

АГЛЯДЫ

УДК 577.175.3/7:612.43

Т. А. МИТЮКОВА, С. В. МАНЬКОВСКАЯ, Н. М. ОКУЛЕВИЧ,
Т. Ю. ПЛАТОНОВА, С. Б. КОХАН

РОЛЬ ЛЕПТИНА В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск

(Поступила в редакцию 11.12.2013)

Лептин (от греч. *leptos* – худой, тонкий) – гормон жировой ткани, обладающий множественными эффектами в регуляции энергетического гомеостаза, эндокринных и метаболических функций в норме и при патологии. Лептин впервые был выделен и охарактеризован в 1994 г. Исследования показали, что это пептид, состоящий из 167 аминокислот с четвертичной структурой, схожей со структурой сигнальных белков – цитокинов [1]. Белок вырабатывается преимущественно жировой тканью, однако экспрессия гена лептина выявлена и в других органах, включая плаценту, яичники, матку, костную и лимфоидную ткани [2]. Еще в середине XX в. было выяснено, что у тучных мышей мутация в генах *ob* и *db* сопровождается развитием ожирения и инсулиновой резистентности соответственно [3, 4]. Делеция *ob/ob* приводила к полному отсутствию или к биологически неактивному продукту гена *ob* [5]. Позднее было установлено, что данный ген кодирует рецептор лептина [6]. Экзогенное введение лептина приводило к редукции массы тела, а также к нормализации метаболических, эндокринных и иммунных нарушений у *ob/ob*-дефицитных мышей, но не давало эффекта у *db/db*-дефицитных мышей [7, 8].

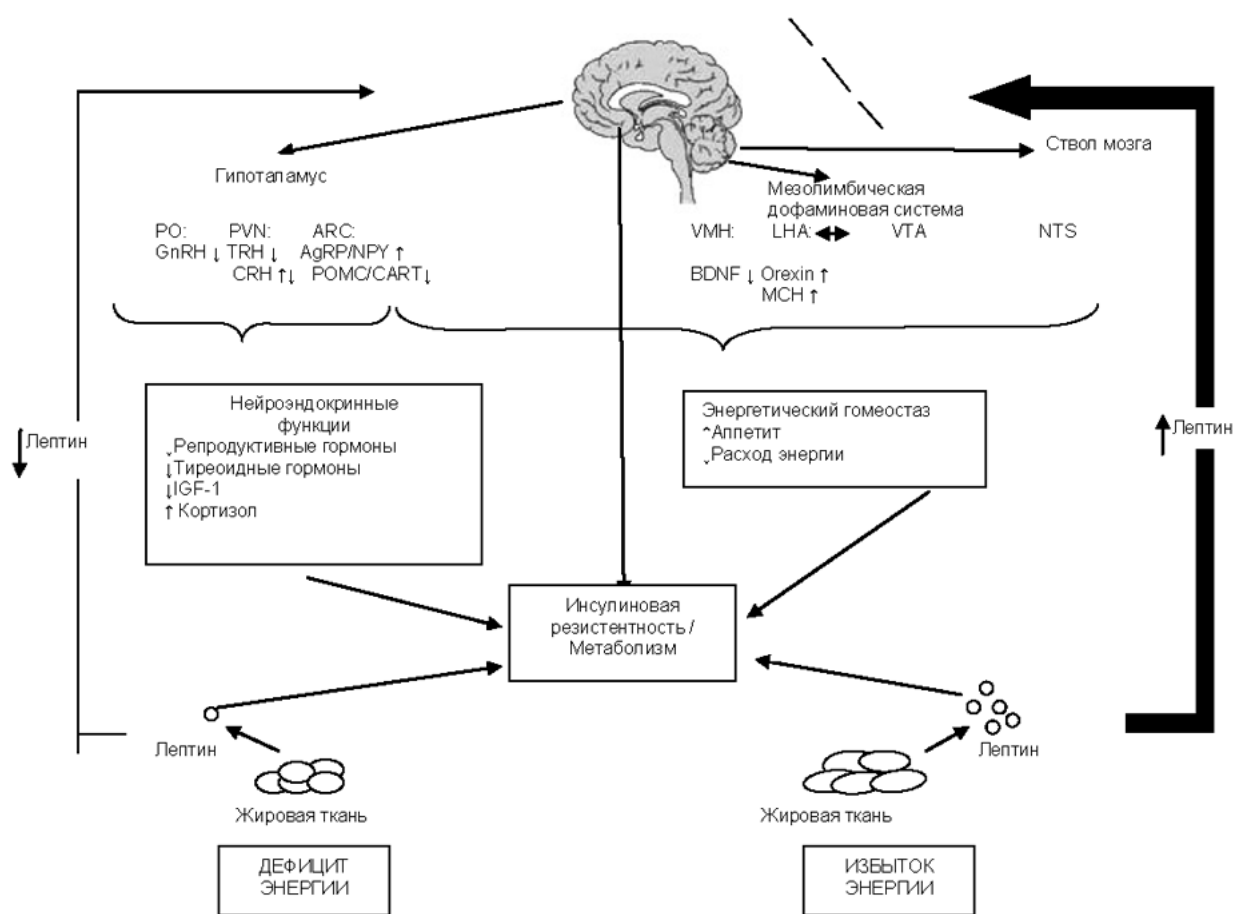
Лептин взаимодействует с рецепторами ObRs, которые локализуются в основном в центральной нервной системе и периферических тканях [9]. К настоящему времени описано 6 изоформ рецептора лептина (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, ObRf) [6]. Их структура представлена гомологичными доменами, однако в результате альтернативного сплайсинга мРНК каждый рецептор имеет уникальные участки и длину [6, 10]. Короткие изоформы ObRa и ObRc играют важную роль в транспорте лептина через гематоэнцефалический барьер [11, 12]. Длинная изоформа ObRb, которая экспрессируется в ЦНС и ответственна за сигнальную роль лептина, играет важную роль в гипоталамусе, где регулируются энергетический гомеостаз и нейроэндокринные функции [9, 13]. Растворимая форма рецептора ObRe является внеклеточной частью длинной изоформы ObRb и представляет собой основную массу циркулирующего в крови лептин-связывающего протеина [14].

У человека выброс лептина в кровь является пульсаторным и его концентрация соответствует циркадному ритму [15], причем наиболее высокие показатели наблюдаются между полночью и ранним утром, а наиболее низкие – вечером [16]. Пульсаторные ритмы выделения лептина у лиц с ожирением, с нормальной и недостаточной массой тела схожи, однако у людей с ожирением наблюдаются бóльшая амплитуда их колебаний и более высокие уровни концентрации лептина [17, 18]. У женщин уровень лептина выше, чем у мужчин с аналогичными индексом массы тела (ИМТ) и возрастом [19]. Половые различия обусловлены уровнями половых гормонов, таких как эстрогены и тестостерон [20, 21].

Роль лептина в регуляции нейроэндокринных ответов на голодание. Длительное голодание приводит к резкому падению концентрации лептина, которое предшествует снижению массы тела [22] и является триггером адаптивных механизмов, сберегающих энергию [23]. У мышей и у человека ответ на голодание включает целый ряд нейроэндокринных перестроек: снижение

концентрации половых гормонов (снижение фертильности и предупреждение беременности) [24, 25], уменьшение содержания тиреоидных гормонов (снижение метаболизма и энергозатрат), увеличение уровня гормона роста (GH) (мобилизация энергетических депо), уменьшение концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) (замедление энергетически зависимых процессов роста), а также повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТН) и кортизола по типу стрессорной реакции [26, 27] (см. рисунок).

В работах [23, 28, 29] исследованы нейроэндокринные изменения у здоровых волонтеров на фоне полноценного питания и на фоне голодания. При депривации энергии у мужчин с нормальной массой тела (3-дневное голодание) было показано снижение концентрации лептина в сочетании с нейроэндокринными отклонениями. Введение лептина в процессе голодания предупреждало индуцированные голоданием изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной и частично в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осях, а также стабилизировало уровень IGF-1, но не предотвращало изменения в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, ренин-альдостероновой системе и системе GH/IGF-1 [23]. У женщин с нормальной массой тела после депривации калорий обнаруживались сходные нейроэндокринные изменения, причем введение лептина только частично предупреждало изменения пульсаторного ритма выделения лютеинизирующего гормона (LH), но не влияло



Основные нейроэндокринные пути влияния лептина при дефиците и избытке энергии в организме [125]. AgRP (agouti related protein) – агутиподобный протеин; ARC (arcuate nucleuc) – аркуатное ядро; BDNF (brain derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор головного мозга; CART (cocaine- and amphetamine regulated transcript) – кокаин- и амфетамин регулируемый транскрипт; CRH (corticotropin-releasing hormone) – кортикотропин-рилизинг гормон; GnRH (gonadotropin releasing hormone) – гонадотропин-рилизинг гормон; IGF-1 (insuline like growth factor 1) – инсулиноподобный фактор роста 1; MCH (melanin concentrating hormone) – меланинконцентрирующий гормон; NPY (neuropeptide Y) – нейропептид Y; NTS (nucleus of the solitary tract) – ядро солитарного тракта; Orexin (орексин) – гормон, влияющий на энергетические затраты; POMC (propiomelanocortin) – пропиомеланокортин; PVN (paraventricular nucleus) – паравентрикулярное ядро; TRH (thyrotropin-releasing hormone) – тиротропин-рилизинг гормон; VMH (ventromedial hypothalamic nucleus) – вентромедиальное гипоталамическое ядро; VTA (ventral tegmental area) – вентральная область покрышки среднего мозга

на другие нейроэндокринные пути [29]. В этих исследованиях были выявлены существенные различия между падением уровня лептина у мужчин и у женщин в процессе голодания. У стройных мужчин концентрация лептина падала с 2,24 нг/мл до полной гиполептинемии – 0,27 нг/мл [23]. У женщин с нормальным весом концентрация лептина снижалась с $14,7 \pm 2,6$ нг/мл до низкого физиологического уровня – $2,8 \pm 0,3$ нг/мл [29]. На основании полученных данных авторы выдвинули гипотезу о том, что экзогенное введение лептина дает физиологический эффект только в тех случаях, когда концентрация циркулирующего лептина падает ниже критического уровня, что зафиксировано у голодающих мужчин с нормальной массой тела. Таким образом, введение лептина оправдано только при выраженном дефиците энергии, например на фоне нервной анорексии, липоатрофии или у спортсменов на фоне тяжелых физических нагрузок.

Роль лептина в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Гипоталамические нейроны, выделяющие гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH), не экспрессируют ObRb. Тем не менее лептин косвенно воздействует на репродуктивную ось, стимулируя секрецию LH у грызунов *in vitro* и *in vivo* [30]. Установлено, что лептин регулирует репродуктивные функции путем активации нейронов, которые передают афферентные сигналы к GnRH нейронам в преоптической и других зонах гипоталамуса [31]. Некоторые нейроны, вовлеченные в энергетический гомеостаз, анатомически ассоциированы с GnRH (например, нейроны AgRP/NPY и POMC), благодаря чему существует связь между изменениями энергетического баланса и нарушениями репродуктивных функций [31] (см. рисунок).

Обнаружено, что лептин опосредованно влияет на репродуктивные функции через kiss-белки, продукты гена *Kiss-1*, такие как динорфин и нейрокинин В. Мутации гена *GPR54*, кодирующего kiss-рецептор, приводят к гипогонадотропному гипогонадизму у мышей и у людей [32, 33]. Показано также, что различные kiss-протеины стимулируют выделение GnRH и повышают плазменный уровень LH, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и тестостерона *in vivo* у животных [34, 35]. Около 40 % *Kiss-1* экспрессированных клеток в аркуатном ядре коэкспрессируют ObRb [36]. Таким образом, репродуктивная дисфункция, обусловленная дефицитом лептина, может быть частично компенсирована kiss-пептинами [36]. Подобный механизм наблюдается и у людей. Так, мутации в генах, ответственных за синтез нейрокинаина В или его рецепторов, приводят к дефектам в GnRH и, соответственно, к гипогонадизму [37]. Субпопуляция нейронов в аркуатном ядре коэкспрессирует kiss-пептины, нейрокинин В, динорфин и другие пептиды, вовлеченные в регуляцию GnRH нейронов [37]. Эти нейроны содержат рецепторы лептина и могут опосредовать эффекты пищевого статуса и стресса на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему [38].

Фертильность *ob/ob*-дефицитных мышей может быть восстановлена путем введения экзогенного лептина [39]. У людей лептин играет перmissive роль в обеспечении репродуктивной функции. Низкокалорийная диета у стройных мужчин снижала пульсаторное выделение LH, а введение экзогенного лептина возвращало гормоны к исходному уровню [23]. У женщин с нормальным весом депривация калорий приводила к снижению пика LH, которое полностью нивелировалось при введении экзогенного лептина [29].

Получены данные о влиянии лептина на становление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в пубертате. Показано, что начало пубертата у девочек связано с достижением определенной массы тела [40], а у мальчиков оно обусловлено повышением уровня лептина до определенных величин [41, 42]. Различия между полами в концентрации лептина в пубертате в дальнейшем связаны с различиями в депонировании подкожного жира и уровнем половых гормонов [43, 44]. Введение лептина вызывало повышение циркулирующего LH у препубертатных мальчиков с дефицитом лептина [45] и инициировало фенотипические и гормональные изменения, характерные для пубертата [46]. Таким образом, экспериментальные и клинические данные подтверждают перmissive роль лептина в развитии нормального пубертата и становлении репродуктивной функции.

Роль лептина в регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Лептин регулирует экспрессию тиротропин-рилизинг-гормона (TRH) напрямую, путем стимуляции экспрессии генов *TRH* в нейронах паравентрикулярных ядер (PVN) гипоталамуса [47, 48]. Кроме того, он опосредованно влияет на TRH-нейроны в PVN через сигналы из аркуатных ядер посредством меланокортина (выработка последнего индуцирована лептином) [49, 50], а также восстанавливает вызванное голоданием снижение конверсии прогормона TRH в гормон TRH [47].

Дефицит лептина у *ob/ob*-мутантных мышей ассоциирован с врожденным гипоталамическим гипотиреозом [51]. У нормальных мышей на фоне голодания и гиполептинемии снижается уровень тироксина путем резкой супрессии генов *TRH* в *PVN*, что приводит к торможению синтеза и концентрации в крови тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [52]. Введение лептина нормализует эти процессы [26].

У здоровых людей тиреотропный гормон (TSH) гипофиза секретируется в пульсаторном режиме аналогично лептину и имеет максимальную концентрацию рано утром. У лиц с врожденным дефицитом лептина наблюдаются нарушения ритма секреции TSH [53].

Острая гиполептинемия, индуцированная голодом, ассоциирована с отклонениями в функционировании гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у людей (см. рисунок). Показано, что введение экзогенного лептина в замещающих дозах предотвращает индуцированные голоданием сдвиги пульсаторного ритма TSH и повышает уровень свободного Т4, но не влияет на индуцированное голоданием падение уровня Т3 у здоровых стройных мужчин [23]. У женщин с нормальной массой тела замещающие дозы лептина не влияли на индуцированные голоданием изменения ритма секреции TSH и концентрацию тиреоидных гормонов [29]. Авторы предполагают, что снижение уровня лептина у женщин на фоне кратковременного голодания не является критичным и поэтому заместительные дозы лептина не оказывают физиологических эффектов.

Одним из доказательств того, что лептин играет роль в поддержании веса, является его модулирующее влияние на тиреоидный статус. Когда уровень лептина падает, снижаются энергетический обмен, активность симпатической нервной системы и уровень тиреоидных гормонов, что создает условия для восстановления массы тела [54]. При обследовании лиц с нормальной и избыточной массой тела с относительной гиполептинемией, обусловленной гипокалорийной диетой, введение экзогенного лептина повышало уровень лептина в крови, что предшествовало потере веса. Кроме того, введение лептина вызывало повышение концентраций Т3 и Т4 в крови, но не TSH, который снижался по отношению к исходному показателю [54]. Было показано, что лептин может прямо стимулировать выделение Т4 из щитовидной железы и повышать биоактивность TSH [54]. Однако результаты обследования субъектов с избыточным весом и ожирением на фоне ограничения калорийности питания показали, что эффекты от введения экзогенного лептина в фармакологической дозе на уровень тиреоидных гормонов наблюдаются не всегда.

Роль лептина в регуляции оси гипоталамус–гипофиз–гормон роста. Мыши линий *ob/ob* и *db/db* имеют измененные тренды роста [55, 56]. Лептин повышает секрецию рилизинг-гормона роста (GHRH), индуцирующего секрецию гормона роста (GH) у мышей в клетках гипофиза *in vitro* [57]. Показано, что лептин восстанавливает вызванное голоданием снижение уровня GH и повышает лонгитудинальный рост костей у нормальных грызунов [56].

У человека регулирующее влияние лептина на систему гипоталамус–гипофиз–гормон роста отличается от такового у животных. Дети с врожденным дефицитом лептина имеют нормальные линейные размеры тела [45, 58], но у детей с мутацией рецептора лептина отсутствует пубертатный скачок роста и выявляются субнормальные концентрации следующих показателей: GH, IGF-1 и инсулиноподобного фактор роста-связывающего протеина-3 (IGFBP-3) [59]. У здоровых мужчин введение лептина восстанавливает индуцированное голоданием снижение IGF-1 [23]. У женщин с нормальным весом, у которых голодание обуславливает менее выраженное снижение уровня лептина, чем у мужчин, введение лептина не предотвращает снижение IGF-1 и IGFBP-3 [29]. Таким образом, у людей лептин влияет не столько на выделение гормона роста, сколько на секрецию IGF-1 и его связывающего белка на периферии, причем механизм этих регуляторных взаимодействий пока не ясен.

Роль лептина в регуляции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Кортикотропин-релизинг гормон (CRH) синтезируется в *PVN*, и лептин вызывает дозозависимую стимуляцию выделения CRH *in vitro* [60]. У *ob/ob*-дефицитных мышей выявляется повышенное стимулирующее действие адренкортикотропного гормона (ACTH) на надпочечники [61]. У нормальных мышей лептин притупляет вызванное стрессом повышение уровня ACTH и кортизола. Анализ параметров пульсового выделения лептина показал наличие обратной взаимосвязи между концентрацией циркулирующего лептина и ACTH у здоровых мужчин [62]. В нескольких исследованиях

показано, что, несмотря на нарушенную функцию лептина, обусловленную мутациями гена лептина и его рецептора, нормальная функция надпочечников сохраняется [45, 59]. У мужчин с острой недостаточностью лептина (голодание) и у женщин с хроническим дефицитом лептина (гипоталамическая аменорея) после введения экзогенного лептина существенных эффектов на функцию надпочечников не выявлено [23]. Вероятно, недостаток лептина может компенсироваться другими регуляторными механизмами, участвующими в обеспечении функционирования системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников.

Роль лептина в регуляции чувствительности к инсулину. У *ob/ob*-дефицитных мышей инъекция лептина приводит к значительному снижению уровня глюкозы в плазме крови, не связанному с потерей массы тела, что, видимо, свидетельствует о непосредственных эффектах на чувствительность к инсулину [63, 64]. В то же время у здоровых мышей с нормальной массой тела кратковременное воздействие лептина не оказывает существенного влияния на метаболизм глюкозы [7, 65].

Существует модель липоатрофии на мышах (линия AZIP/F-1), для которой характерен дефицит белой жировой ткани и, соответственно, невозможна адекватная продукция лептина (уровень протеина снижен примерно в 20 раз по сравнению с нормой) [66, 67]. Эти животные имеют ряд метаболических нарушений, таких как дислипидемия, инсулиновая резистентность, жировая инфильтрация печени. Трансплантация белой жировой ткани в физиологических количествах [68, 69], так же как и экзогенное введение лептина и адипонектина [70], улучшает инсулиновую чувствительность у мышей с липоатрофией [70, 71].

Интересно, что лечение лептином восстанавливает нормогликемию и нормализует периферическую инсулиновую чувствительность на моделях животных с сахарным диабетом первого типа (СД1) [72, 73]. Механизм, ответственный за эффект лептина при СД1, до конца не изучен. Введение лептина может активировать на периферии сигнальные пути, сходные с путями активации при воздействии инсулина, и опосредовать повышение в плазме глюкагона и гормона роста, что повышает чувствительность к инсулину и обеспечивает восстановление эугликемии [73]. Инфузия лептина может воздействовать также через центральные механизмы, ингибируя печеночную продукцию глюкозы путем подавления экспрессии генов глюконеогенеза в печени, таких как G-6-Pase и PEPCK [74].

Присутствие длинных или коротких форм ObR в периферических тканях доказывает, что лептин оказывает прямое действие независимо от опосредованного воздействия через ЦНС [75]. Установлено, что данный гормон повышает поступление глюкозы в скелетные мышцы у экспериментальных животных [76, 77]. Показано также, что он усиливает окисление глюкозы и жирных кислот в скелетных мышцах *in vivo* и *in vitro* [78, 79]. Именно эти эффекты лептина особенно важны, так как избыточное отложение липидов в скелетных мышцах характерно при развитии резистентности к инсулину [80]. Механизмы, благодаря которым лептин воздействует на метаболизм глюкозы и жирных кислот в скелетных мышцах, еще до конца не выяснены. Один из них предполагает перекрест между лептиновыми и инсулиновыми сигнальными путями, например, через активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (P13K) [81, 82]. Другим кандидатом, опосредующим эффект лептина в скелетных мышцах, считается 5-аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (АМПК). Показано, что лептин непосредственно стимулирует окисление жирных кислот через АМПК-путь в изолированных мышцах у мышей линии FVB [78].

Лептин оказывает прямое воздействие на метаболизм глюкозы в печени. Хотя под действием лептина не выявляются изменения в продукции глюкозы гепатоцитами в норме по сравнению с базальным состоянием, он существенно снижает продукцию глюкозы гепатоцитами в условиях инкубации в присутствии различных глюконеогенетических агентов [83]. Эти эффекты проявляются путем активации P13K-зависимой фосфодиэстеразы 3В (PDE3B), причем в большей степени, чем при активации АМПК [84, 85]. В клетках печени человека лептин сам по себе не оказывает эффектов на инсулиновую сигнальную систему, но его введение вызывает транзиторное повышение инсулин-индуцированной активации за счет фосфорилирования тирозина и связывания P13K с субстратом инсулинового рецептора (IRS-1) [86].

В ряде работ установлено, что лептин может усиливать окисление глюкозы и жирных кислот, а также активировать липолиз [87, 88]. Тем не менее, при ожирении у людей и в экспериментах на моделях интенсивное отложение липидов в жировой ткани не поддается существенной коррекции при экзогенном введении лептина. По-видимому, существует супрессивный механизм, который снижает действие данного протеина при избыточном накоплении жира. В некоторых исследованиях *in vitro*, использующих преадипоциты и адипоциты от стройных субъектов и лиц с ожирением, было показано, что лептин не влияет на базальное и инсулин-стимулированное поглощение глюкозы, а также на базальный и изопротеренол-стимулированный липолиз [89]. В то же время введение лептина индуцирует активацию STAT3- (Signal transducer and activator of transcription 3-acute phase response factor) и АМПК-систем в жировой ткани, причем одинаково как у мужчин, так и у женщин, как у субъектов с ожирением, так и у лиц без избыточной массы тела. Таким образом, лептин может оказывать благоприятные эффекты на метаболизм жировой ткани, однако их механизмы требуют дальнейшего изучения.

Установлено, что лептин значительно уменьшает выделение инсулина из панкреатических бета-клеток в физиологических условиях [90, 91]. Существует несколько механизмов подавления секреции инсулина путем прямого действия лептина на поджелудочную железу. Так, данный белок воздействует на аденозин-трифосфат (АТФ)-чувствительные K^+ -каналы путем P13R-зависимой активации фосфодиэстеразы 3В (PDE3В) [91] и снижает транспорт глюкозы в бета-клетки [92]. Показано также, что лептин может угнетать секрецию препроинсулина и инсулиновую активность *in vivo* и *in vitro* [93, 94]. Недавно обнаружено, что лептин ингибирует секрецию глюкагона панкреатическими бета-клетками [95]. Таким образом, лептин представляет собой сигнальную молекулу, продуцируемую жировой тканью, которая формирует сигнал для поджелудочной железы, чтобы супрессировать избыточную секрецию инсулина на фоне ожирения и метаболического синдрома. Следовательно, можно предположить, что существует адипо-инсулярная ось, функционирующая по принципу отрицательной обратной связи.

Лептин не оказывает влияния на базальный уровень или инсулин-стимулированное поглощение глюкозы в клетках скелетных мышц нормальных субъектов, лиц с ожирением и пациентов с СД2 [96]. Но при этом он непосредственно повышает окисление жирных кислот в скелетных мышцах у стройных субъектов, но не у лиц с ожирением [97]. Эти результаты являются прямым доказательством того, что у людей с ожирением существует резистентность к действию лептина.

У лиц с врожденным иммунодефицитом либо с иммунодефицитом вирусного происхождения, ассоциированным с липоатрофией (дефицит подкожного жира), отмечаются очень низкий уровень лептина и инсулиновая резистентность. Введение лептина улучшает параметры метаболизма у этих пациентов [98, 99]. Таким образом, лептин может прямо влиять на функцию панкреатических бета-клеток, воздействовать на чувствительность к инсулину и улучшать метаболизм у лептин-дефицитных субъектов. Но при этом он не может восстановить инсулиновую чувствительность у лиц с ожирением [100], не может активировать внутриклеточные сигнальные пути, улучшить состояние при диабете и нормализовать гликемический контроль у лиц, страдающих ожирением с СД2 [101].

Подводя итоги изучению внутриклеточных молекулярных путей действия лептина, следует отметить, что активация лептиновых рецепторов (ObRb) инициирует различные сигнальные каскады, такие как Janus kinase 2 (JAK2/STAT3) [102], P13K [103], митоген-активированная протеинкиназа (МАРК), внутриклеточные сигнал-зависимые киназы 1 и 2 (ERK1/2), c-Jun аминоксигнальной терминаторкиназы (JNK) и p38 [104, 105], 5-протеинкиназа, STAT3 и АМПК [78, 106, 107]. Их активация в лептиновой сигнальной сети представляется дифференциально регулируемой, но в то же время эти внутриклеточные пути подвергаются влиянию целого ряда гормональных, нейрональных и метаболических сигналов. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что введение лептина активизирует эти сигнальные пути дозозависимым образом в ряде периферических тканей, включая жировую, мышечную ткани и периферические моноклеарные клетки [101, 108]. Однако имеются данные, что напряжение (стресс) эндоплазматического ретикулума вызывает резистентность к сигналам лептина. Активация сигнальных путей достигает насыщения при концентрации лептина около 50 нг/мл, что является уровнем, характерным для лиц с ожирением.

Механизмы формирования лептиновой резистентности. В противоположность лицам с врожденным дефицитом лептина, субъекты с алиментарным ожирением имеют более высокий уровень лептина, чем лица без ожирения, и являются резистентными либо толерантными к действию лептина. Применение лептина в супрафизиологических дозах в качестве монотерапии для лечения ожирения оказалось малоэффективным. Лептин вводили в нарастающих дозах в течение 24 недель [109]. При обследовании участников, которые получали максимальные дозы, был получен результат в виде потери веса в среднем около 7 кг. Однако с учетом тех, кто полностью не закончил эксперимент, потеря веса составляла в среднем 3,3 кг [109]. Была выявлена большая вариабельность в эффективности лептинотерапии [109]. В другой работе использовали долгоживущую форму лептина [110]. Рандомизированное исследование, которое проводилось в течение 14 недель, не выявило достоверно падения веса у участников [110]. Только в супрафизиологических дозах лептин вызывал некоторое снижение веса у лиц с ожирением, но эффект был несущественным и не имел клинической значимости [109]. Данные о лептиновой резистентности либо толерантности у лиц с ожирением контрастируют с данными об эффективном влиянии лептина на потерю веса и другие физиологические показатели у лиц с дефицитом лептина, например, при остром голодании, гипоталамической аменорее и липодистрофии.

Резистентность к лептину впервые была показана в связи с мутацией рецептора лептина [59] и при некоторых моногенных синдромах с ожирением [111]. Большинство состояний оказались мультифакториальными, и лишь в редких случаях отмечались моногенные синдромы [112]. Установлено, что дефект рецептора лептина, характерный для *db/db* мышей, отсутствует у людей с ожирением. Некоторые генетические нарушения ассоциированы с гиперлипидемией [56], включая мутации Lys109Arg или Gln223Arg в рецепторе лептина (LEPR) [113]. Мутации в генах *POMC* и рецептора меланокортина 4 (MC4R) приводят к фенотипу ожирения и различным нейроэндокринным дисфункциям [114]. Другие варианты включают 241G/A мутацию гена рецептора меланокортина 3 (MC3R) [115] и два полиморфизма единичного нуклеотида (SNPs) – rs17817449 и rs1421085 – в гене ожирения (FTO) [116].

Нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер при ожирении частично связано со снижением активности транспортера лептина на фоне липидемии. Показано, что степень насыщения лептином различных зон головного мозга зависит от его концентрации в системе циркуляции. При проведении экспериментов на животных обнаружено, что, если лептин содержится в перфузате на уровне 1 нг/мл (как у стройных лиц), это приводит к более высокой его концентрации в гипоталамусе, чем в других зонах мозга. При концентрации лептина около 30 нг/мл (как у лиц с ожирением) гипоталамус содержит меньше этого белка, чем другие отделы мозга [107]. Селективная активация различных областей мозга при разных концентрациях лептина указывает на дифференцированные пути взаимодействия лептина с этими зонами. К тому же растворимые формы рецептора лептина ObRe являются антагонистами транспорта лептина путем ингибирования специфического транспорта и эндоцитоза лептина [117].

Сигнальная система лептина регулируется по типу отрицательной обратной связи, тормозящее действие которой наиболее выражено при ожирении и на фоне гиперлептинемии [118]. Экспрессия фактора супрессии цитокиновой сигнальной системы (SOCS3), наиболее важного ингибитора лептинового сигнального пути, индуцируется за счет активации JAK2/STAT3 пути (основной сигнальный путь лептина). И наоборот, активация SOCS3 вызывает ингибирование фосфорилирования и инактивации JAK2 и ObRb [119]. Введение лептина приводит к экспрессии STAT3 и резкому снижению веса у SOCS3-дефицитных мышей. Другим негативным регулятором STAT3-каскада считается SHP2 (agamous-like MADS-box protein). Протеин-тирозин-фосфатаза 1B (PTP1B) является еще одной молекулой, которая ингибирует лептиновый сигнальный путь за счет дефосфорилирования JAK2. PTP1B-дефицитные мыши имеют повышенную чувствительность к лептину и редуцированную массу жира [118]. Механизм отрицательной обратной связи может объяснить, почему высокий уровень лептина может приводить к тем же результатам, что и его дефицит.

Установлено, что напряжение эндоплазматического ретикулума играет роль в развитии лептиновой резистентности. Животные и люди, страдающие ожирением и диабетом, имеют характерные признаки напряжения эндоплазматического ретикулума в печени, жировой ткани и бета-

клетках поджелудочной железы [120, 121]. При исследовании тучных грызунов обнаружено, что напряжение эндоплазматического ретикулума приводит к снижению активности лептинового сигнального пути в гипоталамусе, а химические вещества, подавляющие напряжение эндоплазматического ретикулума, повышают чувствительность к лептину [122]. Индукция стресса эндоплазматического ретикулума у мышей путем интравентрикулярного введения тапсигардина приводит к активации их пищевого поведения и к повышению массы тела [123]. Серия экспериментов по изучению сигнальных путей *in vivo* и *in vitro* у людей с нормальной массой тела, с ожирением и диабетом показала, что стресс эндоплазматического ретикулума сопровождается угнетением лептиновой сигнальной системы [101, 108], приводя к инсулиновой резистентности.

Острый дефицит лептина вызывает дисбаланс в системе нейроэндокринной регуляции, а введение экзогенного лептина позволяет восстановить ее. В настоящее время существует препарат человеческого рекомбинантного лептина, который оказывает благоприятный терапевтический эффект у лиц с острым дефицитом лептина (врожденный дефицит лептина, липодистрофия, гипоталамическая аменорея). С другой стороны, лица с ожирением и гиперлипидемией характеризуются резистентностью к действию лептина. Для нормализации метаболизма на фоне резистентности к лептину необходим поиск препаратов, способных уменьшить напряжение эндоплазматического ретикулума. Целевая терапия ожирения, по-видимому, должна рассматривать пути повышения чувствительности лептиновых рецепторов у лиц с высоким уровнем циркулирующего лептина. Ряд авторов предлагают использование фармакологического препарата амилина и его аналогов как синергистов в действии лептина на жировой обмен и потерю веса [124]. Актуальные исследования посвящены поиску фармакологических препаратов, восстанавливающих чувствительность к лептину и, соответственно, способствующих нивелированию патогенетических последствий ожирения и метаболического синдрома.

Как показано на рисунке, состояние избыточного потребления энергии ассоциировано с гиперлептинемией, при этом гипоталамус резистентен либо толерантен к действию высоких доз лептина (жирная линия в правой части рисунка). Дефицит энергии приводит к гиполептинемии (левая часть рисунка). В результате комплекс нейрональных путей, включающих орексигенные и анорексигенные сигналы, активируется, чтобы повысить поступление пищи в организм. В ответ на снижение уровня лептина повышается экспрессия орексигенных нейропептидов AgRP, NPY в аркуатных (ARC) и вентромедиальных (VMH) ядрах гипоталамуса. Наряду с этим осуществляется связь между соответствующими зонами гипоталамуса (LHA и VTA). Лептин действует на VTA-зону мезолимбической дофаминовой системы, что влияет на регуляцию питания и чувство насыщения, а кроме того, он активирует NTS ствола мозга, способствуя насыщению. Гормон имеет прямое или опосредованное влияние на PVN и PO, что важно для нейроэндокринных ответов на энергетическую депривацию, включая снижение уровня половых и тиреоидных гормонов. Лептин оказывает прямое и опосредованное действие на инсулиновую резистентность (пунктирные стрелки на рисунке).

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования, проведенные на протяжении последних 20 лет, демонстрируют важную роль лептина в регуляции энергетического гомеостаза и нейроэндокринных функций в организме.

Литература

1. Zhang F., Basinski M.B., Beals J. M. et al. // Nature. 1997. Vol. 387. P. 206–209.
2. Margetic S., Gazzola C., Pegg G. G. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. Vol. 26. P. 1407–1433.
3. Coleman D. L. // Diabetologia. 1973. Vol. 9. P. 294–298.
4. Hummel K. P., Dickie M. M., Coleman D. L. // Science. 1966. Vol. 153. P. 1127–1128.
5. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // Nature. 1994. Vol. 372. P. 425–432.
6. Lee G. H., Proenca R., Montez J. M. et al. // Nature. 1996. Vol. 379. P. 632–635.
7. Harris R. B., Zhou J., Redmann S. M. Jr. et al. // Endocrinology. 1998. Vol. 139. P. 8–19.
8. Hsu A., Aronoff D. M., Phipps J. et al. // Clin. Exp. Immunol. 2007. Vol. 150. P. 332–339.
9. Fei H., Okano H. J., Li C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 7001–7005.
10. Tartaglia L. A. // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 6093–6096.
11. Bjorbaek C., Elmquist J. K., Michl P. et al. // Endocrinology. 1998. Vol. 139. P. 3485–3491.

12. Hileman S. M., Pierroz D. D., Masuzaki H. et al. // *Endocrinology*. 2002. Vol. 143. P. 775–783.
13. Elmquist J. K., Bjorbaek C., Ahima R. S. et al. // *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 395. P. 535–547.
14. Houseknecht K. L., Mantzoros C. S., Kuliawat R. et al. // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. P. 1638–1643.
15. Mullington J. M., Chan J. L., van Dongen H. P. et al. // *J. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 15. P. 851–854.
16. Bluher S., Mantzoros C. S. // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. P. 991S–997S.
17. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 292–295.
18. Yannakoulia M., Yiannakouris N., Bluher S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 1730–1736.
19. Mantzoros C. S., Moschos S. J. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1998. Vol. 49. P. 551–567.
20. Chan J. L., Bluher S., Yiannakouris N. et al. // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. P. 2105–2112.
21. Lin K. C. // *Kaohsiung. J. Med. Sci.* 2000. Vol. 16. P. 13–19.
22. Boden G., Chen X., Mozzoli M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 3419–3423.
23. Chan J. L., Heist K., DePaoli A. M. et al. // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 1409–1421.
24. Chan J. L., Mantzoros C. S. // *Pituitary*. 2001. Vol. 4. P. 87–92.
25. Mantzoros C. S. // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130. P. 671–680.
26. Ahima R. S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. // *Nature*. 1996. Vol. 382. P. 250–252.
27. Miller K. K., Parulekar M. S., Schoenfeld E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2309–2312.
28. Lee J. H., Chan J. L., Sourlas E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 2605–2611.
29. Chan J. L., Matarese G., Shetty G. K. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 8481–8486.
30. Yu W. H., Kimura M., Walczewska A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 1023–1028.
31. Hill J. W., Elmquist J. K., Elias C. F. // *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 294. P. E827–E832.
32. De Roux N., Genin E., Carel J. C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. P. 10972–10976.
33. Seminara S. B., Messenger S., Chatzidaki E. E. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1614–1627.
34. Gottsch M. L., Cunningham M. J., Smith J. T. et al. // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145. P. 4073–4077.
35. Irwig M. S., Fraley G. S., Smith J. T. et al. // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 80. P. 264–272.
36. Smith J. T., Acohido B. V., Clifton D. K. et al. // *J. Neuroendocrinol.* 2006. Vol. 18. P. 298–303.
37. Lehman M. N., Coolen L. M., Goodman R. L. // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151. P. 3479–3489.
38. Licinio J., Negrao A. B., Mantzoros C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. P. 2541–2546.
39. Chehab F. F., Lim M. E., Lu R. // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 12. P. 318–320.
40. Frisch R. E., McArthur J. W. // *Science*. 1974. Vol. 185. P. 949–951.
41. Mantzoros C. S. // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130. P. 671–680.
42. Mantzoros C. S., Flier J. S., Rogol A. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 1066–1070.
43. Licinio J., Negrao A. B., Mantzoros C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 4140–4147.
44. Roemmich J. N., Clark P. A., Berr S. S. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 275. P. E543–E551.
45. Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 879–884.
46. Licinio J., Caglayan S., Ozata M. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. P. 4531–4536.
47. Sanchez V. C., Goldstein J., Stuart R. C. et al. // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114. P. 357–369.
48. Legrady G., Emerson C. H., Ahima R. S. et al. // *Endocrinology*. 1997. Vol. 138. P. 2569–2576.
49. Kim M. S., Small C. J., Stanley S. A. et al. // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 1005–1011.
50. Paz-Filho G., Delibasi T., Erol H. K. et al. // *Thyroid. Res.* 2009. Vol. 2. P. 11.
51. Van der Kroon P. H., Boldewijn H., Langeveld-Soeter N. // *Int. J. Obes.* 1982. Vol. 6. P. 83–90.
52. Flier J. S., Harris M., Hollenberg A. N. // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 859–861.
53. Mantzoros C. S., Ozata M., Negrao A. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 3284–3291.
54. Rosenbaum M., Goldsmith R., Bloomfield D. et al. // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 3579–3586.
55. Garris D. R., Burkemper K. M., Garris B. L. // *Diabetes. Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. P. 311–322.
56. Gat-Yablonski G., Phillip M. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2008. Vol. 11. P. 303–308.
57. Pombo M., Pombo C. M., Garcia A. et al. // *Horm. Res.* 2001. Vol. 1. Suppl. 55. P. 11–16.
58. Farooqi I. S., Matarese G., Lord G. M. et al. // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. P. 1093–1103.
59. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. // *Nature*. 1998. Vol. 392. P. 398–401.
60. Costa A., Poma A., Martignoni E. et al. // *Neuroreport*. 1997. Vol. 8. P. 1131–1134.
61. Bray G. A., York D. A. // *Physiol. Rev.* 1979. Vol. 59. P. 719–809.
62. Licinio J., Mantzoros C., Negrao A. B. et al. // *Nat. Med.* 1997. Vol. 3. P. 575–579.
63. Halaas J. L., Gajiwala K. S., Maffei M. et al. // *Science*. 1995. Vol. 269. P. 543–546.
64. Pelleymounter M. A., Cullen M. J., Baker M. B. et al. // *Science*. 1995. Vol. 269. P. 540–543.
65. Rossetti L., Massillon D., Barzilai N. et al. // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 27758–27763.
66. Brennan A. M., Mantzoros C. S. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 2. P. 318–327.
67. Moitra J., Mason M. M., Olive M. et al. // *Genes. Dev.* 1998. Vol. 12. P. 3168–3181.
68. Gavrilova O., Marcus-Samuels B., Leon L. R. et al. // *Nature*. 2000. Vol. 403. P. 850–851.
69. Kim J. K., Gavrilova O., Chen Y. et al. // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 8456–8460.
70. Shimomura I., Hammer R. E., Ikemoto S. et al. // *Nature*. 1999. Vol. 401. P. 73–76.
71. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 941–946.
72. Chinooskwong N., Wang J. L., Shi Z. Q. // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 1487–1492.
73. Denroche H. C., Levi J., Wideman R. D. et al. // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. P. 1414–1423.
74. German J. P., Thaler J. P., Wisse B. E. et al. // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152. P. 394–404.
75. Wang Y., Kuropatwinski K. K., White D. W. et al. // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 16216–16223.

76. Bates S. H., Gardiner J. V., Jones R. B. et al. // *Horm. Metab. Res.* 2002. Vol. 34. P. 111–115.
77. Berti L., Kellerer M., Capp E. et al. // *Diabetologia.* 1997. Vol. 40. P. 606–609.
78. Minokoshi Y., Kim Y. B., Peroni O. D. et al. // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 339–343.
79. Muoio D. M., Dohm G. L., Fiedorek F. T. Jr. et al. // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. P. 1360–1363.
80. Greco A. V., Mingrone G., Giancaterini A. et al. // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. P. 144–151.
81. Kellerer M., Koch M., Metzinger E. et al. // *Diabetologia.* 1997. Vol. 40. P. 1358–1362.
82. Maroni P., Bendinelli P., Piccoletti R. // *Cell. Biol. Int.* 2005. Vol. 29. P. 542–550.
83. Ceddia R. B., Lopes G., Souza H. M. et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23. P. 1207–1212.
84. Huang W., Dedousis N., Bhatt B. A. et al. // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 21695–21700.
85. Zhao A. Z., Shinohara M. M., Huang D. et al. // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 11348–11354.
86. Szanto I., Kahn C. R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. P. 2355–2360.
87. Ceddia R. B., William W. N. Jr., Lima F. B. et al. // *J. Endocrinol.* 1998. Vol. 158. P. R7–R9.
88. Perez C., Fernandez-Galaz C., Fernandez-Agullo T. et al. // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. P. 347–353.
89. Aprath-Husmann I., Rohrig K., Gottschling-Zeller H. et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25. P. 1465–1470.
90. Ahren B., Havel P. J. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1999. Vol. 277. P. R959–R966.
91. Harvey J., Ashford M. L. // *J. Physiol.* 1998. Vol. 511. P. 695–706.
92. Lam N. T., Cheung A. T., Riedel M. J. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* 2004. Vol. 32. P. 415–424.
93. Kulkarni R. N., Wang Z. L., Wang R. M. et al. // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 2729–2736.
94. Seufert J., Kieffer T. J., Habener J. F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 674–679.
95. Marroqui L., Vieira E., Gonzalez A. et al. // *Diabetologia.* 2011. Vol. 54. P. 843–851.
96. Ranganathan S., Ciaraldi T. P., Henry R. R. et al. // *Endocrinology.* 1998. Vol. 139. P. 2509–2513.
97. Steinberg G. R., Parolin M. L., Heigenhauser G. J. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 283. P. E187–E192.
98. Fiorenza C. G., Chou S. H., Mantzoros C. S. // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 137–150.
99. Tsioufas S., Perelas A., Wanke C. et al. // *J. Infect.* 2010. Vol. 61. P. 101–113.
100. Mittendorfer B., Horowitz J. F., DePaoli A. M. et al. // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. P. 1474–1477.
101. Moon H. S., Matarese G., Brennan A. M. et al. // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. P. 1647–1656.
102. Gao Q., Horvath T. L. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 294. P. E817–E826.
103. Kim Y. B., Uotani S., Pierroz D. D. et al. // *Endocrinology.* 2000. Vol. 141. P. 2328–2339.
104. Severin S., Ghevaert C., Mazharian A. // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 8. P. 17–26.
105. Sharma V., Mustafa S., Patel N. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 617. P. 113–117.
106. Ahima R. S. // *Obesity (Silver Spring).* 2006. Vol. 5. Suppl. 14. P. 242S–249S.
107. Banks W. A., Clever C. M., Farrell C. L. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 278. P. E1158–E1165.
108. Moon H. S., Chamberland J. P., Diakopoulos K. N. et al. // *Diabetes. Care.* 2011. Vol. 34. P. 132–138.
109. Heymsfield S. B., Greenberg A. S., Fujioka K. et al. // *JAMA.* 1999. Vol. 282. P. 1568–1575.
110. Hukshorn C. J., Saris W. H., Westerterp-Plantenga M. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 4003–4009.
111. Farooqi I. S., O'Rahilly S. // *Annu. Rev. Med.* 2005. Vol. 56. P. 443–458.
112. Farooqi I. S., Wangenstein T., Collins S. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 237–247.
113. Lahlou N., Issad T., Lebouc Y. et al. // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. P. 1980–1985.
114. Farooqi S. // *Horm. Res.* 2007. Vol. 5. Suppl. 68. P. 5–7.
115. Yiannakouris N., Melistas L., Kontogianni M. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* 2004. Vol. 27. P. 714–720.
116. Van Rossum C. T., Hoebee B., van Baak M. A. et al. // *Obes. Res.* 2003. Vol. 11. P. 377–386.
117. Tu H., Kastin A. J., Hsueh H. et al. // *J. Cell. Physiol.* 2008. Vol. 214. P. 301–305.
118. Oswal A., Yeo G. // *Obesity (Silver Spring).* 2009. Vol. 18. P. 221–229.
119. Myers M. G., Cowley M. A., Munzberg H. // *Annu. Rev. Physiol.* 2008. Vol. 70. P. 537–556.
120. Boden G., Duan X., Homko C. et al. // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. P. 2438–2444.
121. Marchetti P., Bugliani M., Lupi R. et al. // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. P. 2486–2494.
122. Ozcan L., Ergin A. S., Lu A. et al. // *Cell. Metab.* 2009. Vol. 9. P. 35–51.
123. Won J. C., Jang P. G., Namkoong C. et al. // *Obesity (Silver Spring).* 2009. Vol. 17. P. 1861–1865.
124. Roth J. D., Roland B. L., Cole R. L. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. P. 7257–7262.
125. Mantzoros C. S., Magkos F., Brinkoetter M. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 301. P. E567–E584.

T. A. MITYUKOVA, S. V. MANKOVSKAYA, N. M. AKULEVICH, T. Yu. PLATONOVA, S. B. KOHAN

ROLE OF LEPTIN IN THE REGULATION OF NEUROENDOCRINE FUNCTIONS

Summary

This article reviews the data on leptin and the molecular mechanisms of its action. The role of leptin in the neuroendocrine response to fasting, in the regulation of hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-thyroid axes, as well as the effects of this peptide on “hypothalamus-pituitary-growth hormone” and “hypothalamus-pituitary-adrenals” systems has been summarized. The interaction between the leptin and insulin signaling pathways and the tasks related to the leptin resistance have been discussed.