

РОЛЬ ЛЕПТИНУ В ПАТОГЕНЕЗІ
ОСТЕОАРТРОЗУ ПРИ ОЖИРІННІ

Ключові слова: остеоартроз, ожиріння, лептин.

Резюме. У статті наведено аналіз літератури про роль гіперпродукції лептину у патогенезі остеоартрозу при ожирінні. Детально розглянуто вплив лептину на запальні та дегенеративні процеси при асоціації ожиріння та остеоартрозу. Доведено, що лептин є ключовим регулятором метаболізму хондроцитів, забезпечує запальний зв'язок між ожирінням та остеоартрозом, а також — гендерні відмінності цієї хвороби.

У багатьох дослідженнях доведено, що посередником зв'язку між ожирінням та остеоартрозом (ОА) є біомеханічні фактори, які реалізуються через перерозподіл збільшеної маси тіла на опорні суглоби. Водночас біомеханічні фактори не можуть сприяти виникненню ОА суглобів кистей рук, взаємозв'язок якого із ожирінням також доведений [9, 32]. Тому, окрім великих механічних навантажень на аномальний хрящ інтенсивно вивчаються метаболічні розлади та їх роль у взаємозв'язку ОА та ожиріння [14, 51].

Ожиріння характеризується підвищеним рівнем лептину та інших адипоцитокінів, які зумовлюють розвиток системного запалення низької інтенсивності [29, 39, 40, 55], у результаті якого зростає ризик розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету II типу, запальних та дегенеративних захворювань суглобів [29, 30]. Рівень лептину прямо корелює з масою жирової тканини [8], а також — зі ступенем запалення [56]. Причому, гострі інфекції збільшують синтез лептину, а при його дефіциті — існує підвищена сприйнятливість до інфекцій та запальних стимулів [22, 40, 43], що свідчить про роль лептину в регуляції імунозапальної відповіді та імунної резистентності.

Лептин — цитокіноподібний гормон з плейотропними ефектами, який бере участь у контролі різних фізіологічних процесів: ліпідного гомеостазу, секреції інсуліну, репродуктивних функцій, термогенезу, ангіогенезу, імунних реакцій [26, 38]. Лептин може бути задіяний в модуляції діяльності імунної системи [25, 28, 33, 40, 41], він сприяє активації фагоцитарної функції, викликає синтез ейкозаноїдів та продукцію прозапальних цитокінів моноцитами і макрофагами шляхом активації STAT-3 [60] або нуклеарного фактора каппа β (NF-κβ) [54]. Крім того, лептин стимулює виробництво мононуклеарними клітинами гормону росту [12], збільшує інтерферон (ІФН)-залежну продукцію синтази окису азоту макрофагами [44], стимулює ендотеліальні клітини та ангіогенез, викликає хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів і звільнення активних форм кисню [6], впливає на ріст, диференціювання і Т-клітинну активацію [45], проліферацію, диференціювання, активацію та цитотоксичність натуральних кілерів [53], модулює активність Т-хелперів у клітинній імунній відповіді, регулює гіпоталамогіпофізарнонадниркову систему та гальмує синтез кортизолу [40].

Глюкокортикоїди у дослідженні *in vitro* на ізольованих адипоцитах показали стимулюючий ефект на синтез і секрецію лептину, а *in vivo* їх інфузії індукували гіперлептинемію. Рівень секреції лепти-

ну має зворотну залежність із кортизолом і адреналокортикотропним гормоном [5, 42].

Лептин активує Th1-клітини та стимулює продукцію прозапальних цитокінів [4, 15, 29, 34, 39] і, таким чином, — порушує адекватний баланс між Th1- і Th2-клітинами у бік Th1-лімфоцитів. Доведено, що рівень лептину негативно корелював із CD4⁺-CD25⁺-регулюючими Т-клітинами, що має важливе значення у патогенезі аутоімунних захворювань, які характеризуються аутореактивністю Th1-типу [33, 34]. Встановлено причетність лептину до патогенезу аутоімунного коліту, цукрового діабету I типу, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчаку [3, 4, 33, 39, 48], а також — ОА [51]. Зниження вмісту лептину призводить до активації і збільшення секреції інтерлейкіну (ІЛ)-4 [17], а його введення збільшує запальну інфільтрацію та продукцію ІФН-γ периферичними Т-клітинами [46].

Лептин — прозапальний цитокін і водночас регулює секрецію цитокінів, а різні запальні стимули (ІЛ-1β, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини (ФНП)-α) регулюють мРНК лептину і його циркулюючі рівні [43]. Крім того, лептин продукується запальними клітинами пара- або аутокринними механізмами [46].

Лептин як прозапальний медіатор перешкоджає секреції протизапального андростендіону. Гіперлептинемія та гіпоандрогенність можуть сприяти персистенції хронічних запальних захворювань [23].

Лептин може відігравати певну роль у виникненні ОА, зокрема у метаболічних змінах хондроцитів, зважаючи на функціональну активність лептинових рецепторів у нормальних людських хрящах [16]. Нові експериментальні дані свідчать про виражений вплив лептину на хондроцити, які здатні виробляти безліч прозапальних медіаторів, пов'язаних із запаленням та призводять до втрати структури хрящової тканини [18, 19]. Крім того, Н. Dumond та співавтори (2003) повідомили про те, що експресія лептину збільшується в остеоартритичних хондроцитах, а також у суглобах після екзогенного введення лептину [14]. Встановлено, що остеоласти та хондроцити здатні синтезувати і секретувати лептин [14, 51] та його рецептори [16].

Прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно разом із ІФН-γ та ІЛ-1β шляхом сприяння синтезу оксиду азоту [40, 41], який індукує широкий спектр прозапальних цитокінів, є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів [19]. Здатність підвищувати продукцію проза-

пальних цитокінів лептином реалізовується через активізацію NF- κ B [54]. Ці дані підтверджують думку про те, що лептин виступає у ролі прозапально-го цитокіну із прямим впливом на імунзапальні реакції, і свідчать про те, що він може бути єдиною ланкою між ожирінням і запаленням, яке пов'язане зі змінами хрящового гомеостазу.

Проведена оцінка ролі лептину в патогенезі ОА шляхом визначення рівня лептину в синовіальній рідині та біоптатах хрящів, отриманих із суглобів людини під час оперативних втручань або при артроскопії, показала надмірну експресію лептину у хрящах та в остеофітах, у той час, як у нормальних хрящах лише поодинокі хондроцити продукували лептин. Концентрація лептину у синовіальній рідині чоловіків коливалась у межах 0,60–17,40 мг/л (середня — 8,16 \pm 5,50 мг/л), а у жінок — у межах 5,38–28,50 мг/л (середня — 12,95 \pm 8,92 мг/л) та корелювала із індексом маси тіла (ІМТ) ($r=0,572$; $p\leq 0,01$) [14]. Сильний кореляційний зв'язок між ІМТ і концентрацією лептину в синовіальній рідині дозволяє думати про те, що цей адипоцитокін з низькою молекулярною масою досягає суглоба шляхом дифузії через синовіальну мембрану. При цьому встановлено, що середній рівень лептину в синовіальній рідині у пацієнтів із ОА був таким же, як у сироватці крові [24].

Внутрішньо- або навколосуглобове введення лептину в експерименті індукує експресію фактора росту інсуліну (ІФР-1) і трансформувального фактора росту (ТФР- α) у хондроцитах як на рівні мРНК, так і на рівні білка, що пояснює посилення протееоліканового синтезу після ін'єкції [31]. У хворих на ОА хондроцити також продукують ростові фактори, кількість яких залежить від ступеня руйнування хряща і кількості лептину [14]. Гістохімічне вивчення лептину у хрящах показало, що у нормальних хрящах декілька хондроцитів у середній зоні демонстрували позитивний вміст лептину, а у хрящах, уражених ОА, особливо при його загостренні, імунореактивне фарбування було значно інтенсивнішим і лептин виявлявся у кластерах хондроцитів і в клітинах, розташованих у поверхневих зонах [14] і може слугувати мішенню для рецепторів лептину на хондроцитах [16].

Вміст лептину залежав від терміну захворювання та ступеня ураження. Високі рівні лептину виявлено у хрящі та остеофітах людей із ОА, а лише поодинокі хондроцити продукували лептин у хрящах здорових людей. Це може бути пояснено або різним рівнем експресії лептинових рецепторів залежно від стадії розвитку захворювання та ураження зразків хрящів, або кращим доступом до хондроцитів лептину через щілини або ураження екстрацелюлярного матриксу [14]. З іншого боку, хондроцити самі по собі можуть діяти через паракринний або аутокринний шляхи, індукуючи синтез лептину [1].

Встановлено, що лептин може бути залучений у регулювання анаболічної активності хондроцитів при ОА, особливо на ранніх стадіях хвороби, яка характеризується посиленням синтетичної діяльності хондроцитів [58]. Стимулювальний ефект лептину на синтез позаклітинного матриксу (колагену і протеогліканів) свідчить про безпосередній вплив леп-

тину на формування хряща та доказує нову роль лептину в рості та розвитку скелета [16].

Лептин регулює ріст кісток, впливаючи або через нейрональну сітку або виділяючи невизначений остеогенний фактор [13, 50], або безпосередньо стимулюючи проліферацію остеобластів, синтез колагену, мінералізацію кісток [20, 49, 59] та ендохондральну осифікацію [27]. Доведено, що лептин відіграє важливу роль на ранніх етапах розвитку фетальних кісток і хрящів, сприяючи розвитку скелету плоду [10]. Аналогічні анаболічні реакції остеобластів і хондроцитів у відповідь на лептин пояснюються тим, що обидва типи клітин є похідними мезенхімальних прекурсорів та можуть регулювати загальні механізми виробітку позаклітинного матриксу [49, 59].

Виявлено високий рівень ІФР-1 і ТФР- β у синовіальній рідині та у хрящах пацієнтів із ОА [36, 37], а також — на тваринних моделях ОА [7, 47]. У людей із ОА хондроцити демонстрували продукцію лептину і факторів росту, залежно від ступеня тяжкості. Ці фактори росту мають переважну роль у відновних процесах у хрящі, які можуть виникнути при ОА [21, 47]. Однак, крім їх протекторної ролі щодо руйнування хряща, вони також можуть викликати дегенерацію сполучної тканини. Зокрема, надмірний та/чи тривалий вплив ТФР- β призводить до розвитку пошкодження, аналогічного тому, яке спостерігалось у мишей зі спонтанним ОА [58]. Ростові фактори також беруть участь у формуванні остеофітів, які є характерною рисою ОА [47]. Так, ТФР- β і ІФР-1 виявлені в остеофітах [36, 57], а неодноразові ін'єкції або гіперекспресія ТФР- β у колінних суглобах мишей призводить до розвитку остеофітів [2, 58]. Отже, фактори росту (особливо ТФР- β) мають подвійний вплив на хрящову тканину.

Наявність ожиріння при ОА супроводжується підвищенням вмісту лептину, який збільшує синтез стимулятора формування остеофітів — ТФР- β у суглобі [47]. Оскільки лептин індукує експресію ІФР-1 і ТФР- β на рівнях мРНК і білка, це дослідження продемонструвало, що цей адипоцитокін є основним регулятором синтезу факторів росту, і, таким чином, лептин може привести до патологічного процесу, характерного для ОА. У дослідженні Н. Dumond (2003) лептин і ТФР- β продукувались остеофітами та хондроцитами [14]. Крім того, лептин гіперекспресувався у фіброзній мезенхімальній тканині у верхній зоні остеофітів, де послідовний процес диференціювання плюрипотентних клітин призводить до формування нових хрящових виростів, які в результаті можуть осифікуватись. ІЛ-1 β або простагландини E_2 також сприяють звільненню факторів росту [11, 35]. Отже, цей адипоцитокін може сприяти формуванню остеофітів або непрямим шляхом через стимулювання експресії ТФР- β або безпосередньо шляхом індукції ендохондральної осифікації [27].

Роль лептину у патогенезі ОА підтримується гіперекспресією лептину у хрящі та його кореляцією зі ступенем руйнування хряща, — синтез лептину остеофітами також пояснює високий рівень лептину в суглобах при ОА [52]. Таким чином, лептин може мати подвійний вплив на суглоб: регулювати пролі-

ферацію хондроцитів і їх анаболічні функції, і сприяти формуванню остеофітів при ОА.

Стимулювальний ефект лептину на синтез протеогліканів та експресію ростових факторів підтверджує нову периферичну функцію цього адипоцитокіну як ключового регулятора метаболізму хондроцитів, що може зіграти важливу роль у патогенезі ОА, модулюючи функції хондроцитів і сприяючи формуванню остеофітів [14].

Лептин має системні та місцеві ефекти, які можуть бути посередниками та забезпечують метаболічний і запальний зв'язок між ожирінням та ОА, а також — частково гендерну нерівність цієї хвороби [51]. Ожиріння і жіноча стать становлять значний фактор ризику для розвитку ОА [51]. Оскільки у загальній популяції частіше ожиріння відзначають у жінок, у яких більш високий рівень системної концентрації лептину, ніж у чоловіків, це зумовлює гендерну нерівність щодо розвитку ОА. Тому підвищена схильність жінок до ОА може бути зумовлена більш високим рівнем у них циркулюючого лептину порівняно з чоловіками [24, 51]. Відзначено, що виділення лептину гальмується тестостероном і збільшується при впливі жіночих стероїдів, що підтверджує гендерні особливості регулювання вмісту лептину.

Таким чином, участь ожиріння у патогенезі ОА опорних та неопорних суглобів можна пояснити через гіперпродукцію лептину та його вплив на імунну систему та розвиток запалення шляхом:

- активізації NF- κ B;
- активації моноцитів/макрофагів, що призводить до звільнення ФНП- α і ІЛ-6;
- сприяння диференціації Th наївних-T-клітин в Th1-фенотип;
- стимуляції анаболічної активності хондроцитів;
- стимуляції ендотеліальних клітин і ангиогенезу;
- посилення синтезу оксиду азоту;
- стимуляції ТФР- β і ІФР-1 та, відповідно, — анаболічних функцій хондроцитів і формування остеофітів.

Отже, периферичні функції лептину як ключового регулятора метаболізму хондроцитів вказують на те, що він відіграє важливу роль у патофізіології ОА за допомогою вищенаведених механізмів розвитку запалення та дегенерації. Зважаючи на те, що механізми, за допомогою яких лептин виступає в ролі модулятора запальної/імунної відповіді, є досить складними і багатогранними, що стосуються взаємодії лептину із запаленням та імунною системою, залишаються нез'ясованими, ця проблема потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Aigner T. et al.** (1997) Suppression of cartilage matrix gene expression in upper zone chondrocytes of osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.*, 40: 562–569.
2. **Bakker A.C. et al.** (2001) Overexpression of active TGF- β 1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent chondro-osteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage.*, 9: 128–136.
3. **Bokarewa M. et al.** (2003) Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 952–956.
4. **Busso N., So A., Chobaz-Peclat V., Morard C.** (2002) Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J. Immunol.*, 168: 875–882.
5. **Buttgereit F., Burmester G.R., Brand M.D.** (2000) Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol. Today*, 21: 192–199.
6. **Caldefie-Chez F., Poulin A., Vasson M.P.** (2003) Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic. Res.*, 37: 809–814.
7. **Chambers M.G., Bayliss M.T., Mason R.M.** (1997) Chondrocyte cytokine and growth factor expression in murine osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 5: 301–308.
8. **Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M.** (2003) The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J. Clin. Invest.*, 111: 1409–1421.
9. **Ciccitini F.M., Baker J.R., Spector T.D.** (1996) The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J. Rheumatol.*, 23: 1221–1226.
10. **Dal Farra C. et al.** (2000) Binding of a pure 125I-monoiodoleptin analog to mouse tissues: a developmental study. *Peptides*, 21: 577–587.
11. **DiBattista J.A. et al.** (1996) Prostaglandin E2 stimulates incorporation of proline into collagenase digestible proteins in human articular chondrocytes: identification of an effector autocrine loop involving insulin-like growth factor I. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 123: 27–35.
12. **Dixit V.D. et al.** (2003) Leptin induces growth hormone secretion from peripheral blood mononuclear cells via a protein kinase C- and nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology*, 144: 5595–5603.
13. **Ducy P., Amling M., Takeda S.** (2000) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 100: 197–207.
14. **Dumond H., Presle N., Terlain B.** (2003) Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 48 (11): 3118–3129.
15. **Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M.** (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.*, 110: 1093–1103.
16. **Figenschau Y. et al.** (2001) Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 287 (1): 190–197.
17. **Fraser D.A., Thoen J., Reseland J.E., Forre O.** (1999) Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin. Rheumatol.*, 18: 394–401.
18. **Goldring M.B.** (2000) The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 1916–1926.
19. **Goldring M.B., Berenbaum F.** (2004) The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 427: 37–46.
20. **Gordeladze J.O. et al.** (2002) Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J. Cell. Biochem.*, 85: 825–836.
21. **Grimaud E., Heymann D., Rerdini F.** (2002) Recent advances in TGF effects on chondrocyte metabolism: potential therapeutic roles of TGF in cartilage disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 13: 241–257.
22. **Gualillo O., Eiras S., Lago F.** (2000) Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci.*, 67: 2433–2441.
23. **Harle P., Pongratz G., Weidler C.** (2004) Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 809–816.
24. **Hickey M.S., Israel R.G., Gardiner S.N.** (1996) Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem. Mol. Med.*, 59: 1–6.
25. **Howard J.K., Lord G.M., Matarese G.** (1999) Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J. Clin. Invest.*, 104: 1051–1059.
26. **Hynes G.R., Jones P.J.** (2001) Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 12: 321–327.
27. **Kume K. et al.** (2002) Potential role of leptin in endochondral ossification. *J. Histochem. Cytochem.*, 50: 159–169.
28. **La Cava A., Matarese G.** (2004) The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 4: 371–379.

29. **Lago R. et al.** (2008) Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell. Immunol.*, 252 (1–2): 139–145.
30. **Lord G.M. et al.** (1998) Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394: 897–901.
31. **Maor G. et al.** (2002) Leptin acts as growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J. Bone Miner. Res.*, 17: 1034–1043.
32. **Marks R., Allegrante J.P.** (2002) Body mass indices in patients with disabling hip osteoarthritis. *Arthritis Res.*, 4: 112–116.
33. **Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S.** (2005) Leptin in immunology. *J. Immunol.*, 174: 3137–3142.
34. **Matarese G., Sanna V., Lechler R.I.** (2002) Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes*, 51: 1356–1361.
35. **Matsumoto T., Tsukazaki T., Enomoto H.** (1994) Effects of interleukin-1 beta on insulin-like growth factor-I autocrine paracrine axis in cultured rat articular chondrocytes. *Ann. Rheum. Dis.*, 53: 128–133.
36. **Middleton J., Manthey A., Tyler J.** (1996) Insulin-like growth factor (IGF) receptor, IGF-I, interleukin-1 beta (IL-1 beta), and IL-6 mRNA expression in osteoarthritic and normal human cartilage. *J. Histochem. Cytochem.*, 44: 133–141.
37. **Moos V., Fickert S., Muëller B.** (1999) Immunohistochemical analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage. *J. Rheumatol.*, 26: 870–879.
38. **Munzberg H. et al.** (2005) Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell. Mol. Life Sci.*, 62: 642–652.
39. **Otero M., Lago R., Gomez R.** (2006) Towards a proinflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)*, 45 (8): 944–950.
40. **Otero M., Lago R., Lago F.** (2005) Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett.*, 579 (2): 295–301.
41. **Otero M. et al.** (2005) Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res. Ther.*, 7: 581–591.
42. **Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J.** (1999) Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 3686–3695.
43. **Popa C., Netea M.G., Radstake T.R.** (2005) Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1195–1198.
44. **Raso G.M., Pacilio M., Esposito E.** (2002) Leptin potentiates IFN-gamma-induced expression of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in murine macrophage J774A.1. *Br. J. Pharmacol.*, 137: 799–804.
45. **Ruter J., Hoffmann T., Demuth H.U.** (2004) Evidence for an interaction between leptin, T cell costimulatory antigens CD28, CTLA-4 and CD26 (dipeptidyl peptidase IV) in BCG-induced immune responses of leptin- and leptin receptor-deficient mice. *Biol. Chem.*, 385: 537–341.
46. **Sanna V., Di Giacomo A., La Cava A.** (2003) Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J. Clin. Invest.*, 111: 241–250.
47. **Scharstuhl A., Glansbeek H.L., van Beuningen H.M.** (2002) Inhibition of endogenous TGF-beta during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair. *J. Immunol.*, 169 (1): 507–514.
48. **Siegmund B., Sennello J.A., Jones-Carson J.** (2004) Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. *Gut*, 53: 965–972.
49. **Steppan C.M., Crawford D.T., Chidsey-Frink K.L.** (2000) Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul. Pept.*, 92: 73–78.
50. **Takeda S., Eleftheriou F., Navesseur R.** (2002) Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 111: 305–317.
51. **Teichtahl A.J. et al.** (2005) Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med. Hypotheses*, 65 (2): 312–315.
52. **Terlain B., Presle N., Pottie P.** (2006) Leptin: a link between obesity and osteoarthritis? *Bull. Acad. Natl. Med.*, 190 (7): 1421–1435.
53. **Tian Z. et al.** (2002) Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 298: 297–302.
54. **Tong K.M., Shieh D.C., Chen C.P.** (2008) Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell. Signal.*, 20 (8): 1478–1488.
55. **Trayhurn P.** (2005) The biology of obesity. *Proc. Nutr. Soc.*, 64: 31–38.
56. **Tuzun A., Uygun A., Yesilova Z.** (2004) Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 19: 429–432.
57. **Uchino M., Izumi T., Tominaga T.** (2000) Growth factor expression in the osteophytes of the human femoral head in osteoarthritis. *Clin. Orthop.*, 377: 119–125.
58. **van Beuningen H.M. et al.** (1994) Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab. Invest.*, 7: 279–290.
59. **Whitfield J.F.** (2001) Leptin: brains and bones. *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 10: 1617–1622.
60. **Zarkesh-Esfahani H., Pockley G., Metcalfe R.A.** (2001) High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J. Immunol.*, 167: 4593–4599.

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРОЗА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Л.Н. Приступа, А.И. Опимах

Резюме. В статье представлен анализ литературы о роли гиперпродукции лептина в патогенезе остеоартроза при ожирении. Детально рассмотрено влияние лептина на воспалительные и дегенеративные процессы при ассоциации ожирения и остеоартроза. Доказано, что лептин является ключевым регулятором метаболизма хондроцитов, обеспечивает связь между ожирением и остеоартрозом через воспаление, а также — гендерные отличия данного заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз, ожирение, лептин.

ROLE OF LEPTIN IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS IN ASSOCIATION WITH OBESITY

L.N. Prystupa, O.I. Opimakh

Summary. The article introduces a scientific literature analysis on the role of leptin hyperoutput in pathogenesis of osteoarthritis in association with obesity. Leptin's impact on inflammatory and degenerative processes is considered, when obesity is associated with osteoarthritis. Leptin is proven to be the key regulator in chondrocytes metabolism, the link between obesity and osteoarthritis through inflammation, as well as the ground for gender distinctions of the disease.

Key words: osteoarthritis, obesity, leptin.

Адреса для листування:

Приступа Людмила Никодимівна
40018, Суми, вул. Санаторна, 31
Медичний інститут Сумського державного
університету
E-mail: therapiasumdu@mail.ru