

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Чумакова Г. А.<sup>1,2</sup>, Отт А. В.<sup>3</sup>, Веселовская Н. Г.<sup>1,3</sup>, Гриценко О. В.<sup>1,2</sup>, Шенкова Н. Н.<sup>4</sup>

Лептин является регуляторным белком семейства адипокинов, поддерживающим энергетический гомеостаз организма и препятствующий развитию ожирения. Нарушение передачи лептинового сигнала к гипоталамусу приводит к лептинорезистентности и ее грозным осложнениям. Понимание механизмов лептинорезистентности важно для разработки профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии.

**Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 107–110**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-107-110>

**Ключевые слова:** лептин, лептинорезистентность, рецепторы к лептину.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; <sup>3</sup>КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; <sup>4</sup>ЗАО санаторий "Россия", Белокуриха, Россия.

Чумакова Г. А.\* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, Отт А. В. — врач диспансера, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Веселовская Н. Г. — д.м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, врач диспансера, Гри-

ценко О. В. — к.м.н., врач диспансера, н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Шенкова Н. Н. — врач санатория, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [g.a.chumakova@mail.ru](mailto:g.a.chumakova@mail.ru)

AgRP — агутисвязанный протеин, BDNF — анорексигенные (аппетит-подавляющие) нейротропные факторы, ARC — аркуатные ядра, BBS — белки, участвующие в формировании синдрома Барде-Бидля, PMV — вентральные пресоматодные ядра гипоталамуса, VMH — вентромедиальные гипоталамические ядра, ERK — внеклеточный киназный путь, DMH — дорсомедиальные гипоталамические ядра, ЖТ — жировая ткань, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, LEPR — лептиновый рецептор, MC3R — меланокортиновые рецепторы 3 типа, MC4R — меланокортиновые рецепторы 4 типа, NPY — нейропептид Y, MEPO — медиальные преоптические ядра, POMC — проопиомеланокортин, СД — сахарный диабет, STAT 3,5 — белки сигнальной трансдукции и активации транскрипции, SOCS3 — супрессор цитокинового сигнала, Tyr — тирозин, TrkB — тропомиозин-рецепторная киназа, JAK2 — цитоплазматическая тирозин-киназа 2.

Рукопись получена 20.01.2015

Рецензия получена 22.01.2015

Принята к публикации 29.01.2015

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF LEPTIN RESISTANCE

Chumakova G. A.<sup>1,2</sup>, Ott A. V.<sup>3</sup>, Veselovskaya N. G.<sup>1,3</sup>, Gritsenko O. V.<sup>1,2</sup>, Shenkova N. N.<sup>4</sup>

Leptin is a regulatory protein from adipokines family, that maintain energy homeostasis of the body and deter obesity development. Impaired transfer of leptin signals to hypothalamus leads to leptin resistance and its adverse complications. Understanding of leptin resistance mechanisms is pivotal for the development of preventive and treatment procedures aiming to decrease the risk of atherosclerosis, diabetes mellitus and arterial hypertension.

**Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 107–110**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-107-110>

В настоящее время ожирение — патологическое увеличение массы тела за счет избыточного накопления жировой ткани, распространяется все шире. Особенно актуальной эта проблема становится для развитых стран [1]. По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют до 30% жителей планеты. В 2008г более 1,4 миллиардов взрослых по всему миру имели избыточную массу тела (ИМТ  $\geq 25$ ), и практически 500 миллионов взрослых имели ожирение [2], что позволяет считать данное заболевание новой "неинфекционной эпидемией" XXI века [1]. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% — ожирение [3].

Ожирение, как известно, является фактором риска развития гипертонической болезни, сахарного диабета, атеросклероза, что впоследствии

**Key words:** leptin, leptin resistance, leptin receptors.

<sup>1</sup>SBEI HPE Altai State Medical University of HM, Barnaul; <sup>2</sup>FSBI SRI of Complex Cardiovascular Problems of SD RAMS, Kemerovo; <sup>3</sup>RSBHI Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul; <sup>4</sup>CJSC "Russia" Sanatorium, Belokurikha, Russia.

может привести к развитию инфаркта миокарда и инсульта — главных причин инвалидизации и смерти трудоспособного населения. Понимание механизмов, приводящих к развитию ожирения, может помочь в разработке медицинских препаратов для его лечения.

Регуляция аппетита и насыщения, потребления и расходования энергии обеспечивается сложной нейрогуморальной системой с каскадным действием и обратными связями. Данные механизмы можно разделить на кратковременные и долговременные. К кратковременному механизму относятся концентрация в плазме глюкозы и аминокислот, холецистокинин, а также сигналы насыщения, идущие из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени через афферентные волокна блуждающего нерва в ствол головного мозга. Долговременный механизм включает в себя нейрональные системы (гипоталамус)

с вовлечением различных нейротрансмиттеров и обеспечивает регуляцию пищевого поведения и контроль массы тела в течение длительного времени, вплоть до месяцев. Можно предположить что в долговременных механизмах регуляции пищевого поведения участвует гормон лептин [1].

Белая жировая ткань синтезирует различные гуморальные факторы, совместно называемые адипокинами, которые регулируют пищевой обмен. Один из адипокинов — лептин, передает информацию о запасе энергии от жировой ткани к мозгу. Головной мозг, в большей степени гипоталамус, воспринимает и преобразует переданный сигнал, поддерживая энергетический гомеостаз и нормальную массу тела путем регуляции пищевого потребления и расхода энергии [4] (рис. 1а).

Синтез лептина кодируется *ob* геном, который впервые был выделен Friedman и его коллегами в 1994г [4]. В нескольких исследованиях доказано, что лечение лептином приводит к регрессу метаболического синдрома у пациентов с недостатком лептина. Тем не менее, у людей с ожирением уровень лептина гораздо выше, чем у имеющих нормальный вес. Причиной данного парадокса является лептинорезистентность. Изучению лептинорезистентности в настоящее время уделяется большое внимание, так как выявление механизмов лептинорезистентности может помочь в лечении ожирения.

В настоящее время известно, что к лептинорезистентности приводит нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер к лептиновым рецепторам, нарушение передачи сигнала от лептина к его рецептору, а также нарушение лептиновой регуляции в гипоталамусе.

Лептин проявляет свою биологическую активность, связываясь с длинной изоформой рецептора к лептину, расположенного, в основном, в головном мозге [5, 6]. Также известно, что, кроме головного мозга, рецепторы к лептину расположены в периферических тканях, их роль в настоящее время активно изучается. Ген, отвечающий за синтез лептиновых рецепторов, продуцирует 6 его изоформ: LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe, LEPRf. Все изоформы имеют одинаковый N-терминальный внеклеточный белок, который связывается с лептином [7]. Друг от друга изоформы отличаются C — терминальным внутриклеточным белком и делятся на 3 категории: короткие изоформы (LEPRa, LEPRc, LEPRd, and LEPRf), длинная (LEPRb) и секреторная форма (LEPRe) [8]. В результате исследований установлено, что LEPRb — единственный рецептор, состоящий из 300 аминокислотных остатков и передающий сигнал от лептина к гипоталамусу. Функция коротких форм лептиновых рецепторов пока недостаточно изучена, есть предположения, что короткие формы участвуют в транспорте лептина.

LEPRb является нейроном первого порядка и участвует в передаче сигнала от лептина к гипоталамусу. Сам рецептор не обладает энзиматической активностью, но, связываясь с цитоплазматической тирозинкиназой (янус-киназой 2, JAK2), приобретает активность [9]. Лептин активирует JAK2, которая подвергается аутофосфолированию на множество тирозиновых остатков [10]. JAK2 также фосфолирует лептиновый рецептор на 3 тирозиновых остатка: Tyr 985, Tyr 1077, and Tyr 1138 [14]. Фосфо-Tyr 985, -Tyr 1077 и -Tyr 1138 играют роль связующего звена для сигнальных молекул, содержащих SH2- домен, и связывают эти молекулы с комплексом LEPRb-JAK2, впоследствии JAK2 фосфолирует сигнальные белки, что дает возможность передачи сигнала от лептина к нейронам второго порядка, расположенным в ядрах гипоталамуса [4].

Лептин, воздействуя на LEPRb, приводит к активации нескольких путей передачи сигнала. Одним из основных путей передачи сигнала от лептина к лептиновым рецепторам является JAK2/STAT3 сигнальный путь. В ответ на лептин, JAK2 фосфорилирует LEPRb на Tyr 1138 и фосфо-Tyr 1138, который присоединяет SH2- домен сигнальной трансдукции и активации транскрипции 3 (STAT3) [4]. STAT3 впоследствии фосфорилируется LEPRb-связанной JAK2, что приводит к димеризации и ядерной транслокации [4]. В ядре STAT3 димеры действуют как факторы транскрипции, регулируя экспрессию STAT3 пусковых генов, включая супрессор цитокинового сигнала 3 (SOCS3) [11]. Передача сигнала от лептина по JAK2/STAT3 пути препятствует развитию ожирения (рис. 1б).

JAK2/STAT5 — еще один путь передачи сигнала от лептина к гипоталамусу. Лептин активирует STAT5 путем фосфорилирования -Tyr 1077, который связывает SH2 домен STAT5 молекулы. Под действием JAK2 происходит фосфорилирование и активация STAT5 [12, 13]. Отсутствие STAT5 молекулы в ЦНС приводит к гиперфагии и ожирению, в то время как активация STAT5 в нейронах гипоталамуса подавляет чувство голода у мышей [14]. Таким образом, JAK2/STAT5 путь также препятствует формированию ожирения.

Фосфорилированный Tyr 985 связывает SH2 домен протеин-тирозин-фосфатазы 2 (SHP2) [15]. SHP2 активируется лептином и запускает внеклеточный киназный путь (ERK). Повреждение SHP2 гена приводит к развитию раннего ожирения у мышей [15]. В итоге, SHP2 путь, активированный лептином, также защищает от ожирения.

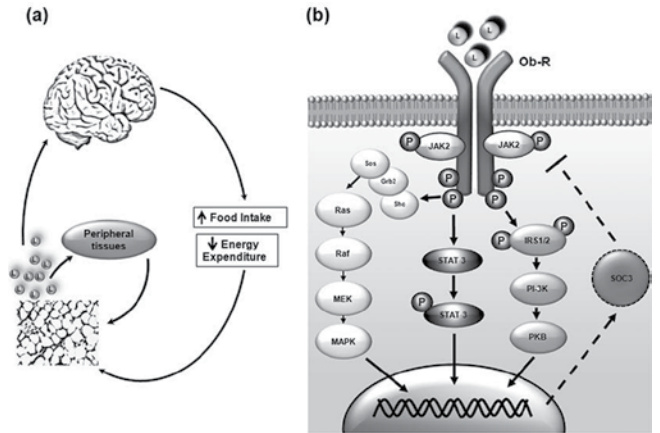
После лептиновых рецепторов информация от лептина поступает непосредственно к ядрам гипоталамуса. Нейроны, подвергающиеся воздействию лептина, расположены в различных участках гипоталамуса: аркуатных ядрах (ARC), вентральных

пресосцевидных ядрах (PMV), медиальных преоптических ядрах (MEPO), дорсомедиальных (DMH), вентромедиальных (VMH), паравентрикулярных, латеральных гипоталамических ядрах [5, 6]. В настоящее время хорошо изучены лептиновые рецепторы, расположенные на нейронах аркуатных ядер [5]. В аркуатной зоне гипоталамуса расположены, как минимум, 2 типа нейронов. Первый тип нейронов отвечает за синтез проопиомеланокортина (ПОМК), 2 тип — за синтез агутисвязанного протеина. Данные нейроны имеют LEPRb рецепторы [7]. ПОМК — нейроны стимулируют синтез анорексигенных (аппетит-подавляющих) нейропептидов [7]. Лептин через рецепторы LEPRb стимулирует синтез ПОМК. Проопиомеланокортин (ПОМК) способствует синтезу  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона, который уменьшает вес путем связывания и активации рецепторов меланокортина — 3 (MC3R) и меланокортина — 4 (MC4R) [4]. Известно, что изменение структуры рецептора MC4R и недостаточное количество рецепторов MC3R у мышей приводит к лептинорезистентности и ожирению. В результате исследований было установлено, что лептин, воздействуя на систему меланокортина, приводит к снижению массы тела [4]. Второй тип нейронов аркуатной зоны отвечает за синтез агутисвязанного протеина (AgRP) и нейропептида Y (NPY), которые вызывают стимуляцию аппетита. Повреждение нейронов, отвечающих за синтез агутисвязанного протеина, подавляет чувство голода у мышей [8]. Было доказано, что лептин ингибирует синтез нейропептида Y и агутисвязанного протеина [8]. Таким образом, лептин, воздействуя на аркуатную зону гипоталамуса через LEPRb рецепторы, стимулирует синтез ПОМК и подавляет синтез нейропептида Y (NPY) и агутисвязанного пептида, что способствует формированию насыщения и препятствует развитию ожирения.

Итак, причин развития лептинорезистентности несколько.

Первой причиной лептинорезистентности является нарушение транспорта лептина к головному мозгу. Лептин отделяется от LEPRb рецептора гематоэнцефалическим барьером. Транспорт лептина к LEPRb осуществляется с помощью двух коротких изоформ лептиновых рецепторов: LEPRa и LEPRb [16]. В результате научных исследований было установлено, что у мышей и людей с нарушением лептинового транспорта развивается лептинорезистентность. Также доказано, что диета с высоким содержанием жира уменьшает воздействие лептина на гипоталамус.

Второй причиной лептинорезистентности является нарушение передачи сигнала от лептина к лептиновым рецепторам. Нарушение передачи сигнала может быть следствием уменьшения количества



**Рис. 1. а)** Лептин синтезируется периферической тканью (в основном белой жировой тканью) в ответ на сигнал гипоталамуса об истощении энергетических запасов и активацию центра голода; **б)** Взаимодействие лептина с Ob — рецептором приводит к активации нескольких путей передачи лептинового сигнала, основным из которых является JAK2/STAT3 сигнальный путь (объяснение в тексте). SOCS3 ингибирует JAK2 — киназу, путем связывания с ней, блокирует передачу лептинового сигнала [6].

рецепторов на поверхности клеток, повышения активности сигнальных молекул, вызывающих чувство голода, снижения активности сигнальных молекул, ответственных за насыщение [16].

Известно, что большинство лептиновых рецепторов расположены в аппарате Гольджи внутри клетки и в эндосомах. Функция этих рецепторов до настоящего времени неизвестна [16]. Небольшое количество рецепторов локализовано на плазматической мембране. Транспорт LEPRb рецепторов осуществляется благодаря белкам, участвующим в формировании синдрома Барде-Бидля (BBS) [17]. Недостаток BBS белков приводит к уменьшению транспорта лептиновых рецепторов на поверхность мембраны и передачи сигнала, что способствует формированию лептинорезистентности и приводит к ожирению [29].

Передача лептинового сигнала нарушается при воздействии некоторых внутриклеточных белков, главным из которых является SOCS3. SOCS3 ингибирует JAK2 киназу, путем связывания с ней [4]. SOCS3 связывается с фосфо-Тир 985 по выше-описанному механизму, что приводит к нарушению передачи сигнала от лептина к лептиновому рецептору (рис. 1b). Повреждение SOCS3 препятствует развитию ожирения [4]. Также в настоящее время установлено, что у мышей, к которым применяли высокожировую диету, был повышен уровень SOCS3, что приводило к лептинорезистентности. Еще один белок, препятствующий передаче сигнала от рецептора к лептину — RTP1B, относящийся к классу нерецепторных тирозин-фосфатаз, приводящий к дефосфорилированию и ингибированию JAK2, что нарушает транспорт лептина к гипоталамусу [18]. Нарушение син-

теза PTP1B белка приводит к подавлению аппетита и увеличению расхода энергии [18].

Одним из активно изучаемых белков, способствующих передаче сигнала от лептина к гипоталамусу, является SH2B1 белок, состоящий из SH2 домена и PH — домена, содержащего адапторный протеин, связывающийся с JAK2 [19]. Нарушение синтеза SH2B1 белка приводит к лептинорезистентности, гиперфагии и морбидному ожирению [19]. В одном из исследований было доказано, что SH2B1 защищает мышей от ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жира [19].

Еще одной причиной лептинорезистентности является нарушение синтеза нейротрансмиттеров и нейромедиаторов в ответ на действие лептина. Установлено, что система меланокортина регулирует гомеостаз в гипоталамусе [4]. Повреждение рецептора MC4R к меланокортину приводит к морбидному ожирению у людей и мышей [4]. Также установлено, что лептин стимулирует синтез анорексигенных (аппетит-подавляющих) нейротропных факторов (BDNF), вырабатываемых в головном мозге [20]. Лептин стимулирует синтез BDNF факторов в вентромедиальных ядрах гипоталамуса через воздействие на MC4R рецепторы [20]. Подавление передачи сигнала от BDNF факторов к рецептору TrkB (тропоми-

озин-рецепторной киназе) приводит к лептинорезистентности, гиперфагии и ожирению у мышей и людей, тогда как активация BDNF/TrkB пути приводит к снижению веса у мышей [20].

В настоящее время большой интерес вызывают генетические механизмы, приводящие к лептинорезистентности. Так, в своем исследовании Raquel de Oliveira et al. выявили, что полиморфизм Arg223Arg (GG генотип) в гене рецептора к лептину ассоциировался с высоким риском ожирения, когда как генотип Arg109Arg (GG генотип) уменьшал риск ожирения у бразильян [21]. Furusawa et al. пишут о том, что полиморфизм G-2548A промотора гена лептина у населения Тихоокеанского побережья взаимосвязан с риском развития ожирения. Полиморфизм Q223R рецептора лептина также является предрасполагающим фактором к развитию ожирения у данной группы населения [22]. Murugesan et al. выявили, что у индийской популяции полиморфизм Q223R гена рецептора к лептину связан с ожирением и развитием СД 2 типа [23].

Итак, формирование лептинорезистентности — сложный процесс, приводящий к развитию ожирения и его грозным осложнениям. Знание механизмов лептинорезистентности может помочь в разработке эффективных методов профилактики и лечения ожирения.

## Литература

- Pankrushina AN, Tolstych KY. Leptin: new perspectives and approaches to correction of obesity. Messenger of the Tver State University. The series of biology and ecology 2008; 10: 91-7. Russian (Панкрушина А. Н., Толстых К. Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения. Вестник ТвГУ. Серия "Биология и экология" 2008, 10: 91-7).
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011; 377(9765):557-67.
- Demidova Tyu. Obesity and insulin resistance. Difficult patient 2006; 7: 87-93. Russian (Демидова Т. Ю. Ожирение и инсулинорезистентность. Трудный пациент 2006, 7: 87-93).
- Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. Front Med 2013 June; 7(2):207-22.
- Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. J Clin Invest 2011; 121(6):2087-93.
- Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, et al. Leptin targets in the mouse brain. J Comp Neurol 2009; 514(5):518-32.
- Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297(6): E1247-59.
- Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. Annu Rev Physiol 2008; 70:537-56.
- Wang B, Chandrasekera PC, Pippin JJ. Leptin- and Leptin Receptor-Deficient Rodent Models: Relevance for Human Type 2 Diabetes. Current Diabetes Reviews 2014; 10: 131-45.
- Wada N, Hirako S, Takenoya F, et al. Leptin and its receptors. J Chem Neuroanat 2014; 61-62:191-9.
- Xu AW, Ste-Marie L, Kaelin CB, Barsh GS. Inactivation of signal transducer and activator of transcription 3 in proopiomelanocortin (Pomc) neurons causes decreased pomc expression, mild obesity, and defects in compensatory refeeding. Endocrinology 2007; 148(1):72-80.
- Gong Y, Ishida-Takahashi R, Villanueva EC, et al. The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. J Biol Chem 2007; 282(42): 31019-27.
- Coppiari R, Roth J, Gerstberger R, Hubschle T. Nuclear translocation of the transcription factor STAT5 in the rat brain after systemic leptin administration. Neurosci Lett 2007; 417(3):286-91.
- Lee JY, Muenzberg H, Gavrilova O, et al. Loss of cytokine-STAT5 signaling in the CNS and pituitary gland alters energy balance and leads to obesity. PLoS One 2008; 3(2):e1639.
- Myers MG Jr, Munzberg H, Leininger GM, Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC. Cell Metab 2009; 9(2):117-23.
- Coppiari R, Bjorbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(9): 692-708.
- Seo S, Guo DF, Bugge K, et al. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. Hum Mol Genet 2009; 18(7):1323-31.
- Tsou RC, Zimmer DJ, De Jonghe BC, Bence KK. Deficiency of PTP1B in Leptin Receptor — Expressing Neurons Leads to Decreased Body Weight and Adiposity in Mice. Endocrinology 2012; 153(9):4227-37.
- Ren D, Zhou Y, Morris D et al. Neuronal SH2B1 is essential for controlling energy and glucose homeostasis. J Clin Invest 2007; 117(2):397-406.
- Liao GY, An JJ, Gharami K, et al. Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin. Nat Med 2012; 18(4):564-71.
- de Oliveira R, Cerda A, Dalla F, et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. Arq Bras Endocrinol Metab 2013; 57(9):677-84.
- Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. Human Genetics 2010; 127(3):287-94.
- Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, Subramanian S. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. Indian J Hum Genet 2010; 16(2): 72-7.