https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-05

# Резистентность к лептину: возможные механизмы формирования и потенциальные возможности коррекции

**Д.А. Бородкина**[1, 3], кандидат медицинских наук,
**О.В. Груздева**[1, 2], доктор медицинских наук,
**Е.Е. Бычкова**[1],
**Г.П. Макшанова**[2], доктор медицинских наук, доцент,
**Е.И. Паличева**[1, 2], кандидат медицинских наук
[1]Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово
[2]Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
[3]Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Областной диабетологический центр, Кемерово
**E-mail:** eugenia.tarasowa@yandex.ru

*Лептин – это пептидный гормон, полученный из адипоцитов и способствующий гомеостатической регуляции энергетического баланса и обмена веществ (прежде всего жирового) через гуморальный и нервный пути. Лептин, воздействуя на нейроны в определенных областях мозга, таких как гипоталамус, гиппокамп и ствол мозга, регулирует потребление пищи, термогенез, расход энергии и метаболизм липидов и глюкозы. Биомаркером устойчивости к лептину является патологически повышенный уровень циркулирующего лептина, который часто встречается у людей с ожирением. Резистентность к лептину определяется снижением чувствительности или неспособностью мозга реагировать на лептин, что сопровождается нарушением способности лептина подавлять аппетит или увеличивать расход энергии, что в конечном итоге приводит к избытку массы тела, ожирению, другим нарушениям обмена веществ и сердечно-сосудистым заболеваниям. Резистентность к лептину является важной клинической проблемой, однако лекарственных средств для ее коррекции еще не найдено и это связано прежде всего с существенными пробелами в области патофизиологии лептина. В то же время появляется все больше данных о новых механизмах устойчивости к лептину. В статье представлены данные, полученные в исследованиях, связанных с резистентностью к лептину и сопутствующими ей заболеваниями, для того, чтобы лучше понять физиологию и патофизиологию лептина, а также описаны новые стратегии терапии нарушений липидного обмена, в частности, ожирения.*

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

**Для цитирования:** Бородкина Д.А., Груздева О.В., Бычкова Е.Е. и др. Резистентность к лептину: возможные механизмы формирования и потенциальные возможности коррекции. Врач. 2021; 32 (2): 27–32. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-05

Лептин является плюрипотентным регуляторным белком, секретируемым жировой тканью [1]. Исследования генома мышей с ожирением в лабораториях Джексона, показали, что в основе их фенотипа лежат гомозиготные мутации генов ожирения *(ob)*, которые приводят к ожирению и резистентности к инсулину или диабету, а также к эндокринной и иммунной дисфункции [2–7]. Мутация гена у мышей *ob/ob* приводит к полному дефициту или снижению продукции гена *ob* [8], секретируемый на его основе белок впоследствии получил название – лептин (от греческого слова *leptos*, что означает «худой»). Когда этот белок давали мышам *ob/ob* с ожирением, они значительно теряли массу тела.

Впоследствии было показано, что лептин способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и благодаря высокой концентрации его рецепторов (LRb) в гипоталамических и внегипоталамических участках, отвечающих за регуляцию пищевого поведения, действует как анорексигенный гормон [9].

Казалось, что открытие лептина (1994) решит все проблемы, связанные с лечением ожирения и его негативных метаболических последствий [10]. Во многом эти надежды были обусловлены тем, что первый открытый гормон жировой ткани, кроме основной своей функции – контроля насыщения на уровне центральной нервной системы (ЦНС), обладает множеством плейотропных эффектов [11]. Эти эффекты лептина заключаются в его участии в регуляции энергетического баланса, клеточного метаболизма, реализации интенсивности воспалительных и иммунных реакций, а также в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы [12–15].

Основной предпосылкой к использованию лептина как препарата для лечения ожирения послужили данные о пациентах с дефицитом лептина, у которых развивалась гиперфагия и ожирение в детском возрасте, а назначение заместительной терапии лептином подавляло аппетит и увеличивало расход энергии [16]. В дальнейшем исследователей постигло разочарование, так как выяснилось, что большинство людей с ожирением не имеют дефицита гена лептина и уровни лептина в их крови повышены по сравнению с теми, у кого нет ожирения. Это обусловлено тем, что врожденный дефицит лептина является редкой формой моногенного ожирения и вызывается мутациями в гене, кодирующем лептин (*LEP*, известный как ген *ob* у мышей). Пациенты с гомозиготными мутациями *LEP* демонстрируют неопределяемые уровни лептина в сыворотке, характеризуются тяжелым ожирением с ранним началом и выраженной гиперфагией; у них развивается непереносимость глюкозы и резистентность к инсулину [17], в то время как у большинства пациентов с ожирением сывороточные уровни лептина положительно коррелируют с индексом массы тела, процентным содержанием жира в организме, жировой массой и размером адипоцитов [18].

Увеличение объема адипоцитов на фоне ожирения сопровождается усилением секреции лептина и, следовательно, более высоким уровнем лептина в сыворотке

крови, поэтому большинство пациентов с ожирением страдают гиперлептинемией. Известно, что кроме гипертрофированных адипоцитов, секрецию лептина стимулируют многие другие факторы, такие как свободные жирные кислоты, эстроген, фактор некроза опухоли-α или нарушение почечного клиренса. Некоторые гормоны, например, глюкокортикостероиды, также повышают уровень лептина в плазме, увеличивая уровень мРНК лептина, но поскольку они вызывают резистентность к инсулину и гиперинсулинемию, влияние глюкокортикостероидов на уровень лептина может быть косвенным.

Высокие уровни лептина связаны с инсулинорезистентностью, воспалением гипоталамуса и нарушениями гомеостатических процессов, которые являются факторами риска развития гипертонии, других сердечно-сосудистых заболеваний или метаболического синдрома.

В отличие от преимуществ заместительной терапии лептином у пациентов с врожденным дефицитом лептина, лечение пациентов с ожирением рекомбинантным лептином не сопровождалось снижением потребления пищи и массы тела, что привело к формированию концепции устойчивости к лептину.

## ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ЛЕПТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

Рецептор лептина (LEPR или OB-R) был идентифицирован как единственный мембранно-охватывающий рецептор, структурно напоминающий рецепторы цитокинов класса I. Интересно, что ген, кодирующий рецептор лептина как у мышей *(db)*, так и у людей *(LEPR),* содержит двойной промотор: промотор B219/OB-R генерирует только транскрипты *db/LEPR*, промотор OB-RGRP инициирует транскрипцию генов *db/LEPR* и *OB-RGRP/LEPROT* (белок, связанный с геном рецептора лептина/транскрипт, перекрывающий рецептор лептина) [19].

Идентифицировано 6 изоформ *LEPR* (*LEPRa, b, c, d, e* и *f*, также известные как *OB-Ra, b, c, d, e* и *f*) с разными биологическими активностями. У мышей все они генерируются путем альтернативного сплайсинга мРНК [20]. У людей альтернативный сплайсинг также генерирует различные изоформы *LEPR*, за исключением растворимой изоформы *LEPRe*, которая получается из мембранных рецепторов путем выделения эктодомена [21]. Все изоформы *LEPR* имеют идентичный высокогликозилированный внеклеточный домен из 840 аминокислот, который включает 6 субдоменов: N-концевой домен с неопределенной функцией (NTD), 2 гомологичных домена рецептора цитокинов (CRHI, CRHII), несущих Trp-Ser-X-Trp-Ser мотив, иммуноглобулинподобный домен (IgD) и 2 домена фибронектина типа 3 (FNIII).

*LEPR* в основном локализуется во внутриклеточных структурах, включая эндосомы, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, и, в меньшей степени, на плазматической мембране (Belouzard S. и соавт., 2004). Возможно, это связано с тем, что *OB-RGRP/LEPROT* (также известный как эндоспанин-1) отрицательно влияет на экспрессию *LEPR* на клеточной поверхности [22]. Связанные с мембраной изоформы *LEPRa, b, c, d* и *f* содержат одинаковую последовательность трансмембранного домена, охватывающего 23 аминокислоты, а также первые 29 аминокислот, содержащие мотив box 1 внутриклеточного домена, который требуется для связывания с цитоплазматической тирозинкиназой (янус-киназой-2 – JAK2). Отличаются мембраносвязанные изоформы только длиной внутриклеточных доменов. Так, *LEPRa, c, d* и *f* содержат короткие внутриклеточные хвосты из 32–40 аминокислот с уникальными С-концами и играют решающую роль при интернализации и лизосомально-зависимой деградации лептина [23]. Напротив, внутриклеточный домен *LEPRb* содержит приблизительно 306 аминокислот (у мышей короче, чем у людей) и другой связывающий JAK-домен (box 2) в дополнение к сайту связывания STAT, что делает *LEPRb* преобладающей изоформой, ответственной за передачу сигнала [24].

Для взаимодействия с *LEPR* лептин использует несколько сайтов связывания в доменах CRHII и IgD, которые являются основополагающими для связывания лептина и активации *LEPR*. Связывание лептина с *LEPRb* приводит к конформационному изменению, которое способствует гомоолигомеризации рецептора и активации JAK2 посредством автофосфорилирования [25]. Активированная JAK2 фосфорилирует *LEPRb* по трем различным остаткам тирозина (Tyr985, Tyr1077, Tyr1138), каждый из которых содержит мотив связывания Src гомологии-2 (SH2) [26]. Фосфорилирование Tyr1077 способствует рекрутированию и активации STAT5, тогда как фосфорилирование по Tyr1138 приводит к рекрутингу и активации STAT1/5 и STAT3, которые позволяют аутофосфорилирование белков STAT [27, 28]. Фосфорилированный STAT3 димеризуется и транслоцируется в ядро, чтобы активировать транскрипцию генов-мишеней, включая супрессор передачи сигналов цитокинов-3 *(SOCS3)*, в качестве негативного регулятора *LEPRb*-индуцированной передачи сигналов JAK/STAT. Фосфорилирование Tyr985 также активирует *SOCS3* и тем самым ингибирует фосфорилирование *LEPRb* [29]. Кроме того, опосредованная лептином активация *LEPRb*-ассоциированного JAK2 способствует активации сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/AKT путем рекрутирования субстратов инсулиновых рецепторов IRS1 и IRS2, которые являются ключевыми молекулами для регуляции липидного обмена, гомеостаза глюкозы, синтеза белка, а также пролиферации и выживания клеток [30].

Растворимая изоформа *LEPRe*, в которой отсутствует трансмембранный домен, циркулирует в крови в виде димеров или олигомеров. *LEPRe* функционирует как сывороточный связывающий белок, который транспортирует лептин через ГЭБ [31]. Кроме того,

***LEPRe*** модулирует установившиеся уровни лептина и биологическую активность лептина путем комплексообразования свободного лептина, что задерживает его деградацию и клиренс [32].

За последние 25 лет механизмы, вовлеченные в резистентность к лептину, несмотря на все усилия, так и не были изучены до конца. Хотя механизмы развития резистентности к лептину до сих пор неясны, предложены несколько моделей.

## МУТАЦИИ В МОЛЕКУЛАХ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПЕРЕДАЧЕ СИГНАЛОВ ЛЕПТИНА

Лептин опосредует свое влияние на массу тела и нейроэндокринные оси, связываясь с длинной формой ***LEPR (LEPRb)*** и активируя связанный с рецептором JAK2. JAK2 фосфорилирует множественные тирозины в ***LEPRb***, обеспечивая рекрутирование нижестоящих эффекторов. JAK2 также аутофосфорилирует Tyr813, обеспечивая связывание адапторного белка SH2B с адаптерным белком-1 (SH2B1), который усиливает активацию JAK2 и помогает рекрутировать субстрат-1 рецептора инсулина (IRS1) и IRS2 в комплекс LEPRb/JAK2. Это облегчает JAK2-опосредованное фосфорилирование тирозина IRS1/2 и последующую активацию пути фосфоинозитид-3-киназы.

***SH2B1*** является ключевым эндогенным положительным регулятором чувствительности к лептину. При целевом удалении ***SH2B1*** у мышей наблюдается нарушение передачи сигналов лептина и сильное ожирение. Мыши с нулевым ***SH2B1*** также устойчивы к инсулину и обнаруживают нарушение передачи сигналов инсулина. Было обнаружено, что делеция 220 сегмента 16p11.2, который включает ***SH2B1***, и мутации в самом гене ассоциируются с тяжелым ранним началом ожирения в семье, что отчасти может быть связано с измененной передачей сигналов лептина. Однако ***SH2B1*** модулирует передачу сигналов разными лигандами, которые связываются с рецепторными тирозинкиназами или JAK-ассоциированными рецепторами цитокинов, гормона роста, фактора роста нервов и инсулина, поскольку такие мутации в гене ***SH2B1*** связаны с дополнительными фенотипами, включая тяжелую инсулинорезистентность и поведенческие аномалии у некоторых пациентов [33].

## НАРУШЕНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРЕДАЧУ СИГНАЛОВ МЕЛАНОКОРТИНОМ

Лептин стимулирует первичные нейроны в дугообразном ядре гипоталамуса, которые экспрессируют проопиомеланокортин (POMC, кортикотропин-подобный иммунный пептид), обрабатываемый посттрансляционно с образованием пептидов меланокортина (МС), являющихся агонистами рецептора МС3 (MC3R) и рецептора МС4 (MC4R). Кроме того, лептин ингибирует нейроны, экспрессирующие антагонист МС, связанный с агути-родственным белком и нейропептидом Y (NPY); NPY может подавлять выражение POMC. Эти первичные чувствительные к лептину нейроны проецируются на нейроны второго порядка, экспрессирующие MC4R [34].

Целевое генетическое нарушение MC4R у мышей с ожирением приводит к увеличению потребления ими пищи, увеличению мышечной массы и линейному росту, но сохраняет их фертильность, в отличие от *ob* и *db* мышей, которые испытывают недостаток лептина и *LEPR*. Эти исследования подтвердили важность передачи сигналов МС для опосредования некоторых, но не всех эффектов лептина на мозг.

## ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР И ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Для реализации своего основного биологического эффекта лептин должен пройти через ГЭБ, связываясь со своим транспортером или белком-переносчиком. Нарушения на уровне такого белка приведут к тому, что в головной мозг попадет меньшее количество лептина, соответственно, снизится активация сигнального пути для регуляции массы тела. Уже в ранних исследованиях постулировалось, что с прогрессированием ожирения уровни лептина в сыворотке увеличиваются, что, возможно, обусловлено развитием резистентности на уровне переносчика ГЭБ [35].

В нескольких исследованиях показано, что мыши с ожирением чувствительны к интрацеребровентрикулярному, но не подкожному или внутрибрюшинному введению лептина [36, 37]. По-видимому, недостаток активности лептина при его подкожном или внутрибрюшинном введении обусловлен снижением проницаемости ГЭБ. Более того, соотношение лептина в цереброспинальной жидкости и лептина в сыворотке крови у людей с ожирением в 4–5 раз ниже. Эти данные свидетельствуют о том, что ограниченный доступ лептина к мозгу при ожирении является источником устойчивости к нему и сопровождается дальнейшим увеличением массы тела.

До сих пор неясно, какой механизм позволяет лептину проникать в ЦНС для дальнейшего воздействия. При размере 16 кДа лептин, по-видимому, не использует механизм пассивной диффузии, хотя наблюдается прямой доступ к нейронам в области медиобазального гипоталамуса (МГБ), которые не защищены ГЭБ. Поступление лептина в мозг является частично насыщаемым, что указывает на участие белка-переносчика. Более того, транспорт лептина таницитами в МГБ требует присутствия рецептора лептина (OBR), а также коротких изоформ рецептора (OBRa и OBRc), которые высоко выражены в ГЭБ. Потеря коротких изоформ OBR снижает количество лептина в мозге мышей [38]. Интересно, что уменьшение прохождения лептина через ГЭБ, по-видимому, не связано с потерей переносчиков лептина. Молекулярный механизм, вовлеченный в этот эффект, неизвестен.

Есть данные, указывающие на то, что при физиологических концентрациях циркулирующего лептина его транспортер работает с 50% насыщением. Это может свидетельствовать о том, что лептин играет свою роль регулятора массы тела в очень определенных и узких диапазонах концентраций [39].

Учитывая, что лептин транспортируется через ГЭБ, связываясь с мембранным рецептором, который, следовательно, является объектом регуляторных механизмов, ожидается, что высокие уровни циркулирующего лептина могут активировать механизмы десенсибилизации и подавления, вызывая деградацию этих рецепторов. Резистентность к лептину в ГЭБ можно объяснить либо эффектами насыщения рецепторов избытком лептина либо обратимым торможением и циркулирующими факторами, такими как триглицериды. Кроме того, при прогрессирующем ожирении наблюдается феномен двойной резистентности ГЭБ и рецептора лептина в дугообразном ядре. Тем не менее новые исследования ставят под сомнение тот факт, что у людей с ожирением основная его причина заключается в снижении транспорта лептина через ГЭБ, в связи с чем возникает идея о резистентности к лептину, не связанной с транспортом через ГЭБ. Первоначальные исследования показали, что введение лептина в интрацереброventрикулярное пространство не влияет на потребление пищи или потерю массы тела, вызванную диетой, у мышей с ожирением (DIO) [40]. Кроме того, использование антагонистов рецептора лептина у мышей DIO указывает на то, что эндогенный лептин остается функциональным; подобный эффект наблюдается и у людей [41, 42]. У мышей DIO также наблюдалась неизменная кинетика транспорта лептина через ГЭБ.

Недавнее исследование рассматривало транспорт лептина через ГЭБ у мышей с ожирением с использованием новой и интересной техники визуализации, основанной на флуоресцентно-меченном лептине и флуоресцентной микроскопии на легких листах. В данном исследовании не выявлено различий в накоплении лептина у тучных и худых мышей в разных частях мозга. Кроме того, потеря массы тела у этих животных из-за ограничения калорий или фармакологического вмешательства приводит к увеличению экспрессии лептина и его рецептора в некоторых частях мозга [43]. Это может свидетельствовать о том, что в состоянии ожирения накопление лептина сохраняется в ключевых областях мозга, участвующих в обмене веществ и контроле массы тела.

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

На животных моделях было установлено, что развитие резистентности к лептину при ожирении также связано с увеличением «шаперонового» стресса в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Химически шапероны представляют собой группу соединений, которые увеличивают функциональность ER и уменьшают накопление и агрегацию неправильно свернутых белков в ER.

Для снижения стресса ER на уровне гипоталамуса у мышей DIO были использованы одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США 4-фенилбутират (4-PBA) и тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA), которые восстанавливали чувствительность к лептину путем снижения потребления пищи и массы тела [44, 45]. Снижать стресс ER и резистентность к лептину, а также вызывать потерю массы тела мышей способны и другие соединения, такие как флувоксамин (ингибитор обратного захвата серотонина) и флурбипрофен (молекула с противовоспалительным действием) [46, 47].

Поскольку различные нейропептиды могут быть доставлены в ЦНС посредством интраназального введения, эффективным методом лечения ожирения может оказаться интраназальный лептин. Крысы с ожирением, получающие лептин интраназально, сохраняют анорексигенное действие лептина подобно тому, как это наблюдается у не страдающих ожирением крыс [48]. Положительный эффект интраназального лептина обусловлен активацией фосфорилирования STAT3 в определенных частях мозга и снижением печеночных липидов за счет увеличения секреции печеночных триглицеридов и снижения липогенеза [49]. Полученное снижение печеночных липидов может быть использовано для терапии неалкогольной жировой болезни печени.

Тем не менее использование интраназального лептина для лечения пациентов с ожирением представляет некоторые проблемы, такие как высокие дозы пептидных гормонов, абсорбция на слизистой оболочки носа и высокая цена рекомбинантного лептина, которые еще не преодолены.

Независимо от механизмов, вовлеченных в возникновение резистентности к лептину у людей с ожирением, важно отметить наличие высоких концентраций циркулирующего лептина, которые также могут быть причиной устойчивости к лептину. Высокие уровни лептина могут быть ответственны за активацию молекулярных механизмов, лежащих в основе резистентности к лептину, и, следовательно, возможной стратегией может быть снижение уровня циркулирующего лептина до физиологического.

Предыдущие данные, полученные и запатентованные нашей группой, показали, что лечение крыс DIO с помощью поликлональной сыворотки, содержащей антитела против лептина, вызывало снижение уровня циркулирующего лептина, снижение потребления пищи и снижение массы тела на 5%.

* * *

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/Reference


1. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W. et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996; 17 (2): 305–11. DOI: 10.1016/0196-9781(96)00025-3
2. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science (Washington DC)*. 1995; 269 (5223): 543–6. DOI: 10.1126/science.7624777
3. Zhang Y.Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature*. 1994; 372 (6505): 425–32. DOI: 10.1038/372425a0
4. Mantzoros C.S., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 301 (4): E567–E584. DOI: 10.1152/ajpendo.00315.2011
5. Coleman D.L. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973; 9: 294–8. DOI: 10.1007/bf01221857
6. Coleman D.L. A historical perspective on leptin. *Nature Medicine*. 2010; 16 (10): 1097–9. DOI: 10.1038/nm1010-1097
7. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snel G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Heredity*. 1950; 41 (12): 317–8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a106073
8. Mayer J., Bates M.W., Dickie M.M. Hereditary diabetes in genetically obese mice. *Science*. 1951; 113 (2948): 746–7. DOI: 10.1126 / science.113.2948.746
9. Tritos N.A., Mantzoros C.S. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia*. 1997; 40 (12): 1371–9. DOI: 10.1007/s001250050838
10. Castracane V.D., Henson M.C. The Obese (ob/ob) Mouse and the Discovery of Leptin. *Leptin. Endocrine Updates*. 2006; 25. DOI: 10.1007/978-0-387-31416-7_1
11. Fietta P. Focus on leptin, a pleiotropic hormone. *Minerva Medica*. 2005; 96 (2): 65–75.
12. Iikuni N., Lam Q.L., Lu L. et al. Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev*. 2008; 4 (2): 70–9. DOI: 10.2174/157339508784325046
13. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163 (5): 560–3 [Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dylev Y.A. et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163 (5): 560–3 (in Russ.)].
14. Harris R.B. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842 (3): 414–23. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.009
15. Poetsch M.S., Strano A., Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 354. DOI: 10.3389/fendo.2020.00354
16. Miyoshi Y., Funahashi T., Tanaka S. et al. High expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels. *Int J Cancer*. 2006; 118 (6): 1414–9. DOI:10.1002/ijc.21543
17. Farooqi I.S., Wangensteen T., Collins S. et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007; 356 (3): 237–47. DOI: 10.1056/NEJMoa063988
18. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive–leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292–5. DOI: 10.1056/NEJM199602013340503
19. Mercer J.G., Moar K.M., Hoggard N. et al. B219/OB-R 5'-UTR and leptin receptor gene-related protein gene expression in mouse brain and placenta: tissue-specific leptin receptor promoter activity. *J Neuroendocrinol*. 2000; 12: 649–55. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00501.x
20. Lee G.H., Proenca R., Montez J.M. et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 1996; 379: 632–5. DOI: 10.1038/379632a0
21. Ge H., Huang L., Pourbahrami T. et al. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors *in vitro* and *in vivo*. *J Biol Chem*. 2002; 277: 45898–903. DOI: 10.1074/jbc.M205825200
22. Seron K., Couturier C., Belouzard S. et al. Endospanins regulate a postinternalization step of the leptin receptor endocytic pathway. *J Biol Chem*. 2011; 286: 17968–81. DOI: 10.1074/jbc.M111.224857
23. Uotani S., Bjorbaek C., Tornoe J. et al. Functional properties of leptin receptor isoforms: internalization and degradation of leptin and ligand-induced receptor downregulation. *Diabetes*. 1999; 48: 279–86. DOI: 10.2337/diabetes.48.2.279
24. Sweeney G. Leptin signaling. *Cell Signal*. 2002; 14: 655–63. DOI: 10.1016/S0898-6568(02)00006-2
25. Nakashima K., Narazaki M., Taga T. Leptin receptor (OB-R) oligomerizes with itself but not with its closely related cytokine signal transducer gp130. *FEBS Lettrs*. 1997; 403: 79–82. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)00013-6
26. Dunn S.L., Bjornholm M., Bates S.H. et al. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Mol Endocrinol*. 2005; 19: 925–38. DOI: 10.1210/me.2004-0353
27. Hekerman P., Zeidler J., Bamberg-Lemper S. et al. Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines. *FEBS J*. 2005; 272: 109–19. DOI: 10.1111/j.1432-1033.2004.04391.x
28. Gong Y., Ishida-Takahashi R., Villanueva E.C. et al. The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. *J Biol Chem*. 2007; 282: 31019–27. DOI: 10.1074/jbc.M702838200
29. Dunn S.L., Bjornholm M., Bates S.H. et al. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Mol Endocrinol*. 2005; 19: 925–38. DOI: 10.1210/me.2004-0353
30. Ren D., Li M., Duan C. et al. Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metab*. 2005; 2: 95–104. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.07.004
31. Kastin A.J., Pan W., Maness L.M. et al. Decreased transport of leptin across the blood-brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. *Peptides*. 1999; 20: 1449–53. DOI: 10.1016/S0196-9781(99)00156-4
32. Huang L., Wang Z., Li C. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J Biol Chem*. 2001; 276: 6343–9. DOI: 10.1074/jbc.M009795200
33. Siddle K. Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. *Front Endocrinol*. 2012; 3: 34. DOI: 10.3389/fendo.2012.00034
34. Romanova I.V., Derkach K.V., Mikhrina A.L. et al. The leptin, dopamine and serotonin receptors in hypothalamic POMC-neurons of normal and obese rodents. *Neurochem Res*. 2018; 43 (4): 821–37. DOI: 10.1007/s11064-018-2485-z
35. Banks W.A., DiPalma C.R., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 1999; 20 (11): 1341–5. DOI: 10.1016/s0196-9781(99)00139-4
36. Van H.M., Compton D.S., France C.F. et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*. 1997; 99: 385–90. DOI:10.1172/JCI119171
37. Halaas J.L., Boozer C., Blair-West J. et al. Physiological responseto long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 8878–83. DOI: 10.1073/pnas.94.16.8878
38. Faouzi M., Leshan R., Bjornholm M. et al. Differential accessibility of circulating leptin to individual hypothalamic sites. *Endocrinology*. 2007; 148: 5414–23. DOI: 10.1210 / en.2007-0655
39. Banks W.A., Clever C.M., Farrell C.L. Partial saturation and regional variation in the blood-to-brain transport of leptin in normal weight mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278 (6): E1158–1165. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.6.E1158
40. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr., et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000; 404 (6778): 661–71. DOI: 10.1038/35007534
41. Ottaway N., Mahbod P., Rivero B. et al. Diet-induced obese mice retain endogenous leptin action. *Cell Metab*. 2015; 21: 877–82. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.04.015
42. Pan W.W., Myers M.G. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2018; 19: 95–105. DOI: 10.1038/nrn.2017.168
43. Kleinert M., Kotzbeck P., Altendorfer-Kroath T. et al. Time-resolved hypothalamic open flow micro-perfusion reveals normal leptin transport across the blood-brain barrier in leptin resistant mice. *Mol Metab*. 2018; 13: 77–82. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.04.008
44. Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L. et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science*. 2006; 313 (5790): 1137–40. DOI: 10.1126/science.1128294
45. Park S., Aintablian A., Coupe B. et al. The endoplasmic reticulum stress-autophagy pathway controls hypothalamic development and energy balance regulation in leptin-deficient neonates. *Nat Commun*. 2020: 11: 1914. DOI: 10.1038/s41467-020-1562 4-y
46. Hosoi T., Yamaguchi R., Noji K. et al. Flurbiprofen ameliorated obesity by attenuating leptin resistance induced by endoplasmic reticulum stress. *EMBO Mol Med*. 2014; 6: 335–46. DOI: 10.1002/emmm.201303227

47. Hosoi T., Baba S., Ozawa K. Therapeutic potential of flurbiprofen against obesity in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 449: 132–4. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.159

48. Schulz C., Paulus K., Johren O. et al. Intranasal leptin reduces appetite and induces weight lossin rats with diet-induced obesity (DIO). *Endocrinology*. 2012; 153: 143–53. DOI: 10.1210 / en.2011-1586

49. Hackl M.T., Furnsinn C., Schuh C.M. et al. Brain leptin reduces liver lipids by increasing hepatic triglyceride secretion and lowering lipogenesis. *Nat Commun*. 2019; 10: 2717. DOI: 10.1038/s41467-019-10684-1

## LEPTIN RESISTANCE: POSSIBLE MECHANISMS OF FORMATION AND POTENTIAL POSSIBILITIES OF CORRECTION

***A. Borodkina***[1, 3], *Candidate of Medical Sciences;* ***O. Gruzdeva***[1, 2], *MD;*
***E. Bychkova***[1]; *Associate Professor* ***G. Makshanova***[2], *MD;* ***E. Palicheva***[1, 2], *Candidate of Medical Sciences*
[1]*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo*
[2]*Kemerovo State Medical University*
[3]*State Autonomous institution of healthcare «Kemerovo regional clinical hospital*

*Leptin is a peptide hormone derived from adipocytes that contributes to the homeostatic regulation of energy balance and metabolism (primarily fat) through the humoral and nerve pathways. Leptin acts on neurons in specific areas of the brain, such as the hypothalamus, hippocampus, and brainstem, to regulate food intake, thermogenesis, energy expenditure, and lipid and glucose metabolism. A biomarker of leptin resistance is abnormally elevated levels of circulating leptin, which is common in obese people. Leptin resistance is defined as a decreased sensitivity or inability of the brain to respond to leptin, which is accompanied by impaired ability of leptin to suppress appetite or increase energy expenditure, which ultimately leads to overweight, obesity, other metabolic disorders and cardiovascular disease. Leptin resistance is an important clinical problem; however, no drugs have yet been found to correct it, and this is primarily due to significant gaps in the pathophysiology of leptin. At the same time, more and more data are emerging on new mechanisms of leptin resistance. Here, we have combined data from studies related to leptin resistance and associated diseases in order to better understand the physiology and pathophysiology of leptin, and also described new strategies for the treatment of lipid disorders, in particular obesity.*
***Key words:*** *leptin, leptin receptors, leptin resistance.*
***For citation:*** *Borodkina A., Gruzdeva O., Bychkova E. et al. Leptin resistance: possible mechanisms of formation and potential possibilities of correction. Vrach. 2021; 32 (2): 27–32. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-05*
***Об авторах/About the authors:*** *Borodkina A.D. ORCID: 0000-0002-6221-3509; Gruzdeva O.V. ORCID: 0000-0002-7780-829X; Bychkova E.E. ORCID: 0000-0002-0500-2449; Palicheva E.I. ORCID: 0000-0002-5642-7746*