

Є.М. Нейко
Р.І. Яцишин
М.І. Яцишин
У.В. Балан

Івано-Франківська державна
медична академія

РОЛЬ ІНТЕРФЕРОНУ-ГАММА У ПАТОГЕНЕЗІ СИСТЕМНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ

Ключові слова: системна склеродермія, імуноферментний аналіз, колаген, цитокіни, інтерферон- γ .

Резюме. Вивчено рівень інтерферону-гамма (ІФН- γ) у хворих на системну склеродермію (ССД) та його залежність від варіанта перебігу хвороби. Обстежені 75 хворих на ССД та 20 практично здорових людей. Крім загальновідомих клініко-біохімічних та інструментальних досліджень, у всіх пацієнтів визначали рівень ІФН- γ у сироватці крові імуноферментним методом з використанням набору реагентів CYTELISA-INF- γ . Отримані дані свідчать, що при ССД знижений рівень ІФН- γ . Встановлено, що цей показник не залежить від ступеня активності патології. Найнижчий рівень ІФН- γ виявляють при II та III стадії хвороби, при вісцералізації ССД та при тривалості патологічного процесу понад 7 років. Дефіцит ІФН- γ при ССД свідчить про Т₂-хелперний шлях розвитку імунної відповіді при цій хворобі й потребує призначення таким хворим замісної терапії або індукторів ІФН- γ .

ВСТУП

Інтерферони (ІФН) — родина індукованих секреторних глікопротеїнів, що виробляються клітинами еукаріотів у відповідь на віруси та інші стимули — виявляють противірусні, антипроліферативні та імуномодулюючі властивості (Ершова Ф.И., 1996; Возианов А.Ф. и соавт., 1998).

ІФН поділяються на два основні типи: I тип включає ІФН- α (лейкоцитарний) та ІФН- β (фібробластний). До I типу ІФН належать нещодавно відкриті та маловивчені на сьогодні ІФН- ω (виділений із трофобласту жуйних тварин) та ІФН- τ (на 45—55% гомогенний ІФН- α). II тип представлений ІФН- γ (імуний ІФН). Його основні ефекти: активація мононуклеарних фагоцитів, підвищення експресії молекул ГКГ I та (що головне) II класу, безпосередній вплив на диференціювання Т- і В-лімфоцитів, активація нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та природних кілерів, активація васкулярних ендотеліальних клітин (Ершова Ф.И., 1996; Дранник Г.Н., 1999).

Продукція ІФН I типу індукується в основному вірусами та пухлинними клітинами, ІФН II типу — різними антигенами та мітогенами Т-лімфоцитів (Возианов А.Ф. и соавт., 1998).

Більшість впливів ІФН на поверхню клітин виражається посиленням експресії антигенів ГКГ, яке супроводжується попереднім накопиченням іРНК. Усі типи ІФН посилюють експресію молекул ГКГ I класу, а ІФН- γ найбільш виражено впливає на індукцію антигенів ГКГ II класу, що має велике значення для контролю імунної відповіді (представлення сторонніх антигенів Т-хелперам на поверхні «антигенпрезентуючих» клітин) (Ершова Ф.И., 1996). До клітин, що здатні під дією ІФН- γ посилювати або синтезувати *de novo* молекули II класу, належать лімфоїдні та міеломоноцитарні клітини, меланоцити, злоякісні клітини меланоми, значний спектр інших ліній пухлинних клітин (Дранник Г.Н., 1999).

Другий спосіб впливу ІФН на клітинну поверхню — збільшення числа Fc-рецепторів до IgG. Цей клас рецепторів допомагає макрофагам виконувати важливі імунологічні функції, що включають знищення імунних комплексів, фагоцитоз та антитілозалежну цитотоксичність (Berman B., Wietzerbin J., 1992; Возианов А.Ф. и соавт., 1998).

ІФН- γ — один із факторів активації макрофагів. Так, ІФН- γ може підвищувати тумороцидну та фагоцитарну активність моноцитів, спричиняє активацію окислювального метаболізму і антипротозойних кисневих та неокисневих механізмів (Ершова Ф.И., 1996; Возианов А.Ф. и соавт., 1998). Однак у ряді випадків відзначено, що під час тривалої ІФН-терапії ІФН- γ у високих дозах фагоцитарна активність макрофагів різко знижується. При цьому посилюється активність природних кілерів. Механізм цього явища невідомий. Вважають, що таке посилення активності цих клітин може бути результатом складних взаємодій імунокомпетентних клітин, опосередкованих ІФН, та зниженням активності моноцитоподібних клітин із супресорними властивостями по відношенню до природних кілерів (Ершова Ф.И., 1996; Дранник Г.Н., 1999).

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що ІФН та його індуктори значно стимулюють активність природних кілерів. Така дія ІФН має конкретний характер і залежить від дози цитокіну, індивідуального характеру реагування цих клітин. Активація найбільш виражена при низькій вихідній активності природних кілерів, а інгібіція — при високій (Возианов А.Ф. и соавт., 1998).

ІФН- γ посилює проліферацію Т-клітин, здатних розпізнати макрофаги, що несуть IgG, активує Т-супресори та ініціює синтез розчинного супресора імунної відповіді. ІФН- β , за твердженнями одних авторів, виступає потужним інгібітором Т-супресорів, за дослідженнями інших — підвищує активність Т-супресорів (Ершова Ф.И., 1996).

Залежно від часу експозиції та дози ІФН або посилюють, або пригнічують В-клітинні відповіді (як *in vivo*, так і *in vitro*): у високих дозах, особливо на початкових етапах антитілоутворення, пригнічують утворення антитіл, а в низьких дозах із додаванням його на кінцевих стадіях антитілогенезу суттєво збільшують цей синтез (Ершова Ф.И., 1996).

Проблема взаємодії ІФН з інтерлейкінами (ІЛ), фактором некрозу пухлин (ФНП), ростовими факторами на сьогодні вивчена недостатньо. Встановлено, що ІФН- γ стимулює утворення ІЛ-1, 2, 12; в той же час ці самі цитокіни стимулюють продукцію ІФН- γ (Needleman B.W. et al., 1992; Ершова Ф.И., 1996; Возианов А.Ф. и соавт., 1998; Дранник Г.Н., 1999). Відомо, що ФНП- α та ІФН- γ можуть потенціювати дію один одного, викликаючи синергічний ефект. Порівнюючи дію ІЛ-1, ФНП- α та ІФН- γ , можна побачити, що всі ці цитокіни стимулюють міграцію НГ та секрецію вільного кисню, посилюють експресію молекул адгезії (ICAM-1, ELAM-1), відіграють центральну роль у розвитку хронічного запалення (Needleman B.W. et al., 1992; Возианов А.Ф. и соавт., 1998).

По відношенню до ІЛ-4 ІФН- γ виявляє антагоністичний ефект: інгібує ІЛ-4-індукований синтез В-лімфоцитами IgG₁ і IgE.

Ефекти ІФН- γ носять імунорегуляторний характер. На всіх клітинах, які мають мембранні антигени гістосумісності I та II класу, ІФН- γ навіть у мінімальних кількостях підвищує їх вираженість (експресію) на 30–90%, після чого ці клітини перетворюються на антигенпредставні й починають брати участь в імунопатогенезі запалення. Так активуються епітеліальні, дендритні клітини, клітини Лангерганса, ендотеліальні клітинні елементи, фібробласти, тромбоцити та багато інших (Ершова Ф.И., 1996).

ІФН- γ пригнічує синтез колагену фібробластами, міофібробластами і синовіальними фібробластоподібними клітинами, а також утворення остеокластів з мононуклеарів кісткового мозку на стадії злиття попередників (Granstein R.D. et al., 1990). Крім того, за даними R. Hein та співавторів (1992), ІФН- γ інгібує хемотаксис фібробластів і знижує рівень колагенової мРНК.

За даними R.D. Granstein та співавторів (1990), пригнічення синтезу колагену асоційоване з координаційною інгібіцією транскрипції для I та III типів колагену. Крім того, ІФН- γ знижує рівень проколагену мРНК і II типу колагену в хондроцитах людини. У дослідженні Y. Kawaguchi та співавторів (1992) показано, що ІФН- γ зменшує продукцію пропіл-4-гідролази, яка відіграє каталітичну роль у синтезі проколагену. Це, в свою чергу, веде до зменшення синтезу колагену (Kawaguchi Y. et al., 1992).

Беручи до уваги такі впливи ІФН- γ на колагеногенез, велике значення має вивчення його ролі у виникненні та прогресуванні фіброзних змін у хворих на системну склеродермію (ССД). Протягом останніх років у літературі з'явилися поодинокі повідомлення про роль ІФН- γ у патогенезі ССД. За даними M. Molteni та співавторів (1999), лімфоцити, отримані від хворих на ССД в активній фазі за-

хворювання, продукують менше ІФН- γ порівняно зі здоровими, а при ізольованому синдромі Рейно (хвороба Рейно) — більше (Molteni M. et al., 1999).

Встановлено також, що ІФН- γ інгібує синтез екстрацелюлярного матриксу та ремоделювання колагенової структури фібробластів як здорової, так і склеродермічної шкіри. Це проявляється зменшенням синтезу білка та специфічних глікозаміногліканів у фібробластах (тільки при ССД) та модулюванням взаємодії між клітинами і матриксом (Gillery P. et al., 1992).

Антифібротична дія ІФН- γ , яка доведена у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* (Hein R. et al., 1988; Granstein R.D. et al., 1990; Kawaguchi Y. et al., 1992), може бути використана в лікуванні ССД. A. Grassegger та співавтори (1998), J. Thur та співавтори (1997) під час проведення мультицентрових рандомізованих досліджень використання ІФН- γ у лікуванні ССД різних форм тяжкості свідчать про позитивний клінічний ефект препарату серед абсолютної більшості пацієнтів, що проявлялись зниженням щільності шкіри, збільшенням обсягу рухів у суглобах, збільшенням розміру ротового отвору, покращанням загального стану, за умови задовільної переносимості препарату. Оскільки в Україні роботи з вивчення ролі ІФН- γ у патогенезі ССД не проводились, у своєму дослідженні ми поставили за мету вивчити зміни рівня цього цитокіну у хворих на ССД залежно від варіанта перебігу та тривалості.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 75 хворих на ССД, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. У всіх хворих був верифікований діагноз ССД за допомогою критеріїв діагнозу (Гусева Н.Г., 1993). Серед обстежених переважали жінки — 62 (82,7%) хворих. Вік пацієнтів становив від 31 року до 53 років (в середньому — 38,4 \pm 1,7 року); тривалість — захворювання від 1 до 9 років (в середньому — 4,1 \pm 0,8 року). Абсолютну більшість становили хворі з I та II ступенем активності патологічного процесу 63 (84,0%). ССД I стадії діагностовано у 28 (37,3%) хворих, II стадії — у 36 (48,0%), III стадії — в 11 (14,7%). Хронічний перебіг ССД відзначено у 61 (81,3%) хворого, підгострий — в 11 (14,7%), гострий — у 3 (4,0%). Вісцеральну патологію виявлено у 63 (84,0%) хворих.

Крім загальноклінічних, біохімічних та імунологічних досліджень, у всіх хворих визначали вміст ІФН- γ імунферментним методом з використанням набору реагентів CYTELISA-ІФН- γ . Це сендвічевий метод ІФА, який вимірює «вільні» форми цитокіну ІФН- γ людини. За цим методом мишині моноклональні антитіла, які вироблені проти ІФН- γ людини, використовуються для захоплення у пробі. Одночасно ІФН- γ — специфічні кролячі антилюдські поліклональні тіла зв'язуються з ІФН- γ у пробі. Після додавання козлячої антикролячої кон'югованої лужної фосфатази і наступного дода-

вання розчину, що викликає забарвлення, визначається кількість цитокіну. Стандартна крива засвідчує пряму залежність між оптичною щільністю та концентрацією ФНП- γ у пробі.

Для об'єктивізації отриманих результатів нами обстежені 20 практично здорових осіб, які за статтю та середнім віком відповідали дослідній групі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать отримані нами дані, у хворих на ССД спостерігається достовірне зниження сироваткового рівня ІФН- γ на 39,2% (табл. 1). Ми порівняли рівень ІФН- γ у хворих на ССД залежно від активності запалення. Встановлено, що при мінімальній активності запалення рівень сироваткового ІФН- γ недостовірно відрізняється від контрольного показника. А при вищому ступені запалення рівень досліджуваного цитокіну достовірно знижується. При порівнянні цього показника зі всією групою хворих на ССД нами не встановлено достовірної різниці між групами порівняння. Це свідчить про те, що рівень ІФН- γ не залежить від вираженості запального процесу при ССД.

Таблиця 1
Рівень ІФН- γ (пкг/мл) у хворих на ССД залежно від ступеня активності захворювання

Здорові (n=20)	Хворі на ССД (n=75)	I ступінь активності (n=25)	II ступінь активності (n=38)	III ступінь активності (n=12)
18,25 \pm 1,19	13,11 \pm 2,89 $p_1 < 0,05$	15,72 \pm 2,29 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	12,97 \pm 3,56 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	11,85 \pm 4,51 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 — показник вірогідності у порівнянні зі здоровими; p_2 — показник вірогідності у порівнянні з групою хворих на ССД в цілому.

ССД характеризується прогресивною стадійністю перебігу. Тому нас зацікавив зв'язок між рівнем ІФН- γ та стадією ССД. У I стадії ССД рівень ІФН- γ практично не відрізняється від такого у здорових осіб (табл. 2). При прогресуванні захворювання досліджуваний показник знижується. У II стадії рівень ІФН- γ достовірно знижується на 35,6% у порівнянні з таким у здорових донорів і на 31,7% — у хворих на ССД I стадії. Ще нижчим досліджуваний показник був у пацієнтів із III стадією хвороби. Зокрема, рівень ІФН- γ у таких пацієнтів нижчий від норми у 2,4 рази. Наведені дані свідчать про роль дефіциту ІФН- γ у прогресуванні ССД.

Таблиця 2
Рівень ІФН- γ (пкг/мл) у хворих на ССД залежно від стадії захворювання

Здорові	Хворі на ССД (n=75)	I стадія (n=28)	II стадія (n=36)	III стадія (n=11)
18,25 \pm 1,19	13,11 \pm 2,89 $p_1 < 0,05$	17,21 \pm 3,26 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	11,75 \pm 3,41 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	7,59 \pm 3,08 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примітка. p_1 — показник вірогідності у порівнянні зі здоровими; p_2 — показник вірогідності у порівнянні з групою хворих на ССД в цілому.

Подібні дані отримано у дослідженні залежності рівня ІФН- γ у сироватці крові від тривалості ССД (табл. 3). Так, у пацієнтів із ССД тривалістю від 1 до 3 років рівень ІФН- γ практично не відрізняється від такого у здорових донорів. При більшій тривалості ССД досліджуваний показник достовірно регресивно знижується і стає мінімальним у хворих на ССД тривалістю понад 7 років.

Таблиця 3
Рівень ІФН- γ (пкг/мл) у хворих на ССД залежно від тривалості захворювання

Здорові	Хворі на ССД (n=75)	1-3 роки (n=26)	4-6 років (n=38)	7-9 років (n=11)
18,25 \pm 1,19	13,11 \pm 2,89 $p_1 < 0,05$	17,80 \pm 3,25 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	10,37 \pm 2,69 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	8,02 \pm 2,54 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примітка. p_1 — показник вірогідності у порівнянні зі здоровими; p_2 — показник вірогідності у порівнянні з групою хворих на ССД в цілому.

Серед 63 (84%) обстежених нами пацієнтів діагностовано вісцеральну патологію різної локалізації та ступеня тяжкості. Ми дослідили рівень ІФН- γ у таких пацієнтів. Отримані дані (табл. 4) свідчать, що досліджуваний показник вірогідно нижчий на 21,17% у хворих на ССД із вісцеральними ускладненнями порівняно із загальною групою хворих. Перейти шкірно-суглобової форми ССД характеризується вищим рівнем ІФН- γ .

Таблиця 4
Рівень ІФН- γ (пкг/мл) у хворих на ССД залежно від варіанта захворювання

Здорові	Хворі на ССД (n=75)	Вісцеральна форма ССД (n=63)	Шкірно-суглобова форма ССД (n=12)
18,25 \pm 1,19	13,11 \pm 2,89 $p_1 < 0,05$	8,14 \pm 2,02 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	16,56 \pm 4,15 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 — показник вірогідності у порівнянні зі здоровими; p_2 — показник вірогідності у порівнянні з групою хворих на ССД в цілому.

Оскільки продукція ІФН- γ здійснюється T_1 -хелперним шляхом імунної відповіді (Ершова Ф.И., 1996; Возианов А.Ф. и соавт., 1998; Дранник Г.Н., 1999), можна стверджувати, що дефіцит цього цитокіну свідчить про T_2 -хелперний шлях імунної відповіді при ССД. Про це свідчить і одночасне зростання у хворих на ССД рівня ІЛ-10, який продукується Т-лімфоцитами-хелперами II типу та є супресивним ІЛ щодо T_1 -хелперного шляху імунної відповіді (Яцишин Р.І., 2001).

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ССД відбувається зниження рівня ІФН- γ у сироватці крові.
2. Рівень ІФН- γ не залежить від ступеня активності запалення при ССД.
3. Рівень ІФН- γ регресивно знижується у хворих на ССД II та III стадії.
4. При прогресуванні ССД з ураженням внутрішніх органів рівень ІФН- γ знижується більш виражено, ніж при шкірно-суглобовій формі захворювання.
5. Рівень ІФН- γ у сироватці крові хворих на ССД досягає мінімального при тривалості захворювання понад 7 років.
6. Зниження рівня ІФН- γ при ССД свідчить про T_2 -хелперний шлях імунної відповіді при цьому захворюванні.
7. Дефіцит рівня ІФН- γ вимагає призначення замісної терапії чи індукторів ІФН- γ .

ЛІТЕРАТУРА

Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зап А.П. (1998) Цитокины: биологические и противоопухолевые средства. Наук. думка, Киев, 314 с.

- Гусева Н.Г.** (1993) Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Медицина, Москва, 269 с.
- Дранник Г.Н.** (1999) Клиническая иммунология и аллергология. Астропринт, Одесса, 604 с.
- Ершова Ф.И.** (1996) Система интерферона в норме и патологии. Медицина, Москва, 87 с.
- Яцишин Р.И.** (2001) Роль интерлейкину-10 у патогенезе системной склеродермии. Мед. перспективи, 2: 23–26.
- Berman B., Wietzerbin J.** (1992) Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- α (IFN- α) and interferon- γ (IFN- γ) receptors on human normal and scleroderma dermal fibroblasts in vitro. J. Dermatol. Sci., 3(2): 82–90.
- Gillery P., Serpier H., Polette M., Bellon G., Clavel C., Wegrowski Y., Birembaut P., Kalis B., Cariou R., Maquart F.X.** (1992) Gamma-interferon inhibits extracellular matrix synthesis and remodeling in collagen lattice cultures of normal and scleroderma skin fibroblasts. Eur. J. Cell. Biol., 57(2): 244–253.
- Granstein R.D., Flotte T.J., Amento E.P.** (1990) Interferons and collagen production. J. Invest. Dermatol., 95(6):75–80.
- Grassegger A., Schuler G., Hessenberger G.** (1998) Interferon- γ in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicenter trial. Br. J. Dermatol., 39(4): 639–648.
- Hein R., Behr J., Hundgen M.** (1992) Treatment of systemic sclerosis with gamma-interferon. Br. J. Dermatol., 126(5): 496–501.
- Kawaguchi Y., Kitani A., Hara M.** (1992) Cytokine regulation of prolyl 4-hydroxylase production in skin fibroblast cultures from patients with systemic sclerosis: contribution to collagen synthesis and fibrosis. J. Rheumatol., 19(8): 1195–1201.
- Molteni M., Della Bella S., Mascagni B.** (1999) Increased interferon- γ (IFN- γ) levels produced in vitro by alloactivated T lymphocytes in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. Clin. Exp. Immunol., 116(1): 164–168.
- Needleman B.W., Wigley F.M., Stair R.W.** (1992) Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon- γ levels in sera from patients with scleroderma. Arthritis Rheum., 35(1): 67–72.
- Thur J., Mucche R., Adelman-Grill B.** (1997) Systemic scleroderma. Multicenter trial of 1 year of treatment with recombinant interferon gamma. Arch. Dermatol., 133(5): 609–613.

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Е.М. Нейко, Р.И. Яцишин, М.И. Яцишин, У.В. Балан

Резюме. Исследован уровень интерферона-гамма (ИНФ- γ) у больных с системной склеродермией (ССД) и его зависимость от формы болезни. Обследованы 75 больных с ССД и 20 практически здоровых людей. Кроме общеизвестных клинико-биохимических и инструментальных исследований, у всех пациентов определяли уровень ИНФ- γ в сыворотке крови иммуноферментным

методом с использованием набора реагентов CYTELISA-INF- γ . Полученные данные свидетельствуют, что при ССД снижен уровень ИНФ- γ . Установлено, что этот показатель не зависит от степени активности патологии. Наиболее низкий уровень ИНФ- γ обнаруживают при II и III стадии болезни, при висцерализации ССД и продолжительности патологического процесса более 7 лет. Дефицит ИНФ- γ при ССД свидетельствует о T_2 -хелперном пути развития иммунного ответа при этой болезни и требует назначения таким больным заместительной терапии или индукторов ИНФ- γ .

Ключевые слова: системная склеродермия, иммуноферментный анализ, коллаген, цитокины, интерферон- γ .

THE ROLE AN INTERFERON-GAMMA IN A PATHOGENY OF A SYSTEM SCLERODERMA

Ye.M. Neyko, R.I. Yatsyshyn, M.I. Yatsyshyn, U.V. Balan

Summary. The purpose of research was definition of a level an interferon-gamma (INF- γ) in patients with systemic sclerosis (SS) and analysis of its relation from version of disease duration. There were investigated 75 SS-patients and 20 practically healthy subjects. In all patients simultaneously with general clinical and laboratory parameters there was determined the INF- γ level in blood serum using an immunoenzyme method (ELIZA, the set of reactants CYTELISA-INF- γ). The obtained data testify, that the INF- γ level in SS is decreased. The last parameter does not depend on degree of SS-activity. The most decreased INF- γ level was observed in II and III stages of SS, in patients with visceral damage and duration of SS more than 7 years. Low INF- γ in SS indicates the role of T_2 -helpers as path of development of the immune answer and substantiate the using of therapy by INF- γ or its inductors.

Key words: systemic sclerosis, ELIZA, collagen, cytokine, interferon- γ .

Адреса для листування:

Головач Ірина Юріївна
76000, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2
Івано-Франківська державна медична академія

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Лептин: возможный медиатор протекторного действия жировой массы на костную ткань

Thomas T. (2003) Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. J. Bone Spine, 70(1): 18–21.

Масса тела — один из наиболее важных предикторов состояния костной ткани. Адипозная ткань играет основную роль в механизмах протекторного действия массы тела на кость. Изучение механизмов, лежащих в основе взаимоотношений жировой ткани и кости, может открыть новые перспективы в лечении. Лептин — регулятор аппе-

тита и расходования энергии — может также опосредовать эффекты жировой массы на кость. Имеются сведения о том, что лептин может через центральную нервную систему тормозить процессы формирования костной ткани, а также стимулировать как формирование, так и резорбцию кости путем влияния на стромальные клетки-предшественники (периферическое действие). Суммарный эффект центрального и периферического влияния на кость может зависеть от концентрации лептина в крови (возрастает по мере развития ожирения) и проницаемости гематоэнцефалического барьера (снижается по мере развития ожирения).