

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3>

УДК 577.171.4

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СВЯЗАННЫХ С НИМ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Е.А. Шевченко¹, Т.Е. Потемина¹, А.Н. Успенский²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

²Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия, Нижний Новгород

Резюме. С каждым годом численность людей, страдающих метаболическим синдромом, неуклонно растет. Связанные с ним ожирение, сахарный диабет II типа в настоящее время находятся среди самых распространенных заболеваний. Цитокины, продуцируемые жировой тканью, выполняют роль регуляторов в обмене веществ, при ожирении происходит изменение в их секреции и нарушается баланс, что приводит к развитию инсулинорезистентности, а в дальнейшем – метаболическому синдрому и сахарному диабету II типа. Изучение механизмов влияния адипокинов, в частности адипонектина и лептина, на энергетический, углеводный и липидный обмен представляют наибольший интерес в связи с их ключевой ролью в развитии метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет II типа, адипонектин, лептин.

Для цитирования: Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(1):29–37. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3>

ROLE OF ADIPONEKTIN AND LEPTIN IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AND RELATED OBESITY AND TYPE II DIABETES MELLITUS

E.A. Shevchenko¹, T.E. Potemina¹, A.N. Uspensky²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Nizhny Novgorod

Abstract. Every year the number of people suffering from metabolic syndrome is growing steadily. Associated obesity, type II diabetes mellitus is currently among the most common diseases. Cytokines produced by adipose tissue play the role of regulators in metabolism, with obesity, a change in their secretion occurs and the balance is disturbed, which leads to the development of insulin resistance, and later – metabolic syndrome and type II diabetes mellitus. The study of the mechanisms of the influence of adipokines, in particular adiponectin and leptin, on energy, carbohydrate and lipid metabolism are of greatest interest due to their key role in the development of metabolic disorders.

Key words: metabolic syndrome, obesity, type II diabetes mellitus, adiponectin, leptin.

Cite as: Shevchenko E.A., Potemina T.E., Uspensky A.N. Role of adiponektin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(1):29–37. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3>



В XXI веке метаболический синдром (МС) имеет наиболее актуальное значение в связи с изменением образа жизни человечества, тенденцией к перееданию, сидячим образом жизни и снижением физической активности. В настоящее время определены основные компоненты метаболического синдрома: инсулинорезистентность, ожирение, гипергликемия, дислипидемия, гипертония. По данным различных источников у 20–30 % всего взрослого населения имеется метаболический синдром [1]. МС сочетает в себе метаболические и гормональные нарушения, которые приводят к развитию сахарного диабета II типа (СД2) [2]. В настоящее время СД2 стал рассматриваться экспертами международных организаций как пандемия, из-за его возрастающей распространенности среди населения [1]. Международная диабетическая федерация дала заключение, что в мире насчитывается 425 млн людей, страдающих диабетом. К 2045 году их количество должно возрасти до 629 млн человек [3]. Одним из факторов риска развития СД2 является ожирение. По оценкам ВОЗ во всем мире насчитывается более 1,9 млрд взрослых с избыточным весом, из которых 650 млн страдают ожирением, что является на сегодняшний день глобальной проблемой [4].

Очень долго жировая ткань рассматривалась только как хранилище энергии, однако появились сведения о том, что жировая ткань это самостоятельный эндокринный и паракринный орган [5–7]. В настоящее время общепризнанно, что жировая ткань один из самых важных органов сложной сети нашего организма, который участвует в регуляции множества разнообразных функций. К ним относятся: коагуляция, регуляция аппетита, иммунная защита, метаболизм глюкозы и липидов, ангиогенез, фибринолиз, гомеостаз и контроль за тонусом сосудов [8–10].

Клетки жировой ткани являются источником многих биологически активных веществ, таких как: адипонектин, лептин, ангиотензин,

резистин, висфатин, белок, стимулирующий ацетилирование, половые стероиды, глюкокортикоиды, TNF- α , IL-6 и свободные жирные кислоты, которые оказывают влияние на обмен веществ. При ожирении нарушается баланс в образовании провоспалительных и противовоспалительных адипокинов, что способствует развитию многих заболеваний, в том числе и МС [11]. Например, повышенная продукция TNF- α и пониженная секреция адипонектина приводит к развитию СД2, артериальной гипертонии, атеросклерозу и МС [8, 11, 12]. Доказано, что у людей, страдающих ожирением, концентрация таких веществ как С-реактивный белок, IL-6, TNF- α , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, ингибитор активатора плазминогена значительно выше, чем у людей с нормальной массой тела. В то же время, это увеличение сопровождается нарушением функции эндотелия. Отсюда следует вывод, что между изменениями в жировой ткани и сдвигами в метаболических процессах стоит изменение уровня адипокинов [13]. Важную роль в секреции цитокинов имеют макрофаги. У людей выделяют два типа макрофагов: M1 – секретируют провоспалительные цитокины и M2 – секретируют противовоспалительные цитокины. При ожирении наблюдается снижение функций M2 макрофагов, что также способствует развитию резистентности к инсулину [14]. Наиболее опасным является абдоминальное ожирение, так как при нем происходит дисфункция ткани с дальнейшей гипертрофией, гиперплазией адипоцитов и увеличением количества макрофагов. Висцеральный жир обладает наибольшей метаболической активностью и играет важную роль в развитии инсулинорезистентности [13, 15]. Абдоминальное ожирение напрямую связывают с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Важным критерием для развития ишемической болезни сердца (ИБС) является отношение окружности талии к окружности бедер, не зависимо от значений индекса массы тела (ИМТ). Получается, что у

людей с небольшим избыточным весом по показателям ИМТ, но уже имеющим висцеральное ожирение, судя по соотношению ОТ/ОБ, будет повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Одними из ключевых адипокинов, которые играют роль в регуляции энергетического, углеводного и липидного обмена, являются адипонектин и лептин продуцируемые адипоцитами [17].

Адипонектин – это гормон пептидной природы, состоящий из 247 аминокислот, молекулярной массой 30 кДа, и кодируемый двумя генами – ADIPOQ1 и ADIPOQ2. Гены локализованы на 3q26 хромосоме [8, 18–20]. Недавние исследования говорят о его секреции не только белой жировой тканью, но и другими: скелетными мышцами, гипоталамусом, кардиомиоцитами, маткой, яичниками, плацентой [21]. В плазме адипонектин представлен в виде тримера с низкой молекулярной массой (LMW), гексамера со средней молекулярной массой (MMW) и мультиферментного высокомолекулярного комплекса (HMW). Выявлена и четвертая фракция – шаровидный адипонектин, образующийся путем протеолиза. Каждая такая форма адипонектина оказывает свои специфические эффекты [8, 18, 20, 22, 23]. Биосинтез изоформ адипонектина включает сложные посттрансляционные модификации под контролем белков шаперонов: ERp44 и Ero1-Lalpha. Уровень секреции адипонектина уменьшается при усиленной экспрессии ERp44, который при этом связывается с ним. А Ero1-Lalpha, наоборот, высвобождает адипонектин и препятствует его связыванию с ERp44 [16, 24]. Свои специфические действия гормон реализует при нормальном функционировании рецепторов ADIPOR1 и ADIPOR2, при этом ADIPOR1 активнее экспрессируется в мышцах, а ADIPOR2 – в печени. Оба рецептора присутствуют на поверхности адипоцитов и подобно адипонектину экспрессируются во многих других тка-

нях. За счет этого адипонектин влияет на жировую ткань по аутокринному и паракринному механизму [25].

У людей с ожирением наблюдается снижение экспрессии ADIPOR1, при этом происходит подавление прохождения гормонального сигнала от адипонектина к адипоцитам при их избыточном количестве. Такая ситуация только усугубляет отрицательный метаболический эффект пониженных концентраций адипонектина [23, 25]. Адипонектин регулирует расход энергии в организме за счет влияния на ADIPOR1 и ADIPOR2 в гипоталамусе, активировав АМФ-активированную протеинкиназу (AMPK). AMPK стимулирует фосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы – ключевого фермента в синтезе жирных кислот, ингибирует ферменты глюконеогенеза печени, снижая экспрессию мРНК фосфоенолпируваткарбоксилазы и глюкозо-6-фосфатазы. В итоге происходит уменьшение образования глюкозы [23, 26]. В опытах на животных при ингибировании ADIPOR1 не происходила активация AMPK, что приводило к увеличению содержания глюкозы в крови и развитию инсулинорезистентности. После восстановления нормального сигнального пути ADIPOR1 и AMPK наблюдалось снижение аппетита и повышение расхода энергии [8, 21]. На сегодняшний день есть мнения о возможности имитации действия адипонектина, то есть об активации ADIPOR без участия гормона с помощью фармакологических препаратов [27]. В крови адипонектин представлен в различных изоформах, которые способны специфически связываться с ADIPOR, влияя на свои клетки-мишени путем активации различных сигнальных путей. Считается, что в развитии инсулинорезистентности принимает участие основная форма адипонектина – HMW [18]. Исследования говорят о том, что избыточное содержание инсулина в крови ведет к снижению продукции адипонектина путем ингибирования его HMW формы [28]. Есть точка зрения, что на секрецию адипонектина, его

конформационные изменения и экспрессию рецепторов могут влиять хромосомные перестройки в гене. В результате меняется распределение различных изоформ адипонектина, что может привести к развитию инсулинорезистентности и СД2. Существует мутация в гене – р.М40К, которая приводит к нарушению сборки мультиферментного комплекса адипонектина, что способствует развитию различных метаболических нарушений [18].

Функции адипонектина в организме человека весьма разнообразны [21]. Адипонектин участвует в антитатерогенной защите, при повреждении сосудистой стенки он накапливается в субэндотелиальном пространстве и связывается с коллагеном, ингибирует молекулы адгезии и препятствует связыванию моноцитов с эндотелием, предотвращает образование пенистых клеток из макрофагов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Свое влияние адипонектин оказывает и на содержание глюкозы в плазме, так, подавляя активность ферментов глюконеогенеза печени, он снижает образование эндогенной глюкозы, увеличивает транспорт глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым препятствуя развитию СД2 [11, 13, 20, 23, 28]. Противовоспалительный эффект адипонектин реализует через снижения высвобождения ферментов воспалительного каскада: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, IL-10 [11, 20, 23]. У мышей, имеющих дефицит адипонектина, было зарегистрировано повышение экспрессии мРНК $\text{TNF-}\alpha$ [22, 23]. Адипонектин также предотвращает развитие окислительного стресса путем снижения концентрации свободных радикалов [11, 20].

Концентрация адипонектина в плазме значительно коррелирует в зависимости от состояний. Его содержание в крови значительно снижено при МС, СД2 и ИБС. Также низкий уровень адипонектина приводит к раз-

витию артериальной гипертензии. При ожирении высвобождается ангиотензин II и активируется ренин-ангиотензиновая система, которая играет важную роль в регуляции давления. Избыточный вес сопровождается задержкой натрия и увеличением внеклеточной жидкости, что также приводит к активации симпатической нервной системы, вызывая повышение артериального давления. Низкий уровень адипонектина является фактором риска для развития гипертонической болезни, что может быть связано с окислительными и воспалительными повреждениями сосудов и со снижением эластичности стенки аорты [13, 18, 23, 29]. При абдоминальном ожирении происходит гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, что приводит к развитию инсулинорезистентности [26]. При ожирении секреция адипонектина снижается, возникает так называемый парадокс. Количество адипоцитов при ожирении значительно увеличено, но концентрация продуцируемого ими адипонектина снижена. Есть предположения, что это может быть связано с тем, что гипертрофированные адипоциты при ожирении продуцируют медиаторы воспаления, которые ингибируют транскрипцию гена адипонектина 3T3-L1. Так, $\text{TNF-}\alpha$ подавляет активность промотора адипонектина, не давая РНК-полимеразе распознать стартовый участок транскрипции. В свою очередь $\text{TNF-}\alpha$, в отличие от адипонектина, усиливает развитие у тканей резистентности к инсулину [8, 22, 23, 30].

Другой гормон, играющий важную роль в обмене веществ, – лептин. Лептин – гормон полипептидной природы, выделяющийся в основном адипоцитами белой жировой ткани скелетных мышц, желудка, плаценты [5, 8, 13, 31]. Лептин участвует в регуляции энергетического гомеостаза, он передает сигналы в головной мозг о запасах жира в организме. Свое действие лептин может оказывать непосредственно действуя на мишени или через гипоталамус, где расположены лептиновые рецепторы [13, 24, 25, 31–34]. Действуя на

центры голода и насыщения в гипоталамусе, лептин снижает секрецию нейропептида-Y, который вызывает чувство голода [35]. Лептин регулирует аппетит, контролирует массу тела, оказывает воздействие на пищевое поведение человека и регулирует энергетический обмен [5, 13, 24, 31, 34, 36]. Рецепторы лептина существуют в шести изоформах и экспрессируются в различных тканях [37, 38]. Важное значение имеет рецептор LEPR-b – длинная изоформа, мутации в которой приводят к развитию тяжелых форм ожирения [8, 24]. LEPR-b – посредник между лептином и гипоталамусом [18]. Именно он несет ответственность за основные эффекты лептина. При его встрече с лептином активируется каскад реакций, направленных на осуществление специфических функций гормона. Рецепторы лептина экспрессируются по всему организму, включая центральную нервную систему: в стволе, гипоталамусе и в некоторых областях латеральных желудочков конечного мозга [25, 36]. Отсутствие рецепторов к лептину приводит к чувству ненасытного голода и в последствии к МС и СД2 [38, 39].

При ожирении количество адипоцитов увеличено, и в значительной степени больше секретируется лептин. Уровень лептина в крови при ожирении повышен, но адекватно свои функции лептин не выполняет, регуляции аппетита и снижения массы тела не происходит. Это связывают с формированием гипоталамической резистентности к лептину, что обусловлено многими молекулярными, генетическими, нервными и поведенческими факторами [13, 24, 25, 32, 40]. Лептин воздействует на нейроны в промежуточном мозге и тем самым регулирует энергетический гомеостаз в организме. В аркуатной зоне расположены нейроны, которые ответственны за синтез так называемых аппетит-подавляющих пептидов, по-другому анорексигенных [17, 41]. Один из них – проопиомеланокортин, стимулирует образование α -меланоцито-стимулирующего гормона, который способствует

уменьшению веса с помощью рецепторов меланокортина-3 и меланокортина-4 [34]. При изменении конформации и перестройке этих рецепторов происходит увеличение веса, и развивается лептинорезистентность. Агглютинин-связанный протеин (AgRP) и нейропептид Y, которые вызывают чувство голода, также находятся в аркуатной зоне, лептиновый гормональный сигнал должен тормозить их синтез [17, 18].

Одним из основных путей передачи сигнала от лептина к ядрам гипоталамуса является JAK2/STAT3. JAK2 фосфорилирует три сайта тирозина в LEPRb и активирует STAT3, который транспортируется из цитоплазмы в ядро. STAT3 ведет себя как фактор транскрипции, оказывая действие на различные гены-мишени анорексигенных факторов [34, 42]. При этом, кроме пусковых факторов транскрипции в гипоталамусе находится супрессоры цитоплазматического сигнала 3 (SOCS3), которые ингибируют JAK2 киназу [18, 33]. У мышей, страдающих ожирением, кроме высокого уровня лептина наблюдалось повышение уровня SOCS3. Был сделан вывод, что высокий уровень лептина индуцирует включение SOCS3, который, в свою очередь, ингибирует прохождение сигналов лептина в ЦНС [43].

При ожирении возникает гиперлептинемия и развитие резистентности к лептину. Это способствует образованию избыточного количества свободных радикалов, развитию окислительного стресса и воспаления. К наиболее известным механизмам развития лептинорезистентности относят: нарушения в транспорте лептина через ГЭБ, нарушение передачи гормонального сигнала от лептина к своему рецептору в гипоталамусе, уменьшение экспрессии лептиновых рецепторов в тканях или изменение их нормальной конфигурации, что ведет к нарушению их чувствительности к гормону [6, 44–46]. Существует «порочный круг», при котором длительное воздей-

ствие высоких концентраций лептина приводит к тому, что рецепторы перестают на него реагировать. Адипоциты получают информацию о том, что лептин не действует, и начинают синтезировать его новые порции [18, 46]. В развитии резистентности к лептину также играет роль стрессовая реакция эндоплазматического ретикулума, образуются линейные и неправильно свернутые белки, что вызывает клеточную дисфункцию, приводя к развитию ожирения и другим метаболическим нарушениям [47, 48]. В процессе старения также происходит снижение чувствительности нейронов к лептину, как и к другим гормонам [41]. Гиперлептинемия, характеризующаяся резистентностью к лептину, играет важную роль в развитии инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Известно, что лептин обеспечивает секрецию инсулина и повышает чувствительность к нему рецепторов периферических тканей, что увеличивает

утилизацию глюкозы. Данные исследований показали, что уровни лептина были значительно выше у пациентов с СД2 и имели значительную положительную корреляцию с инсулином в плазме [49, 50].

Таким образом, полученные литературные данные позволяют говорить о том, что адипокины, а именно адипонектин и лептин, играют ключевую роль в развитии ожирения, а также связанными с ним осложнениями. Рассмотрение жировой ткани как важного эндокринного органа раскрывает механизмы связи между ожирением и изменением при этом в секреции адипокинов с развитием МС и СД2. Изучение механизмов возникновения гипoadипонектинемии и лептинорезистентности могут открыть новые подходы к лечению и профилактике многих метаболических нарушений.

Литература/References

- 1 Ройтберг Г.Е., Дорош* Ж.В., Шархун О.О. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(2):132-138. [Roytberg GE, Dorosh* ZhV, Sharkhun OO. The influence of insulin resistance on the formation and progression of metabolic syndrome components (the results of a five-year study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(2):132-138. (In Russ)].
- 2 Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicological Sciences*. 2018;162(1):36-42.
- 3 International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
- 4 Obesity and overweight. Report of a WHO 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- 5 Carter S, Caron A, Richard D, et al. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2013;8:829-844.
- 6 Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2018;22(2):716-727.
- 7 Alsaleh A, Crepostnaia D, Maniou Z, et al. Adiponectin Gene Variant Interacts with Fish Oil Supplementation to Influence Serum Adiponectin in Older Individuals. *The Journal ONutrition*. 2013;143(7):1021-1027.
- 8 Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 2013;9(2):191-200.
- 9 Shen L, Li Q, Wang J, et al. miR-144-3p Promotes Adipogenesis Through Releasing C/EBP α From Klf3 and CtBP2. *Frontiers in Genetics*. 2018;9:677.
- 10 Tong HV, Luu NK, Son HA, et al. Adiponectin and pro-inflammatory cytokines are modulated in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal Diabetes Investigation*. 2017;8(3):395-305.

- 11 Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания*. 2017;86(2):5-13. [Vavilova TP, Pleten' AP, Mikhееv RK. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Voprosy pitaniia*. 2017;86(2):5-13. (In Russ)].
- 12 Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С., и др. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;4:44-47. [Sumerkina VA, Telesheva LF, Golovneva ES, et al. Cytokine profile and adipokine levels in young patients with overweight and obesity. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015;4:44-47. (In Russ)].
- 13 Вербовой А.Ф., Цанава И.А., Вербовая Н.И. Адипокины и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с подагрой. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):20-24. [Verbovoy AF, Tsanova IA, Verbovaya NI. Adipokines and metabolic patients with type 2 diabetes mellitus in combination with gout. *Ozhirenie i metabolism*. 2016;13(1):20-24. (In Russ)].
- 14 Титов В.Н. Адипонектин – гуморальный медиатор обратной связи в адипоцитах подкожной жировой ткани. Филогенетическая теория общей патологии; функциональное различие лептина и адипонектина. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(7):4-14 [Titov VN. Adiponectin as humoral mediator of feedback in adipocytes of subcutaneous fatty tissue. Phylogenetic theory of general pathology; functional difference of leptin and adiponectin. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(7):4-14. (In Russ)].
- 15 Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., и др. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):9-16 [Chabanova NB, Mataev SI, Vasil'kova TN, et al. Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational complications. *Ozhirenie i metabolism*. 2017;14(1):9-16. (In Russ)].
- 16 Марамыгин Д.С., Ситников Р.В., Суменкова Д.В. Адипокины в патогенезе метаболического синдрома. *Международный научный журнал «Инновационная наука»*. 2017;04(3):197-207 [Maramygin DS, Sitnikov RV, Sumenkova DV. Adipokines in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal «Innovatsionnaya nauka»*. 2017;04(3):197-207. (In Russ)].
- 17 Wang Y, Ali Y, Lim CY, et al. Insulin-stimulated leptin secretion requires calcium and PI3K/Akt activation. *Biochemical Journal*. 2014;456(3):491-498.
- 18 Wang Y, Ali Y, Lim CY, Hong W et al. Insulin-stimulated leptin secretion requires calcium and PI3K/Akt activation. *Biochemical Journal*. 2014;458(3):491-8.
- 19 Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132):14-18. [Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. A Resistance to leptin in development of different obesity phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;4(132):14-18. (In Russ)].
- 20 Парфенова Н.С., Таянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(1):84-96 [Parfenov NS, Tanyanskiy DA. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2013;19(1):84-96. (In Russ)].
- 21 Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, et al. Adiponectin: A New Regulator of Female Reproductive System. *International Journal of Endocrinology*. 2018.
- 22 Adolph TE, Grander C, Grabherr F, et al. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8).
- 23 Geagea AG, Mallat S, Matar CF et al. Adiponectin and Inflammation in Health and Disease: An Update. *Open Medicine Journal*. 2018;5:20-32.
- 24 Wasim M, Awan FR, Najam SS et al. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochemical Genetics*. 2016;54(5):565-572.
- 25 Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2015;22(5):353-359.
- 26 Blachnio-Zabielska AU, Hady HR, Markowski AR, et al. Inhibition of Ceramide De Novo Synthesis Affects Adipocytokine Secretion and Improves Systemic and Adipose Tissue Insulin Sensitivity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):1-14.
- 27 Deck CA, Honeycutt JL, Cheung E, et al. Assessing the Functional Role of Leptin in Energy Homeostasis and the Stress Response in Vertebrates. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:63.

- 28 Титов В.Н. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Клиническая медицина*. 2015;93(2):14-23 [Titov VN. The functional difference between visceral fatty cells and subcutaneous adipocytes. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;93(2):14-23. (In Russ)].
- 29 Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):35-45 [Ametov AS, Kamynina LL, Litvinenko VM. The hypoadiponectinemia as the marker of the glucotoxicity and the lipotoxicity at the patients with the type 2 diabetes mellitus and the visceral obesity. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):35-45. (In Russ)].
- 30 Wang Y, Meng RW, Kunutsor SK, et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: A nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):406.
- 31 Сметнев С.А., Мешков А.Н. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(5):522-528 [Smetnev SA, Meshkov AN. The role of peptide hormones (adiponectin, leptin, insulin) in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(5):522-528. (In Russ)].
- 32 Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2016;64(1):13-23.
- 33 Wang L, Wang X, Li Z, et al. PAQR3 Has Modulatory Roles in Obesity, Energy Metabolism, and Leptin Signaling. *Endocrinology*. 2013;154(12):4525-4535.
- 34 D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, et al. The glucoregulatory actions of leptin. *Elsevier*. 2017;6(9):1052-1065.
- 35 Rottkamp DM, Rudenko IA, Maier MT et al. Leptin potentiates astrogenesis in the developing hypothalamus. *Molecular Metabolism*. 2015;4(11):881-889.
- 36 Cottrell EC, Mercer JG. Leptin receptors. *SpringerLink*. 2012;(209):3-21.
- 37 Olza J, Rupérez AI, Gil-Campos M, et al. Leptin Receptor Gene Variant rs11804091 Is Associated with BMI and Insulin Resistance in Spanish Female Obese Children: A Case-Control Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8).
- 38 Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T et al. Genetics of Severe Obesity. *Current Diabetes Report*. 2018;18(10):85.
- 39 Perry RJ, Shulman GI. The Role of Leptin in Maintaining Plasma Glucose During Starvation. *Postdoc Journal*. 2018;6(3):3-19.
- 40 Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2015;64(1):35-46.
- 41 McGregor G, Harvey J. Regulation of Hippocampal Synaptic Function by the Metabolic Hormone, Leptin: Implications for Health and Neurodegenerative Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:340.
- 42 Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(1):12-22.
- 43 Paz-Filho GJ. The Effects of Leptin Replacement on Neural Plasticity. *Neural Plasticity*. 2016.
- 44 de Git KCG, Peterse C, Beerens S, et al. Is leptin resistance the cause or the consequence of diet-induced obesity? *International Journal of Obesity*. 2018;42(8):1445-1457.
- 45 Carter S, Caron A, Richard D, et al. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2013;8:829-844.
- 46 Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4(120):107-110 [Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian journal of cardiology*. 2015;4(120):107-110. (In Russ)].
- 47 Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Elsevier*. 2013;1833(12):3460-3470.
- 48 Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Frontiers of Medicine*. 2013;7(2):207-222.
- 49 Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M et al. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Applied Basic Medical Reseach*. 2017;7(3):176-180.
- 50 Beyazıt F, Ünsal MA. Obesity and insulin resistance are significant predictors of serum leptin levels. *Turkish – German Gynecological Association*. 2017;18(3):158-159.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Шевченко Елена

Александровна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

E-mail: el.shevchenko2010@yandex.ru, тел.: 89043974728

ORCID 0000-0002-4827-6124, SPIN-код: 9181-8989, AuthorID: 630714

Вклад в статью 33 % – анализ литературы, клинических данных, подготовка текста работы, выводов

Потемина Татьяна

Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

E-mail: tat_potemina@mail.ru, тел.: 89043974728

ORCID 0000-0001-7228-344X, SPIN-код: 2405-8059, AuthorID: 553848

Вклад в статью 33 % – анализ литературы, клинических данных, подготовка текста работы, выводов

Успенский Александр

Николаевич

доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии, биохимии с.-х. животных и акушерства, Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия, Нижний Новгород, Россия

E-mail: alex-usp2015@yandex.ru, тел.: 89043974728

ORCID 0000-0002-1927-7662, SPIN-код: 3427-0837, AuthorID: 115448

Вклад в статью 33 % – анализ литературы, клинических данных, подготовка текста работы, выводов

Статья поступила 08.11.2021

Одобрена после рецензирования 15.12.2021

Принята в печать 24.12.2021

Received November, 8th 2021

Approved after reviewing December, 15th 2021

Accepted for publication December, 24th 2021