

ЛЕПТИН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

А. Пашенцева, кандидат медицинских наук,
А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор,
О. Косарева, кандидат медицинских наук
 Самарский государственный медицинский университет
E-mail: a-pashentseva@yandex.ru

Представлены наиболее важные биологические эффекты лептина. Показаны его роль в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета типа 2, влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эндокринология, лептин, инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

Жировая ткань является основным источником энергии и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза организма. Риск развития заболеваний, сопровождающих ожирение, зависит не только от выраженности ожирения, но и от распределения жировых депо в организме. При одинаковой степени ожирения вероятность развития сопутствующих заболеваний больше при центральном типе ожирения (андроидном, туловищном, висцеральном, или ожирении верхней части тела), чем при глутеофеморальном (гиноидном, нижнем) [1].

На современном этапе развития медицины внимание ученых многих стран приковано к гормоноподобным веществам — адипокинам (адипоцитокينات, *adipose derived hormones*). Именно они могут быть недостающими звеньями в цепи патогенеза нарушений углеводного и липидного обмена, которые, в свою очередь, приводят к развитию наиболее актуальных проблем современной медицины (кардиоваскулярные заболевания, инсулинорезистентность — ИР, ожирение).

В середине прошлого века ученые стали задаваться вопросом, не является ли сама жировая ткань источником веществ, способных регулировать метаболические процессы в организме. В 1989 г. J. Hirsch и соавт. пытались выяснить, подчиняется жировая ткань только внешней гормональной регуляции или все же способна сама продуцировать вещества, действующие подобно гормонам [2].

Представление о жировой ткани как об энергетическом депо быстро и безвозвратно изменилось, когда был открыт лептин — к настоящему времени наиболее изученный адипокин. За последние 20 лет доказано, что жировая ткань — сложный, метаболически высокоактивный эндокринный орган, которому присущи аутокринные и паракринные свойства. Жировая ткань не только реагирует на афферентные сигналы других эндокринных органов и центральной нервной системы, но и сама секретирует и выделяет вещества, выполняющие важные эндокринные, а также ауто- и паракринные функции. Жировая ткань является основной зоной метаболизма половых и стероидных гормонов, что также свидетельствует об ее эндокринной функции.

Лептин (от греч. *leptos* — тонкий, худой) — так называемый гормон голода, был обнаружен группой ученых под руковод-

ством J. Friedman в лаборатории Рокфеллеровского университета [3]. Структура лептина представляет собой белковый комплекс из 4 спиралей молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 167 аминокислот, включая сигнальный пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка.

Продукция лептина практически полностью осуществляется адипоцитами и напрямую зависит от массы жировой ткани. Установлено, что в подкожной жировой ткани лептина секретируется и выделяется примерно в 2,5 раза больше, чем в висцеральной [4].

M. Saad соавт. (1998) установили, что содержание лептина в плазме крови значительно колеблется в течение суток, причем пик его содержания чаще всего приходится на период от 22.00 до 3.00 ч [5]. У худых людей частота изменения секреции лептина больше, чем у лиц с избыточной массой тела (ИМТ). У женщин содержание лептина в сыворотке крови на 40% больше, чем у мужчин. Это объясняется тем, что тестостерон подавляет секрецию лептина значительно, чем эстрогены. Вследствие этого у мужчин более выражена резистентность к липостатическому действию лептина. Аналогичные различия в содержании лептина в сыворотке крови отмечаются не только у взрослых, но и у плодов и новорожденных. Лептин определяется в сыворотке крови плода, начиная с 18-й недели беременности, а после 34-й недели его уровень значительно возрастает. У плодов женского пола уровень лептина в сыворотке крови значительно выше.

Лептин циркулирует в крови, связываясь с белками, и транспортируется в головной мозг, где воздействует на нейромедиаторы. Он подавляет высвобождение нейропептида Y, вызывающего чувство голода, и повышает секрецию анорексигенных нейропептидов — α -меланоцитстимулирующего гормона, который действует на рецепторы меланокортина-4 и кортикотропин-релизинг-гормона [6]. Исследования на животных демонстрируют роль лептина в снижении массы тела (МТ). При введении лептина перитонеально мышам с ожирением отмечалось уменьшение МТ в среднем на 40% [7]. Исследования T. Stephens и соавт. (1995) показали, что введение лептина мышам с ожирением существенно снижало у них секрецию и выделение нейропептида Y в гипоталамусе, подавляя аппетит [8]. I. Cusin и соавт. (1996) обнаружили, что болюсное введение лептина в желудочки головного мозга крыс приводило к снижению уровня нейропептида Y в аркуатном ядре гипоталамуса и уменьшению МТ [9]. Кроме того, воздействуя на вкусовые рецепторы, лептин регулирует аппетит, приводя к изменению пищевого поведения [10].

Основная часть метаболических эффектов лептина реализуется централизованно. При восстановлении функции рецепторов лептина в головном мозге мышей с полным отсутствием рецепторов на периферии метаболические функции лептина нормализуются [11], что свидетельствует о ведущей роли центрального воздействия лептина. Однако существуют и его четкие периферические эффекты: взаимодействие с иммунными клетками; проангиогенное действие; непосредственное участие в начальном росте опухолей [12].

Хотя долгое время лептин рассматривался как гормон «антиожирения», на самом деле он служит идущим от адипоцитов к гипоталамусу сигналом, сообщаящим о достаточности в организме энергетических запасов. Уровень лептина быстро сокращается при ограничении калорийности питания и снижении МТ, и тогда возникает адаптационная физиологическая реакция на голод, проявляющаяся повышением аппетита и снижением затрат энергии. В противоположность этому при ожирении уровень циркулирующего в крови леп-

тина повышается [13]. При этом ни высокая концентрация эндогенного лептина, ни введение лептина экзогенным путем не могут повлиять на ИМТ путем воздействия на гипоталамус в связи с резистентностью к лептину.

Механизм лептинорезистентности точно не установлен. Среди возможных его причин – нарушение прохождения лептина через гематоэнцефалический барьер, а также повреждение рецепторного или пострецепторного аппарата в нейронах, чувствительных к лептину [14]. Кроме того, резистентность к лептину отчасти может быть обусловлена нарушением суточного ритма его секреции [15].

Изучению взаимодействия лептина и инсулина посвящено множество исследований и это не удивительно, так как инсулин относится к важнейшим регуляторам энергетического гомеостаза, как и лептин. Некоторые исследования показали, что гиперинсулинемия способствует увеличению секреции лептина [16, 17]. Кроме того, у больных с инсулиномой отмечают повышение концентрации лептина, которая нормализуется после удаления опухоли [18]. Инсулин, по-видимому, действует непосредственно на уровне адипоцитов, повышая секрецию лептина, возможно, благодаря увеличению транспорта глюкозы внутрь клетки [19]. По данным Т. Kieffer и соавт. (2000), введение инсулина повышает концентрацию лептина в крови у крыс без ожирения, а у животных с ожирением такого эффекта не наблюдается [20]. Авторы предположили, что при ожирении инсулин не влияет на продукцию лептина в связи с ИР.

Н. Larsson и соавт. выявили прямую зависимость между уровнем лептина и степенью ИР независимо от ИМТ у женщин в постменопаузе [21]. Кроме того, у лиц с нормогликемией была отмечена положительная корреляция между концентрациями лептина и инсулина независимо от ИМТ или типа распределения жировой ткани [22].

А. Widjaja и соавт. (1997) изучали секрецию инсулина и лептина при сахарном диабете (СД) типа 2 (СД2) [23]. При обследовании 829 европейцев, 154 африканцев и 204 выходцев из Азии, больных СД2, авторы установили, что высокие концентрации лептина в плазме крови взаимосвязаны с уровнем инсулина. Таким образом, ИР ведет к повышению уровня инсулина, что, в свою очередь, повышает уровень лептина.

В мышцах под действием лептина увеличивается окисление свободных жирных кислот путем активации 5'-АМФ-активированной протеинкиназы [24]. Кроме того, лептин подавляет обусловленные инсулином механизмы длительного сохранения энергии в виде синтеза гликогена. По-видимому, повышение концентрации лептина при ожирении является своего рода регуляторным механизмом, влияющим наряду с инсулином на обмен глюкозы и окисление жирных кислот. Более тщательное изучение взаимодействия этих гормонов в дальнейшем поможет понять развитие ожирения и ИР.

Лептин влияет и на ряд других процессов, протекающих в организме человека. Так, под действием этого адипокина при недостаточности питания нормализуется деятельность иммунной системы [25]. Лептин способствует пролиферации и дифференцировке кроветворных клеток, изменяет продукцию цитокинов в клетках иммунной системы, стимулирует пролиферацию эндотелия и повышает ангиогенез, ускоряет заживление ран [26]. Кроме того, он влияет на развитие костной ткани. В исследовании на мышцах с генетически обусловленным дефицитом лептина наблюдалось увеличение объема костей [27]. Авторы предполагают, что этот эффект реализуется через влияние лептина на вентромедиальную область гипоталамуса.

Лептин является сигнальным маркером наступления полового созревания. М.В. Будылина проанализировала связь

уровня лептина в крови с физическим и половым развитием у мальчиков 9–16 лет в зависимости от темпового соматотипа (микросоматический, мезосоматический и макросоматический) и гармоничности физического развития (гармоничное, дисгармоничное). При анализе связи уровня лептина в крови с типами соматической конституции оказалось, что показатели лептинемии были минимальными при астеноидном типе, средними – при торакальном и максимальными – при дигестивном. У детей с гармоничным физическим развитием выявлен существенный подъем уровня лептина на II стадии полового развития; на последующих стадиях он снижался до значений, характерных для препубертатного возраста. В пубертатном периоде устанавливается отрицательная корреляция между уровнем лептина и развитием вторичных половых признаков: выраженностью лобкового оволосения, длиной и толщиной пениса, объемом яичек. Уменьшение у мальчиков по мере полового развития концентрации лептина в крови можно объяснить прямым тормозящим действием тестостерона на продукцию лептина жировой тканью [28].

А.А. Кожевниковой (2006) установлено, что у девочек при гармоничном физическом развитии уровень лептина в крови возрастает по мере полового созревания и синхронизирован с ростом уровня гонадотропинов. Установлены статистически значимые положительные корреляционные связи лептина с выраженностью (степенью развития) таких вторичных половых признаков, как оволосение на лобке, в подмышечной области, а также со стадией полового развития по Таннеру. При дислептинемии у девочек-подростков возрастает риск нарушений менструальной функции. При отклонениях уровня лептина в крови от нормы частота олигоменореи более чем в 3 раза превосходит таковую при нормальных концентрациях лептина. Поэтому любой случай дислептинемии должен восприниматься как фактор риска нарушения менструальной функции [29].

Изменения в содержании лептина в крови выявлены и у больных СД. А.В. Пашенцева (2012) обнаружила повышение уровня лептина в крови как у мужчин, так и у женщин с СД2. У женщин с СД2 выявлена достоверная корреляция уровня лептина с ИМТ, окружностью талии и уровнем инсулина. Это свидетельствует о том, что при ожирении возникает нечувствительность организма к физиологическим эффектам лептина. У мужчин с СД2 выявлена достоверная положительная корреляция содержания лептина в плазме крови с уровнем глюкозы и инсулина натощак. Достоверных различий в содержании лептина в зависимости от длительности заболевания или уровня АД не выявлено. Получены также данные об участии лептина в процессе ремоделирования миокарда при СД2 (положительная корреляция между уровнем лептина и конечным диастолическим размером левого желудочка у женщин и между уровнем лептина и диаметром правого желудочка у мужчин) [30].

А.Ф. Вербовой и соавт. (2012) показали повышение содержания лептина в крови у больных СД2 и ишемической болезнью сердца (ИБС). Обнаружены положительные корреляции уровня лептина в крови у таких пациентов с индексом ИР НОМА-IR и уровнем инсулина, что свидетельствует о возможном участии лептина в развитии ИР при СД и ИБС [31].

А.Ф. Вербовой и соавт. (2012) установили повышение уровня лептина в крови у мужчин и женщин с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Кроме того, выявленные авторами прямые корреляции уровня лептина с ИМТ, окружностью талии, отношением окружность талии/окружность бедер свидетельствуют о возможном участии лептина в развитии ожирения. Положительные корреляции уровня этого адипокина с содержанием инсулина в крови и индексом НОМА-IR,

вероятно, указывают на участие лептина в развитии ИР. Как уже упоминалось, лептин способен активировать воспалительные клетки и стимулировать секрецию цитокинов этими клетками. Возможно, повышенная секреция лептина способствует развитию воспалительной реакции, что подтверждается положительной корреляцией между уровнями лептина и С-реактивного белка (СРБ) при НТГ у женщин [32].

А.Ф. Вербовой и соавт. (2014) установили у больных гипотиреозом значительное повышение содержание лептина по сравнению с таковым как в контрольной группе лиц 20–40 лет, так и в контрольной группе, в которую вошли лица старше 40 лет. У женщин с гипотиреозом были определены положительные слабые, но достоверные корреляции уровня лептина с уровнями общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеидов низкой плотности, коэффициентом атерогенности и отрицательная корреляция – с содержанием ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Аналогичные корреляции обнаружены и в группе лиц с компенсированным гипотиреозом: положительная корреляция уровня лептина с коэффициентом атерогенности и отрицательная – с уровнем ХС ЛПВП. По-видимому, одной из возможных причин развития атерогенной дислипидемии при гипотиреозе является повышение уровня лептина у этих больных [33].

О.В. Косарева и соавт. (2013) изучали содержание лептина у больных акромегалией. Установлено, что повышение уровня лептина наблюдалось у всех больных с акромегалией и зависело от активности заболевания; у женщин с активной стадией акромегалии оно было наиболее значительным [34].

Лептин действует на сосудистый тонус двояко. Участие эндотелия в лептининдуцированном расширении сосудов остается спорным. В одном из исследований выдвинуто предположение, что лептин может снижать гиперполяризацию эндотелия, расслабляя тем самым сосудистую стенку [35]. Вторым механизмом, влияющим на расширение стенки сосуда, может быть активация NO-синтазы с последующим высвобождением оксида азота [36]. Существуют также доказательства того, что лептин влияет на сосудистый тонус без участия эндотелия. Так, показано, что лептин уменьшает сокращения, индуцированные ангиотензином II, на участках аорты без эндотелия у крыс, подавляя высвобождение ионов Ca^{2+} из гладкомышечных клеток сосудов [37].

И.А. Фомина (2009) выявила достоверную корреляцию уровня лептина у больных пубертатно-юношеским дислипидемическим с систолическим (САД) и диастолическим (ДАД), что предполагает участие лептина в формировании артериальной гипертензии (АГ) при этом заболевании. Определена достоверная положительная корреляция уровня лептина с САД и ДАД при глютеофеморальном типе ожирения. При висцеральном типе ожирения содержание лептина в крови коррелировало только с ДАД [38].

Сократительный эффект лептина связан с активацией симпатической нервной системы [39]. Гиперлептинемия при ожирении, как полагают, нарушает регуляцию АД, что приводит к АГ. Показано наличие сильных положительных корреляций между содержанием лептина в плазме крови и уровнем АД у мужчин и женщин, в связи с чем можно говорить о гиперлептинемии как о предикторе АГ [40]. При ожирении эндотелийзависимое расширение сосудов, вероятно, становится менее заметным, так как гиперлептинемия приводит к дисфункции эндотелия. Это может быть следствием повышения уровня эндотелина-1 и снижения продукции оксида азота под влиянием гиперлептинемии [41]. Лептин способствует также пролиферации гладкомышечных клеток, что повышает пери-

ферическое сосудистое сопротивление [42], и, кроме того, он стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов, что также может способствовать воспалению и повышению АД [43]. Этот адипокин способен стимулировать сосудистое ремоделирование путем повышения продукции профибротических цитокинов [44].

Таким образом, при ожирении преобладает вазоконстрикторный эффект лептина, так как возникает гиперлептинемия, которая способствует дисфункции эндотелия и пролиферации гладкомышечных клеток.

Наличие положительных взаимосвязей лептина с СРБ и рецептором интерлейкина-6 – двумя воспалительными медиаторами, задействованными в патогенезе атеросклероза, делает очевидным его участие в формировании атеросклеротической бляшки.

Помимо этого, лептин увеличивает секрецию проатерогенных липопротеинов в макрофагах, усиливает агрегацию тромбоцитов и стимулирует высвобождение СРБ в эндотелиальных клетках коронарных артерий [46]. Недавно показано, что лептин может активизировать продукцию ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП1) в эндотелии коронарных артерий [47]. Исследование взятых при хирургических сосудистых операциях сосудов пациентов с СД2 показало, что повышенный уровень ИАП1 в зоне атером связан с высоким риском тромбообразования и острых окклюзий артерий. Поэтому авторы заключают, что ИАП1 играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [48].

Повышенные концентрации лептина связаны с инфарктом миокарда и инсультом независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [49]. Коллективом авторов под руководством J. Sierra Johnson (Клиника Mayo) установлено повышение риска развития инсульта и инфаркта миокарда у лиц с повышенным уровнем лептина. У женщин с максимальными уровнями лептина (4-й квартиль, >23,5 нг/мл) вероятность наличия инсульта в анамнезе достоверно увеличивалась в 3,2 раза по сравнению с таковой у пациенток с 1-м квартилем (>9,0 нг/мл). У мужчин с максимальной концентрацией лептина (4-й квартиль, >7,5 нг/мл) вероятность наличия инсульта в анамнезе возрастала недостоверно и лишь в 1,37 раза по сравнению с таковой у мужчин с 1-м квартилем (>2,8 нг/мл). Высокие уровни лептина ассоциировались с увеличением риска инфаркта миокарда, как у мужчин, так и у женщин – в 3,16 и 3,96 раза – соответственно при 4-м и 1-м квартилях. Эти параметры не зависели от возраста, этнической принадлежности, наличия дислипидемии, АГ, СД и отношения к курению. На основании полученных данных авторы предлагают выделять группы повышенного риска развития инфаркта миокарда и инсульта в зависимости от уровня лептина [50].

Таким образом, лептин играет важную роль в регуляции физиологических процессов, оказывает влияние на развитие ожирения, метаболического синдрома, СД2. Дальнейшее изучение механизмов действия лептина позволит выработать новые диагностические и терапевтические стратегии, применимые при метаболических нарушениях.

Литература

1. Yuan T., Zhao W., et al. Association between four adipocins and insulin sensitivity in patients with obesity, type 1 or type 2 diabetes mellitus, and in the general Chinese population // *Clin. Med. J.* – 2010; 123 (15): 2018–22.
2. Hirsch J., Friedl S., Edens N. et al. The fat cell // *Med. Clin. North. Amer.* – 1989; 73: 83–95.
3. Friedman M., Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature.* – 1998; 395 (6704): 763–70.

4. Van Harmelen V., Reynisdottir S., Eriksson P. et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women // *Diabetes*. – 1998; 47: 913–7.
5. Saad M., Riad-Gabriel M., Khun A. et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1998; 83: 453–9.
6. Vuagnat B., Pierroz D., Lalaoui M. et al. Evidence for a leptin- neuropeptide Y axis for the regulation of growth hormone secretion in the rat // *Neuroendocrinology*. – 1998; 67: 291–300.
7. Halaas J., Gajiwala K., Maffey M. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // *Science*. – 1995; 269: 543–6.
8. Stephens T., Basinski M., Bristow P. et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product // *Nature*. – 1995; 377: 530–2.
9. Cusin I., Rohner-Jeanrenaud F., Stricker-Krongrad A. et al. The weight-reducing effect of an intracerebro-ventricular bolus injection of leptin in genetically obese fa/fa rats // *Diabetes*. – 1996; 45: 1446–50.
10. Shigemura N., Ohta R., Kusakabe Y. et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures // *Endocrin.* – 2004; 145: 839–47.
11. De Luca C., Kowalski T., Zhang Y. et al. Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes // *J. Clin. Invest.* – 2005; 115 (12): 3484–93.
12. Mauro L., Catalano S., Bossi G. et al. Evidences that leptin up-regulates E-cadherin expression in breast cancer: effects on tumor growth and progression // *Cancer Res.* – 2007; 67 (7): 3412–21.
13. Spiegelman B., Flier J. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture // *Cell*. – 1996; 87: 377–89.
14. Bjorbaek C., Kahn B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2004; 59: 305–31.
15. Flier J. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic // *Cell*. – 2004; 116: 337–50.
16. Saad M., Khan A., Sharma A. et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin // *Diabetes*. – 1998; 47: 544–9.
17. Utriainen T., Malmstrom R., Makimattila S. et al. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects // *Diabetes*. – 1996; 45: 1364–6.
18. Saladin R., De Vos P., Guerre-Millo M. et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration // *Nature*. – 1995; 377: 527–9.
19. D'Adamo M., Buongiorno E., Maroccia F. et al. Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia // *Diabetes*. – 1998; 47: 1625–9.
20. Kieffer T., Habener J. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic b-cells // *Am. J. Physiol.* – 2000; 278: 1–14.
21. Larsson H., Elmstahl S., Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women // *Diabetes*. – 1996; 45 (11): 1580–4.
22. Haffner S., Miettinen K., Mykkanen I. et al. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects // *Int. J. Obes.* – 1998; 22: 899–905.
23. Widjaja A., Stratton I., Horn R. et al. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997; 82 (2): 654–7.
24. Muoio D., Dohm G., Tapscott E. et al. Leptin opposes insulin's effects on fatty acid partitioning in muscle isolated from obese ob ob mice // *Am. J. Physiol.* – 1999; 276: 913–21.
25. Lord G., Matarese G., Howard J. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation- induced immunosuppression // *Nature*. – 1998; 394: 897–901
26. Margetic S., Gazzola C., Pegg G. et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002; 26: 407–1433.
27. Cock T., Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone // *Lancet*. – 2003; 362: 1572–4.
28. Будылина М.В. Взаимоотношения лептина с физическим и половым развитием мальчиков в пубертатном периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2005; 21 с.
29. Кожевникова А.А. Взаимоотношения лептина с физическим и половым развитием девочек в пубертатном периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2006; 23 с.
30. Пашенцева А.В., Скудаева Е.С., Вербовой А.Ф. Лептин, резистин и инсулинорезистентность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Терапевт.* – 2011; 5: 4–8.
31. Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И., Орлова Т.Н. Метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца // *Фарматека*. – 2012; 9: 60–4.
32. Вербовой А.Ф., Соломонова Е.С., Пашенцева А.В. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа // *Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2012; 3: 52–7.
33. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Капралова И.Ю. Адипонектин, лептин и другие метаболические показатели у больных гипотиреозом // *Фарматека*. – 2014; 10: 67–9.
34. Косарева О.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Оценка взаимосвязи адипокинов и параметров углеводного и жирового обменов у больных акромегалией // *Эндокринология: новости, мнения обучение*. – 2013; 1 (25): 54–7.
35. Lembo G., Vecchione C., Fratta L. et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms // *Diabetes*. – 2000; 49 (2): 293–7.
36. Hercule H., Schunck W., Gross V. et al. Interaction between P450 eicosanoids and nitric oxide in the control of arterial tone in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009; 29 (1): 54–60.
37. Fortuno A., Rodriguez A., Gomez-Ambrosi J. et al. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta // *Endocrinology*. – 2002; 143 (9): 3555–60.
38. Фомина И.А. Взаимосвязь лептина и метаболических показателей при пубертатно-юношеском диспитуитаризме у юношей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2009; 25 с.
39. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration // *Diabetes*. – 1999; 48 (4): 903–8.
40. Shankar A., Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension // *Hypertension*. – 2010; 56 (4): 623–8.
41. Korda M., Kubant R., Patton S. et al. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008; 295: 1514–21.
42. Zeidan A., Purdham D., Rajapurohitam V. et al. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch- induced hypertrophy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005; 315: 1075–84.
43. Loffreda S., Yang S., Lin H. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses // *FASEB J.* – 1998; 12: 57–65.
44. Zeidan A., Purdham D., Rajapurohitam V. et al. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II - and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-included hypertrophy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005; 315 (3): 1075–85.
45. Karaduman M., Oktenli C., Musabak U. et al. Leptin, soluble interleukin-6 receptor, C - reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in human coronary atherosclerotic plaque // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006; 143 (3): 452–7.
46. Singh P., Hoffmann M., Wolk R. et al. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007; 27 (9): 302–7.
47. Singh P., Peterson T., Barber K. et al. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 2010; 392 (1): 47–52.
48. Sobel B., Taatjes D., Schneider D. Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003; 23 (11): 1979–89.
49. Волов Н.А., Адамов П.Б., Лебедева А.Ю. и др. Лептин – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Терапевт.* – 2011; 8: 50–4.
50. Sierra-Johnson J. et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United State population // *Am. J. Cardiol.* – 2007; 100: 234–9.

LEPTIN: BIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL EFFECTS

A. Pashentseva, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Verbovoy**, MD; **O. Kosareva**, Candidate of Medical Sciences
Samara State Medical University

The paper shows the most important biological effects of leptin, its role in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, and its effect on the development of cardiovascular diseases.

Key words: endocrinology, leptin, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, cardiovascular diseases.