиферацию клеток эндометрия и эпителиальных клеток железы, апоптоз клеток при регрессии желтого тела, подавление синтеза гормонов яичника, зависящего от инсулина и инсулиноподобного фактора роста, и другие процессы. Длительное поддержание высокой концентрации лептина в крови и тканях, по-видимому, усиливает риск развития опухолей репродуктивной сферы вследствие пролиферативной активности этого гормона и лептин-зависимой активации клеточных сигнальных путей (6). Популяционные исследования показывают, что ожирение или избыточный вес негативно влияют на фертильность, как женщин, так и мужчин. Иммуноферментный анализ концентраций лептина и тестостерона у 154 мужчин, 130 из которых страдали различными нарушениями сперматогенеза, выявил ряд закономерностей. Была показана отрицательная корреляция между уровнем лептина в крови и уровнем тестостерона ($p < 0,001$). Уровень лептина у фертильных мужчин и у пациентов с бесплодием разной степени, имеющих высокий индекс массы тела (>24), был значительно больше, чем у фертильных и нефертильных мужчин с индексом <24 . При этом аномальный уровень лептина был ассоциирован со сниженной фертильностью (29). Бесплодие у мужчин с избыточной массой тела и ожирением многие исследователи связывают с нечувствительностью к лептину и с ингибированием лептин-зависимых механизмов активации гонадотропина, тестостерона и экспрессии пептида Kiss1 в гипоталамусе, а также с другими нарушениями, которые обуславливают снижение фертильности (30). Более того, пациенты с избыточной массой тела по сравнению с

нормальным весом значительно хуже поддаются лечению бесплодия. Беременные с избыточным весом находятся в группе риска с высокой частотой осложнений, как у матери, так и у плода (4). Дальнейший анализ роли лептина в регуляции различных функций организма, включая репродуктивную сферу, позволит решить проблемы, связанные с избыточной массой тела, дисфункцией яичников, невынашиванием беременности и перипостнатальными нарушениями обмена веществ, а также с развитием опухолей репродуктивной сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iikuni N., Lam Q.L., Lu L. et al. Leptin and inflammation // *Curr Immunol. Rev.* 2008. – Vol. 4, N 2. – P. 70-79
2. Cottrell E.C., Mercer J.C. Leptin receptors/ *Handb Exp Pharmacol.* 2012 - Vol. 209. - P.3-21.
3. Cervero A., Domínguez F., Horcajadas J.A. et al. The role of leptin in reproduction // *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Vol 18, N 3, P.297-303
4. Brannian J.D. Obesity and fertility // *S D Med.* – 2011. – Vol 64, N 7. – P. 251-254.
5. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation // *Reproduction.* - 2010. – Vol. 140, N 3. – P. 347-364.
6. Paz-Filho G., Lim E.L., Wong M.L., Licinio J. // Associations between adipokines and obesity-related cancer // *Front Biosci.* – 2011. - Vol.16. - P. 1634-1650.
7. Ghizzoni L., Barreca A., Mastorakos G. et al. Leptin inhibits steroid biosynthesis by human granulose-lutein cells // *Horm Metab Res.* - 2001. - Vol. 33, N 6. – P. 323-326.
8. Moynihan A.T., Hehir M.P., Glavey S.V. et al. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 2. – P.504-509
9. Gambino Y.P., Maymón J.L., Pérez Pérez A. et al. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblasts cells – focus on leptin expression. Placenta. – 2011. – Dec., e. 23.
10. Tamer Erel C., Senturk L.M. The impact of body mass index on assisted reproduction // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 21, N3. – P. 228-235.
11. Wu M.H., Chuang P.C., Chen H.M. et al. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up-regulation // *Mol Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 8, N 5. – P.456-464.
12. Lima-Couy I., Cervero A., Bonilla-Musoles F. Et al. Endometrial leptin and leptin receptor expression in women with severe/moderate endometriosis // *Mol Hum Reprod.* – 2004. – Vol. 10, N 11. – P. 777-782.
13. Hassan M.A., Killick S.R. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol.81, N 2. P. 384-392.
14. Segal K., Landt M., Klein S. Relationships between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45, N 7. – P. 988-991.
15. Beate K., Josef N., Nicolas de R., Wolfram K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnR receptor and other genes // *Int.J.Endocrinol.* 2012; 2012:147893
16. Fischer –Popovszky P., von Schnurben J., Moepps B. et al. A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting N cell responsiveness // *J. Clin.Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol.95, N 6. – P.2836-2840.
17. Mazen I., El-Gamma M., Abdel-Hamid M. et al. Homozygosity for novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316N) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Vol. 102, N 4. – P. 461-464.
18. Abir R., Ao A., Jin S. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol.84, N 6. – P. 1779-1782).
19. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction // *Reprod Biomed Online.* – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 542-551.
20. Cirillo D., Rachiglio A.M., la Montagna R. et al. Leptin signaling in breast cancer: an overview // *J.Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 105, N 4. – P. 956-964.
21. Han G., Wang L., Zhao R. et al. Leptin promotes human glioblastoma growth through activating signal transducers and activators of transcription 3 signalling // *Brain Res bull.* – 2011. - Nov.30.
22. Li Y., Geng J., Wang Y. et al. The role of leptin receptor gene polymorphism in determining the susceptibility and prognosis of NSCLC in Chinese patients // *J.Cancer Res Clin Oncol.* – 2011. – Nov.30.
23. Liu C., Liu L. Polymorphisms in three obesity-related genes (LEP, LEPR, and PON1) and breast cancer risk: a meta-analysis // *Tumor Biol.* – 2011. – N 6. – P. 1233-1240.
24. Cleveland R.J., Gammon M.D., Long C.M. et al. Common genetic variations in the LEP and LEPR genes, obesity and breast cancer incidence and survival // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. . – Vol. 120, N 3. – P. 745-752.
25. Snoussi K., Strosberg A.D., Bouaouina N. et al. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma // *BNC Cancer.* – 2006. – Feb 20. – P. 6-38.
26. Лушникова А.А., Передереева Е.В., Пароконная А.А. и др. Продукция лептина в опухолевой ткани и плазме крови при фиброаденоме и раке молочной железы. Молекулярн. Медицина. – 2011. – № 3. – С.36-40.
27. Feldman D.E., Chen Ch., Punj V. et al. Pluripotency factor-mediated expression of the leptin receptor (OB-R) links obesity to oncogenesis through tumor-initiating stem cells // *PNAS.* – 2011. – Dec.29.
28. Guo S., Liu M., Wang G. et al. Oncogenic role and the therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. – Jan 24.
29. Jahan S., Bibi R., Ahmed S., Kafeel S. Leptin levels in infertile males // *J.Coll Physicians Surg Pak.* - 2011. – Vol. 21, N 7. – P. 393-397
30. Teerds K.J., de Rooij D.G., Keijer J. Functional relationships between obesity and male reproduction: from humans to animal models // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 667-683.