

Белик Е.В.¹, Груздева О.В.^{1,2}, Паличева Е.И.^{1,2}

Инсулин и лептин: спорные и нерешенные вопросы их взаимодействия при ожирении

1- ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, 2- ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Belik E. V., Gruzdeva O. V., Palicheva E. I.

Insulin and leptin: disputable and unsolved questions of their interaction in obesity

Резюме

Лептин и его рецептор широко распространены главным образом в белой жировой ткани. Концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с индексом массы тела, а его уровни снижаются при голодании. Инсулин, по-видимому, увеличивает матричную РНК лептина, экспрессию белка и его высвобождение адипоцитами, причем синтезированного как предварительно, так и *de novo*, и снижает уровни адипонектина и его рецепторов. Согласно литературным данным, хроническая гиперинсулинемия повышает уровень лептина. В этом обзоре обобщены последние знания о влиянии инсулина на синтез и секрецию лептина; представлены клеточные механизмы, контролирующие синтез и высвобождение белой жировой тканью.

Ключевые слова: лептин, инсулин, адипоциты, ожирение, инсулинорезистентность

Summary

Leptin and its receptor are widely distributed mainly in white adipose tissue. Serum leptin concentration correlates with body mass index, and its levels decrease with fasting. Insulin appears to increase leptin messenger RNA, protein expression and release by adipocytes, both synthesized both in advance and *de novo*, and reduces the levels of adiponectin and its receptors. According to the literature, chronic hyperinsulinemia increases leptin levels. This review summarizes the latest knowledge on the effect of insulin on leptin synthesis and secretion; cellular mechanisms that control the synthesis and release of white adipose tissue are presented.

Key words: leptin, insulin, adipocytes, obesity, insulin resistance

Введение

На сегодняшний день в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все больше внимания уделяется ожирению, а сама жировая ткань (ЖТ) рассматривается как важное звено в развитии инсулинорезистентности (ИР), связанной с ожирением [1, 2]. ЖТ выполняет свою эндокринную функцию, в том числе регулируя обмен веществ и способствуя прогрессированию атеросклероза [3], посредством синтеза биологически активных веществ, называемых адипоцитокинами, среди которых наибольший интерес представляют лептин, адипонектин, резистин, интерлейкин 6, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) [4].

Лептин и его рецепторы широко экспрессированы во многих тканях, главным образом в белой ЖТ. Известно, что концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), а также с общей массой ЖТ в организме [5]. Кроме того, продемонстри-

ровано, что уровни лептина снижаются при голодании и увеличиваются при последующем употреблении пищи, подобно тому, как происходит секреция инсулина клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [6]. Считается, что инсулин увеличивает содержание матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) лептина, его экспрессию и секрецию адипоцитами. В некоторых исследованиях предполагается, что инсулин действует через активацию данных транскрипционных факторов: стероидного регуляторного связывающего белка 1 (SREBP1), ССАТ-связывающего белка- α (C / EBP- α) и белка специфичности 1 (Sp1). Инсулин стимулирует высвобождение как ранее сформированного, так и синтезированного *de novo* лептина адипоцитами через его сигнальный каскад. Его эффекты блокируются ингибиторами сигнального пути инсулина, а также ингибиторами синтеза белка и агентами, увеличивающими внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [7].

Лептин и его рецепторы

Несколько десятилетий назад было обнаружено, что при мутации *ob*-гена белой ЖТ, кодирующего мРНК 4,5 kb с одной открытой рамкой считывания, которая экспрессирует высококонсервативный 167-аминокислотный пептид с похожим на цитокины четырехспиральным мотивом [8], наблюдается увеличение массы тела. Несмотря на то, что лептин вырабатывается преимущественно в ЖТ, его экспрессия обнаружена также в плаценте, яичниках, миоцитах, эпителии молочной железы, кишечника, мозга и лимфоидной ткани. Данный цитокин взаимодействует с рецепторами (ObRs), также широко представленными как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе [9]. Известно о существовании по крайней мере шести изоформ этого рецептора (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, и ObRf), но только длинная его изоформа (Ob-Rb) содержит внутриклеточный домен, отвечающий за активацию Janus киназы (JAK), а также трансдукторов и активаторов транскрипционных (STAT) белков классического сигнального пути. Считается, что короткие изоформы (ObRa и ObRc) играют важную роль в транспортировке лептина через гематоэнцефалический барьер, а все эффекты лептина в основном реализуются через длинную изоформу его рецептора, повсеместно экспрессированную в центральной нервной системе. Главным циркулирующим лептин-связывающим белком, который может угнетать транспорт лептина посредством ингибирования поверхности связывания и эндоцитоза лептина, считается Ob-Re изоформа, являющаяся внеклеточной расщепляемой частью длинной изоформы ObRb, лишенная трансмембранного и внутриклеточного домена [10].

Помимо контроля аппетита, лептин играет важную роль в регуляции метаболизма, увеличивая энергозатраты, ингибируя высвобождение инсулина и мобилизуя жирные кислоты [11, 12, 13]. Кроме того, лептин отвечает за рост, стресс, иммунную [14] и сердечно-сосудистую функцию, ангиогенез, а также созревание фолликула во время репродуктивного цикла [15].

Принимая во внимание плейотропные эффекты лептина, немаловажно знать регуляцию его синтеза и секреции. Известно, что концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с ИМТ у людей и животных: уровни лептина снижаются при голодании и увеличиваются при последующем приеме пищи [16], напоминая высвобождение инсулина островками поджелудочной железы. Секреция лептина носит пульсообразный характер и соответствует циркадным ритмам, снижаясь во сне и повышаясь между полуночью и ранним утром. Характер секреции лептина схож у тучных и стройных людей, но при ожирении наблюдаются более высокие амплитуды импульсов и в целом большие концентрации лептина, чем у стройных лиц из-за большего количества жира в их организме. Кроме того, при одинаковых возрасте и ИМТ, у женщин концентрация лептина выше, чем у мужчин, что позволяет предположить, что гендерные различия в концентрации лептина, вероятно, также связаны с различиями половых гормонов, например, эстрогена и тесто-

стерона, а также массой жира и / или его распространением [17].

Инсулин и сывороточный гомеостаз лептина

Предполагается, что инсулин стимулирует высвобождение лептина. Исследования Mueller и соавторов продемонстрировали, что инсулин-стимулирующее действие на секрецию лептина, вероятно, в большей степени связано с количеством глюкозы, поглощаемой адипоцитами, нежели с концентрацией инсулина. Секреция лептина ингибировалась 2-дезоксид-Д-глюкозой (2-DG) и была изменена при высоких концентрациях глюкозы. Два ингибитора транспорта глюкозы, флоретин и цитохалазин-В, и два ингибитора гликолиза, йодацетат и фторид натрия, также ингибировали секрецию лептина. Кроме того, они обнаружили, что метформин и ванадий, противодиабетические препараты, увеличивающие поглощение глюкозы периферическими тканями, повышают поглощение глюкозы и ингибируют секрецию лептина культивируемыми адипоцитами. Ингибирование секреции лептина метформином связано с переключением метаболизма глюкозы на лактат [18], на основании чего было высказано предположение, что транспорт и метаболизм глюкозы играет важную роль в регуляции экспрессии и секреции лептина.

Также существует мнение о том, что секреция лептина у людей взаимосвязана с метаболизмом глюкозы, а снижение его секреции, наблюдаемое при голодании, может быть опосредовано падением уровня глюкозы. Кроме того, подавляющий эффект длительной гипогликемии на вызванную гиперинсулинемией секрецию лептина может быть вызван реакцией на гипогликемию, а не самой гипогликемией. Так, Wellhoener и соавт. продемонстрировали меньшее повышение уровней лептина в сыворотке крови при гипогликемических состояниях, чем при эугликемических, несмотря на одинаковые скорости инфузии инсулина [19].

Для выяснения наличия взаимосвязи между постпрандиальным повышением концентрации инсулина и лептина были проведены многочисленные исследования, которые, однако, не дали однозначного ответа относительно влияния инсулина на лептин. Так, несколькими исследователями было показано, что прием пищи не влиял на уровни лептина в плазме, на основании чего был сделан вывод о том, что в краткосрочной перспективе инсулин не увеличивает секрецию лептина у людей. Некоторые исследователи сообщают об аналогичных результатах [20]. Кроме того, существуют данные о том, что прием пищи или гипергликемический клэмп у человека после ночного голодания увеличивает уровни инсулина в плазме, но не изменяет уровни лептина [21].

С другой стороны, по данным Otukonyong et al., употребление продуктов с высоким содержанием жира вызывало повышение инсулина в течение 200 минут после приема пищи. [22], а Carlson et al. показали, что повышение уровня лептина после приема пищи соответствует уровням инсулина через 15 и 30 минут [23]. Использо-

вание диеты с повышенным содержанием углеводов и сниженным содержанием жира, сокращение калорий с 37 до 10% от общего количества в течение 7 недель не изменяет уровни лептина в плазме у людей, что свидетельствует о том, что инсулин не влияет на лептин сыворотки в физиологических условиях. Однако, по данным литературы, длительное голодание (40-72 ч) снижает уровни лептина в сыворотке у тучных людей [24]. Кроме того, гипергликемический клэмп увеличивает уровень лептина при выполнении после 36-часового голодания, что приводит к 7-кратному увеличению уровней инсулина. Но этот же клэмп не изменяет уровни лептина в сыворотке крови при проведении его после 12-часового голодания, несмотря на 5-кратное увеличение уровней инсулина. Учитывая, что исходная гликемия и индуцированная гипергликемия были одинаковыми независимо от предыдущего голодания, эти данные говорят о том, что значительное увеличение уровней инсулина вызывает увеличение уровней лептина в сыворотке [25].

Использование гиперинсулинемического клэмпа подтвердило стимулирующее воздействие инсулина на уровни лептина у людей: так, при инфузии инсулина, равной 6 пмоль кг⁻¹ мин⁻¹ в течение минимум 6 ч у здоровых людей гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает концентрацию лептина в плазме [26, 27]. Предполагается, что эффект инсулина на уровни лептина зависит как от концентрации инсулина, так и от времени воздействия, поскольку инфузия инсулина 7 пмоль кг⁻¹ мин⁻¹ в течение 5 ч, а также 3 пмоль кг⁻¹ мин⁻¹ за 9 ч не влияет на концентрацию лептина [28]. При этом у лиц с диабетом 2 типа гиперинсулинемико-эугликемический клэмп не изменяет уровни лептина в сыворотке. Доза инсулина или время инфузии, вызывающие изменения уровня лептина, могут различаться в зависимости от состояния здоровья и / или времени голодания, при этом у женщин с ожирением гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает уровень лептина в сыворотке на 25% при проведении через 6 дней голодания, но не после голодания в течение ночи [25].

Данное мнение основано на информации о том, что дети с диабетом типа 1 и пациенты с инсулиномой имеют соответственно низкий и высокий уровни лептина в плазме, а терапия инсулином увеличивает уровни лептина в течение 24 ч, и они достигают уровней лиц без диабета на 3-5 день, в то время как удаление опухоли снижает уровни лептина плазмы до нормального уровня [7]. Однако у здоровых людей введение одной подкожной дозы инсулина (0,03 или 0,06 IU кг⁻¹) с или без временного повышения гликемии не увеличивает уровни лептина в сыворотке [21].

Влияние инсулина на уровень мРНК лептина в белой жировой ткани

Адиipoциты 3T3-L1 довольно часто используются для изучения регуляции инсулина, метаболизма жирных кислот и адипогенеза. Однако мРНК лептина обнаруживается в зрелых 3T3-442A адипоцитах, но не в ранних клетках, кроме того, уровни мРНК лептина нормализо-

вались после трансплантации преадипоцитов 3T3-F442A мышам, что может говорить о том, что экспрессия мРНК лептина зависит от линий клеточной культуры, степени зрелости клеток, а также от некоторых важных факторов, которые могут отсутствовать *ex vivo*. При использовании стандартного протокола изобутилметилксантин / дексаметазон / инсулин (Ibmx / Dex / Ins), фибробласты 3T3-L1 дифференцируются в зрелые адипоциты, однако экспрессия лептина при этом ограничена [29]. Zeigerer et al. с соавторами модифицировали стандартный протокол с целью определения молекулярных механизмов, лежащих в основе секреции лептина адипоцитами: в стандартный коктейль дифференцировки был добавлен гамма-агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), что привело к повышению уровней мРНК лептина в 5 раз. Интересно, что при этом стимуляция инсулином в течение 15 минут вызывала двукратное увеличение секреции лептина без синтеза нового белка, и увеличение секреции лептина не было связано с изменениями метаболизма глюкозы. Влияние инсулина на экзоцитоз лептина блокировалось брэфелдином А, но не ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) вортманнином или ингибитором синтеза белка циклогексимидом, что свидетельствует о том, что лептин направляется в регуляторный секреторный компартмент в адипоцитах 3T3-L1 [30].

Clapham J.C. с соавторами показали, что употребление смешанной пищи стройными женщинами и с ожирением после ночного голодания увеличивает инсулин плазмы через 1 час, но не изменяет мРНК лептина в подкожной белой ЖТ [31]. Однако, у лиц с инсулиномой наблюдалось трехкратное увеличение уровней мРНК лептина по сравнению с абдоминальной подкожной белой ЖТ, а у пациентов с избыточной массой тела гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает уровни мРНК лептина в абдоминальной подкожной белой ЖТ [21], и этот эффект, по-видимому, зависит от уровней инсулина.

В опытах на крысах было продемонстрировано, что введение человеческого инсулина голодающим грызунам или с диабетом, индуцированным стрептозотоцином, восстанавливает мРНК лептина в белой ЖТ. При этом введение ультраинтенового инсулина (5 МЕ) в течение 2 дней не оказывало влияния на экспрессию лептина в эпидидимальной ЖТ у крыс, а введение инсулина (2 МЕ) в течение 2 дней вызывает заметное увеличение (88%) экспрессии лептина в паховой белой ЖТ у грызунов. Следует обратить внимание, что инсулин стимулирует мРНК лептина в эпидидимальной и паховой белой ЖТ крыс, но не в подкожной белой ЖТ [7]. Экспрессия лептина снижается в эпидидимальной и паховой белой ЖТ у голодных крыс, что указывает на то, что инсулин может регулировать этот адипокин в физиологических условиях.

Использование низкой концентрации инсулина (0,1 нМ) увеличивает экспрессию лептина в адипоцитах 3T3-F442A в 3 раза в течение 24 ч, тогда как максимальное увеличение в 5-10 раз достигается при применении 3 нМ инсулина за этот же период времени, на основании чего было высказано предположение, что эффект инсулина

зависит от дозы и имеет оценочную полумаксимальную эффективную концентрацию (EC50) 0,3-1 нМ. Кроме того, лишение инсулина адипоцитов, дифференцируемых в течение 24 ч, снижает уровни мРНК лептина [31]. А Moreno-Aliaga и др. на 3T3-L1 адипоцитах показали, что мРНК лептина увеличивалась после 48 ч обработки инсулином и ингибировалась 2-DG, конкурентным ингибитором транспорта и фосфорилирования глюкозы, на основании чего было сделано предположение о том, что стимулируемый инсулином метаболизм глюкозы, а не инсулин сам по себе, обуславливает стимулирующее действие инсулина на мРНК лептина. [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что инсулин стимулирует мРНК лептина в белой ЖТ у людей в супрафизиологических условиях и в физиологических условиях у грызунов [33]. Более того, исследования на адипоцитах показывают, что этот стимулирующий эффект зависит от уровней инсулина, времени воздействия и уровня гликемии.

С помощью ингибиторов промежуточного инсулинового сигналинга были выяснены клеточные механизмы, участвующие в регуляции синтеза мРНК лептина в белой ЖТ: связывание с инсулином активирует β -субъединицу рецептора инсулина, тирозинкиназу, которая фосфорилирует белки субстрата рецептора инсулина (IRS). Два основных субстрата IRS-1 и IRS-2 связаны с активацией фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и последующей генерацией фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), что приводит к активации Akt через 3-фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу-1 (PDK1) и комплекса рапамицина (mTORC) 2. Akt фосфорилирует комплекс туберозного склерозного белка 2 (TSC-2), индуцируя деградацию комплекса супрессоров опухолей, который состоит из TSC-2 и TSC-1, который активирует комплекс mTORC1 [34, 35]. Кроме того, Akt также непосредственно фосфорилирует фосфодиэстеразу III (PDE3) B, которая усиливает его способность к гидролизу цАМФ, тем самым блокируя активацию PKA. При отсутствии глюкозы стимулирующий эффект инсулина на продукцию мРНК лептина в 3T3-L1 адипоцитах, оцениваемый с помощью количественной обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (qRT-PCR), не влияет при добавлении в среду ингибитора PI3K или ингибитора Akt или ингибитора PDE3B [36]. Но в присутствии глюкозы (5 мМ) ингибиторы PI3K и mTOR блокируют эффект инсулина (100 нМ в течение 3 ч) на экспрессию лептина в 3T3L-1 адипоцитах, оцененную по активности люциферазы [37]. Эти данные свидетельствуют о том, что в сытом состоянии PI3K и mTOR могут играть важную роль в продукции лептина белой ЖТ. Кроме того, недавно было показано, что у mTOR-дефицитных мышей, получающих пищу с высоким содержанием жиров, наблюдалось снижение экспрессии мРНК лептина в бурой жировой ткани, что свидетельствует о том, сигнальные интермедиаты инсулина способствуют регуляции экспрессии лептина [38].

При совместной инкубации инсулина (20 нМ в течение 24 ч) и изопrenalина (200-400 нМ), β -адренергического агониста, подавляющего экспрессию мРНК лептина в эпидидимальных адипоцитах в присут-

ствии глюкозы (25 мМ), экспрессия лептина восстанавливается. А совместная инкубация ингибитора PI3K с инсулином блокирует восстановление экспрессии лептина и ингибитора PDE3B, совместно инкубированного с инсулином, увеличивает ингибирующее действие изопrenalина на экспрессию лептина и полностью блокирует эффекты инсулина. Противоположные влияния изопrenalина и инсулина могут быть обусловлены его эффектами, регулирующими внутриклеточные уровни; поскольку, подобно изопrenalину, аналоги цАМФ подавляют секрецию и экспрессию лептина, тогда как инсулин блокирует ингибирующее действие аналога цАМФ, гидролизующего PDE3B [7]. Эти данные демонстрируют, что цАМФ также регулирует экспрессию лептина, вероятно, благодаря перекрестам между инсулиновыми и адренергическими путями.

Характерные для мышей и людей проксимальные промоторные элементы гена лептина содержат классический TATA-бокс и сайты связывания для следующих факторов транскрипции: стерол-регуляторный связывающий белок 1 (SREBP1); CCAAT-связывающий белок- α (C/EBP- α) и белок специфичности 1 (Sp1) [39]. В клетках 3T3-L1 и первичных адипоцитах крыс, трансфицированных плазмидами, содержащими люциферазу в качестве репортерного гена, и различными участками лептинового промотора, был обнаружен элемент между положениями -135 и -95 пар оснований выше сайта старта транскрипции, который опосредовал транскрипцию в ответ на инсулин-стимулированный метаболизм глюкозы в адипоцитах [40]. Трофобластические клетки JEG-3 (клеточная линия хориокарциномы человека), трансфицированные плазмидами, также содержащие люциферазу в качестве репортерного гена, и последовательности разной длины, соответствующие области промотора лептина у людей, обрабатывали 100 нМ инсулином в течение 48 ч. При этом было зафиксировано значительное увеличение активности люциферазы в области промотора лептина между положениями -1951 и -1546 пар оснований перед началом инициации транскрипции, показывая, что этот регион необходим для достижения эффектов, опосредованных инсулином [41].

Кроме того, показано, что SREBP1, C / EBP- α и Sp1 также участвуют в эффектах инсулина на экспрессию лептина. Промоторы как лептина, так и синтетазы жирных кислот трансативируются адипоцитом, определяющим дифференцировку, зависимым от фактора 1 / стерол-регуляторным элементом, связывающим белок 1 (ADD1 / SREBP1). Мутация в основном домене DD1 / SREBP1, которая позволяет связывать E-бокс, но разрушает связывание регуляторного элемента 1 стерола, предотвращает трансаактивацию гена лептина, но не влияет на увеличенную промоторной функции синтетазы жирных кислот. Повышение уровня ADD1/SREBP1, лептина и синтетазы жирных кислот имитируется воздействием на культивируемые адипоциты инсулином [7]. Таким образом, можно предположить, что инсулин может регулировать промоторную область лептина путем повышения ADD1/SREBP1.

Существует мнение, что Акт может усилить активность SREBP несколькими способами:

- 1). Акт фосфорилирует предшественник SREBP для повышения его транспорта,
- 2). Акт способствует транспорту SREBP из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи,
- 3). Акт действует через mTORC1, чтобы стимулировать активность SREBP-1с,
- 4) Акт инактивирует GSK3, киназу, которая способствует протеасомной деградации SREBP [7].

Кроме того, инсулин индуцирует мРНК лептина и С / ЕВР- α белка в преадипоцитах, недостаток инсулина снижает экспрессию мРНК лептина и белка С / ЕВР- α , а повторное добавление инсулина восстанавливает лептин и С / ЕВР- α через 6 часов [42]. Приведенные данные говорят о том, что экспрессия лептина положительно коррелирует с экспрессией С/ЕВР- α , которая необходима для поддержания экспрессии лептина после депривации инсулина. Интересно, что инкубация первичных адипоцитов крысы с WP631, специфическим ингибитором специфичности белка Sp1, ингибирует стимулированную глюкозой и инсулином, но не базальную секрецию лептина [43]. Эти данные свидетельствуют о ключевой роли Sp1 в транскрипционной активации промотора гена лептина с помощью инсулин-опосредованного метаболизма глюкозы, инсулин усиливает синтез зарождающегося Sp1 на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и способствует его последовательному ацилированию и фосфорилированию GlcN. Две эти ковалентные модификации являются взаимоисключающими и приводят к увеличению транскрипционного потенциала Sp1, а сверхэкспрессия O-GlcNAc-трансферазы увеличивает мРНК лептина в белой ЖТ примерно на 70% [44].

Влияние инсулина на секрецию лептина белой жировой тканью

Лептин был идентифицирован методом иммуноцитохимии в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи в многочисленных небольших пузырьках вдоль плазматической мембраны. Исследования *in vitro* показали, что изолированные адипоциты в базальных условиях непрерывно высвобождают лептин вдоль шероховатого эндоцитарного ретикулума без изменения их внутриклеточного содержимого, кроме того, для усиления высвобождения лептина требуется увеличение его синтеза *de novo* [45]. Инсулин, помимо модуляции синтеза лептина на уровне транскрипции, также участвует в контроле высвобождения этого адипокина из мест синтеза, поскольку удаление инсулина в течение 24 или 48 часов значительно снижает высвобождение лептина в адипоцитах 3T3-F442 А, тогда как повторное добавление инсулина (24 часа) увеличивает выделение лептина [46].

Многими исследователями показано, что инсулин увеличивает высвобождение лептина человека (подкожными абдоминальными и адипоцитами молочной железы), эпидидимальными адипоцитами крыс и 3T3-F442А адипоцитами [47, 7]. Кроме того, с помощью 3T3-L1 адипоцитов было продемонстрировано, что инсулин уве-

личивает высвобождение адипина и адипонектина [48]. При этом подчеркивается, что эффект инсулина сильно зависит от происхождения белой ЖТ, применение инсулина (от 1 до 100 нМ в течение по меньшей мере 2 ч) линейно стимулирует высвобождение лептина в эпидидимальных адипоцитах крыс [49], тогда как в подкожной абдоминальной белой ЖТ человека этот гормон (100 нМ) индуцирует двукратное увеличение уровней лептина в среднем лишь через 96 ч [50]. Остается не изученным влияние различных концентраций инсулина на адипокиновый и провоспалительный профили адипоцитов различной локализации. Особенный интерес представляют эпикардальные и периваскулярные адипоциты, так как именно с ними связывают усиление патологических профибротических процессов в эпикарде. Ранее нами были получены данные, демонстрирующие, что в адипоцитах эпикардальной ЖТ больных с ИБС выявлена более высокая концентрация и экспрессия лептина, его растворимого рецептора, а так же провоспалительных цитокинов по сравнению с адипоцитами подкожной ЖТ [51]. Установлено, что толщина эпикардальной жировой ткани положительно коррелирует с распространенностью кардиофиброза. Кроме того, увеличение толщины эпикардальной ЖТ связано с развитием кардиофиброза через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда и выше у пациентов с висцеральным ожирением [52].

Помимо данных о том, что инсулин стимулирует высвобождение лептина, синтезированного *de novo* [53], существуют данные о том, что инсулин также стимулирует высвобождение лептина из предварительно сформированных пулов. В подкожной ЖТ лиц с ожирением инсулин (7 нМ в течение 48 ч) не изменяет содержание лептина, но усиливает его высвобождение [54]. Аналогичные результаты были также показаны на крысах, получавших инсулин 6 нМ в течение 2 ч [55]. Быстрое воздействие инсулина подчеркивает важность предварительно сформированного запаса лептина, поскольку эпидидимальные или 3T3-L1 адипоциты, инкубированные с инсулином (приблизительно 170 нМ), приводят к увеличению секреции лептина уже через 15 мин, не влияя на уровень мРНК лептина, что указывает на быстрый механизм секреции. Кроме того, в присутствии инсулина исчезновение лептина из белой ЖТ через 30-60 мин (-23%) сопровождается его появлением в инкубационной среде (+ 22%) [56].

Заключение

Лептин контролирует употребление пищи и способствует расходованию энергии, улучшает периферическую (печеночную и скелетную мускулатуру) чувствительность к инсулину и модулирует функцию β -клеток поджелудочной железы [50]. Устойчивость к лептину связана с уменьшением опосредуемой лептином передачи сигналов JAK-STAT и индукцией супрессора передачи сигналов цитокинов-3 (SOCS-3). Некоторые проблемы, связанные с молекулярными и клеточными механизмами, лежащими в основе функционирования системы инсулин-лептин, могут быть приняты во внимание в качестве

потенциально полезных при разработке новых фармакологических подходов. Необходимо дальнейшее изучение влияния инсулина на данный адипокин, с учетом возможного влияния метаболизма глюкозы, чтобы полностью выяснить молекулярные механизмы биосинтеза, секреции и передачи сигналов и их потенциальную терапевтическую ценность. ■

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Белик Екатерина Владимировна – м.н.с. Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., Паличева Елена Ивановна – к.м.н., ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово. Автор, ответственный за переписку: Белик Екатерина Владимировна, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; e-mail: sionina.ev@mail.ru

Литература:

- Li Y., Ding L., Hassan W., Abdelkader D., Shang J. Adipokines and hepatic insulin resistance. *J. Diabetes Res.* 2013; 170532. doi:10.1155/2013/170532
- Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.* 2008; 14: 741–751. doi:10.2119/2008-00058.Rabe.
- Белик Е.В., Груздева О.В., Каретникова В.Н. и др. Лептин-растворимый рецептор и провоспалительные факторы при инфаркте миокарда. *Клиническая медицина.* 2015. Т. 93. № 5. С. 56–61.
- Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018. Т. 7. № 1. С. 21–28. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-2
- Wahlen K., Sjolín E., Lofgren P. Role of fat cell size for plasma leptin in a large population based sample. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119: 291–4. doi:10.1055/s-0031-1273738
- Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem. J.* 2006; 393: 7–20. doi:10.1042/bj20051578
- Yadav A., Kataria M.A., Saini V. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 417: 80–84. doi:10.1016/j.cca.2012.12.007
- Marques-Oliveira G.H., Silva T.M., Lima W.G., Chaves V.E. Insulin as a hormone regulator of the synthesis and release of leptin by white adipose tissue. *Peptides.* 2018; 106: 49–58. doi:10.1016/j.peptides.2018.06.007
- Perez-Suarez I., Ponce-Gonzalez J.G., de La Calle-Herrero J., et al. Severe energy deficit up-regulates leptin receptors, leptin signaling and PTP1B in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2017; 1235: 1276–1287. doi:10.1152/jappphysiol.00454.2017
- Aronis K.N., Diakopoulos K.N., Fiorenza C.G., Chamberland J.P., Mantzoros C.S. Leptin administered in physiological or pharmacological doses does not regulate circulating angiogenesis factors in humans. *Diabetologia.* 2011; 54: 2358–2367. doi:10.1007/s00125-011-2201-x
- Deck C.A., Honeycutt J.L., Cheung E., Reynolds H.M., Borski R.J. Assessing the functional role of leptin in energy homeostasis and the stress response in vertebrates. *Front. Endocrinol.* 2017; 8: 63. doi:10.3389/fendo.2017.00063
- Chaves V.E., Frasson D., Kawashita N.H. Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes. *Biochimie.* 2011; 93 (10): 1631–1640. doi:10.1016/j.biochi.2011.05.018
- Niswender K.D., Magnuson M.A. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (10): 2753–2756. doi:10.1172/jci33528
- Reis B.S., Lee K., Fanok M.H., et al. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation. *J. Immunol.* 2015; 194 (11):5253–5260. doi:10.4049/jimmunol.1402996
- Messenger S.A., Moreau J.M., Ciriello J. Intermittent hypoxia and systemic leptin administration induces pSTAT3 and Fos/Fra-1 in the carotid body. *Brain Res.* 2012; 1446: 56–70. doi:10.1016/j.brainres.2012.01.074
- Ramos-Lobo A.M., Donato J. The role of leptin in health and disease. *Temperature.* 2017; 4 (3): 258–291. doi:10.1080/23328940.2017.1327003
- Friedman J. The long road to leptin. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (12): 4727–4734. doi:10.1172/jci91578
- Mueller W.M., Stanhope K.L., Gregoire F., Evans J.L., Havel P.J. Effects of metformin and vanadium on leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Obes Res.* 2000; 8: 530–9. doi:10.1038/oby.2000.66
- Wellhoener P., Fruehwald-Schultes B., Kern W., et al. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1267–71. doi:10.1210/jcem.85.3.6483
- Guerci B., Hadjadj S., Quilliot D., Ziegler O., Drouin P. No acute response of leptin to an oral fat load in obese patients and during circadian rhythm in healthy controls. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143: 649–55. doi:10.1530/eje.0.1430649
- Faraj M., Havel P.J., Phelis S., Blank D., Sniderman A., Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1594–1602. doi:10.1210/jc.2002-021309
- Otukonyong E.E., Dube M.G., Torto R., Kalra P., Kalra S. High-fat diet-induced ultradian leptin and insulin

- hypersecretion are absent in obesity-resistant rats. *Obes Res.* 2005; 13: 991-9. doi:10.1038/oby.2005.116
23. Carlson J.J., Turpin A.A., Wiebke G., Hunt S., Adam T. Pre- and post-prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutr Metab (Lond)*. 2009; 6: 32. doi:10.1186/1743-7075-6-32
24. Laferrere B., Caixas A., Fried S.K., Bashore C., Kim J., Pi-Sunyer F.X. A pulse of insulin and dexamethasone stimulates serum leptin in fasting human subjects. *Eur J. Endocrinol.* 2002; 146 (6): 839–845. doi:10.1530/eje.0.1460839
25. Stefan N., Fritsche A., Haring H., Stumvoll M. Acute stimulation of leptin concentrations in humans during hyperglycemic hyperinsulinemia. Influence of free fatty acids and fasting. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25 (1): 138–142. doi:10.1038/sj.ijo.0801527
26. Katz L.E., Abraham M., Johansen L., Jawad A.F. Leptin levels decline steadily during prolonged fasting in lean children. *J. Pediatr.* 2006; 149 (6): 798–802. doi:10.1016/j.jpeds.2006.08.029
27. Askari H., Liu J., Dagogo-Jack S. Hormonal regulation of human leptin in vivo: effects of hydrocortisone and insulin. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (10): 1254–1259. doi:10.1038/sj.ijo.0801379
28. Fruehwald-Schultes B., Oltmanns K.M., Kern W., Born J., Fehm H.L., Peters A. The effect of experimentally induced insulin resistance on the leptin response to hyperinsulinaemia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26 (4): 510–516. doi:10.1038/sj.ijo.0801942
29. Norman D., Isidori A.M., Frajese V., et al. ACTH and alpha-MSH inhibit leptin expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes: Model for a central-peripheral melanocortin-leptin pathway. *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 200: 99-109. doi:10.1016/s0303-7207(02)00410-0
30. Zeigerer A., Rodeheffer M.S., McGraw T.E., Friedman J.M. Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism. *Exp Cell Res.* 2008; 314: 2249-56. doi:10.1016/j.yexcr.2008.04.003
31. Clapham J.C., Smith S.A., Moore G.B., et al. Plasma leptin concentrations and OB gene expression in subcutaneous adipose tissue are not regulated acutely by physiological hyperinsulinaemia in lean and obese humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21 (3): 179–183. doi:10.1038/sj.ijo.0800384
32. Moreno-Aliaga M.J., Stanhope K.L., Havel P.J. Transcriptional regulation of the leptin promoter by insulin-stimulated glucose metabolism in 3t3-l1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 283: 544-8. doi: 10.1006/bbrc.2001.4822
33. Faraj M., Beaugregard G., Loizon E., et al. Insulin regulation of gene expression and concentrations of white adipose tissue-derived proteins in vivo in healthy men: relation to adiponutrin. *J. Endocrinol.* 2006; 191 (2): 427–435. doi:10.1677/joe.1.06659
34. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6 (1): a009191. doi:10.1101/cshperspect.a009191
35. Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell.* 2017; 169 (3): 381–405. doi:10.1016/j.cell.2017.04.001
36. Tsubai T., Noda Y., Ito K., et al. Insulin elevates leptin secretion and mRNA levels via cyclic AMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose. *Heliyon.* 2016; 2 (11): e00194. doi:10.1016/j.heliyon.2016.e00194
37. Lee M.J., Yang R.Z., Gong D.W., Fried S.K. Feeding and insulin increase leptin translation. Importance of the leptin mRNA untranslated regions. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (1): 72–80. doi:10.1074/jbc.m609518200
38. Xiong Y., Xu Z., Wang Y., Kuang S., Shan T. Adipocyte-specific DKO of Lkb1 and mTOR protects mice against HFD-induced obesity, but results in insulin resistance. *J. Lipid Res.* 2018; 59 (6): 974–981. doi:10.1194/jlr.m081463
39. Cong L., Chen K., Li J, et al. Regulation of adiponectin and leptin secretion and expression by insulin through a PI3K-PDE3B dependent mechanism in rat primary adipocytes. *Biochem. J.* 2007; 403 (3): 519–525. doi:10.1042/bj20061478
40. Moreno-Aliaga M.J., Swarbrick M.M., Lorente-Cebrian S., Stanhope K.L., Havel P.J., Martinez J.A. Sp1-mediated transcription is involved in the induction of leptin by insulin-stimulated glucose metabolism. *J. Mol. Endocrinol.* 2007; 38 (5): 537–546. doi:10.1677/jme-06-0034
41. Perez-Perez A., Maymo J., Gambino Y., et al. Insulin enhances leptin expression in human trophoblastic cells. *Biol. Reprod.* 2013; 89 (1): 20. doi:10.1095/biolreprod.113.109348
42. Krycer J.R., Sharpe L.J., Luu W., Brown A.J. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21 (5): 268–276. doi:10.1016/j.tem.2010.01.001
43. McClain D.A., Lubas W.A., Cooksey R.C., et al. Altered glycan-dependent signaling induces insulin resistance and hyperleptinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99 (16): 10695–10699. doi:10.1073/pnas.152346899
44. Cammisotto P.G., Bukowiecki L.J., Deshaies Y., Bendayan M. Leptin biosynthetic pathway in white adipocytes. *Biochem. Cell. Biol.* 2006; 84 (2): 207–214. doi:10.1139/o06-032
45. Lee M.J., Wang Y., Ricci M.R., Sullivan S., Russell C.D., Fried S.K. Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage, and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 292 (3): E858–864. doi:10.1152/ajpendo.00439.2006
46. Roh C., Thoidis G., Farmer S.R., Kandror K.V. Identification and characterization of leptin-containing intracellular compartment in rat adipose cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279 (4): E893–899. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.4.e893
47. Cammisotto P.G., Bukowiecki L.J. Mechanisms of

- leptin secretion from white adipocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol* 2002; 283 (1): 244–250. doi:10.1152/ajpcell.00033.2002
48. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V., et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes*. 1996; 45 (5): 699–701. doi:10.2337/diabetes.45.5.699
49. Lee M.J., Fried S.K. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue. *J. Lipid Res.* 2006; 47 (9): 1984–1993. doi:10.1194/jlr.m600065-jlr200
50. Russell C.D., Ricci M.R., Brodin R.E., Magill E., Fried S.K. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280 (3): E399–404. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.3.e399
51. Wang Y., Ali Y., Lim C.Y., Hong W., Pang Z. P., Han W. Insulin-stimulated leptin secretion requires calcium and PI3K/Akt activation. *Biochem. J.* 2014; 458 (3): 491–498. doi:10.1042/bj20131176
52. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017. Т. 163. № (5). С. 560–563.
53. Gruzdeva O. V., Uchasova E. G., Dyleva Y. A., et al. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinase indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology.* 2018; 17: 40. doi:10.1186/s12933-018-0679-y
54. Zeigerer A., Rodeheffer M.S., McGraw T.E., Friedman J.M. Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism. *Exp. Cell Res.* 2008; 314 (11-12): 2249–2256. doi:10.1016/j.yexcr.2008.04.003
55. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D., et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature.* 2002; 415 (6869): 339–343. doi:10.1038/415339a
56. Lago F., Dieguez C., Gómez-Reino J., Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007; 3: 716–724. doi:10.1038/ncprheum0674