

Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики

© Д.А. Бородкина^{1,2*}, О.В. Груздева^{1,3}, О.Е. Акбашева⁴, Е.В. Белик¹, Е.И. Паличева^{1,3}, О.Л. Барбараш^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровский

государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Лептин и его рецепторы — ключевые регуляторы массы тела и энергетического гомеостаза. Снижение чувствительности тканей к лептину приводит к развитию ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии и т.д. В настоящее время феномен лептинорезистентности объясняют рядом механизмов, включая нарушения структуры гена, транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер и сигналинга от лептиновых рецепторов. Однако неизвестно, уменьшение количества рецепторов какой именно области приводит к развитию лептинорезистентности. Не было обнаружено связи между базальным уровнем лептина при ожирении и экспрессией рецепторов к лептину в скелетных мышцах. Представляет интерес также изучение вклада жировой ткани различной локализации в регуляцию секреции лептина и активность его рецепторов. Термин «лептинорезистентность» отражает сложный патофизиологический феномен с широкими перспективами для изучения. В настоящем обзоре анализируются возможные методы диагностики лептинорезистентности.

Ключевые слова: лептин, рецепторы к лептину, лептинорезистентность.

Leptin resistance: unsolved diagnostic issues

© Daria A. Borodkina^{1,2*}, Olga V. Gruzdeva^{1,3}, Olga E. Akbasheva⁴, Ekaterina V. Belik¹, Elena I. Palicheva^{1,3}, Olga L. Barbarash^{1,3}

¹Research institute for complex issues of cardiovascular diseases, Kemerovo, Russia; ²Kemerovo regional clinical hospital, Kemerovo, Russia; ³Kemerovo state medical university, Kemerovo, Russia; ⁴Siberian state medical university, Tomsk, Russia

Leptin and its receptors are key regulators of body weight and energy homeostasis. A decrease in tissue sensitivity to leptin leads to the development of obesity, insulin resistance, dyslipidemia, etc. Currently, the phenomenon of leptin resistance is explained by a number of mechanisms, including impairment of gene structure, leptin transport through the blood-brain barrier, and leptin receptor signaling. However, it is not known, a decrease in the number of receptors of which area leads to the development of leptin resistance. No relationship has been found between the basal leptin level in obesity and expression of leptin receptors in the skeletal muscles. It is also important to investigate the contribution of fatty tissue of different localization to leptin secretion regulation and activity of its receptors. The term «leptin resistance» reflects a complex pathophysiological phenomenon with broad perspectives for study. In this review, we analyze methods of diagnosing leptin resistance.

Keywords: leptin, leptin receptors, leptin resistance.

Лептин — гормон жировой ткани, регулирующий аппетит, играет ключевую роль в развитии ожирения, являющегося серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества [1]. Лептин и его рецепторы были идентифицированы в качестве ключевых регуляторов массы тела и энергетического гомеостаза более 20 лет назад. Повышение концентрации лептина снижает аппетит и приводит к уменьшению массы тела [2]. Однако при ожирении, несмотря на рост концентрации лептина, его анорексигенный эффект снижается [3]. Данное состояние принято называть лептинорезистентностью (ЛР). ЛР развивается вследствие дефекта передачи внутриклеточных сигналов от лептинового рецептора или снижения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер [4]. Четкие критерии диагностики ЛР отсутствуют. Большинство исследований, посвященных влиянию ЛР на различные метаболические процессы, проводятся на мышцах с генотипом db/db (особи с мутацией гена рецептора OB-Rb) [5]. Данная мутация редко встречается в человеческой популяции, что усложняет изучение ЛР и поиск ее диагностических маркеров. Перед исследователями встает ряд вопросов: является ли высокая концентрация лептина достаточным поводом для диагноза ЛР, должно ли повышение уровня лептина регистрироваться однократно или в динамике и т.п. Необходимость конкретных критери-

ев диагностики ЛР диктуется многообразием метаболических эффектов лептина — его влиянием на массу тела, уровень глюкозы, липидный спектр и др. [6, 7]. Данные о плейотропных эффектах лептина (среди которых влияние на иммунитет, гемопоэз, ангиогенез, развитие сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний и рака) возобновили интерес к изучению лептина и его рецепторов [8].

Лептин: история изучения и предполагаемые перспективы

В 1950 г. А. Ingalls и соавт. [9] описали мутантный штамм мышей (ob/ob), которые характеризовались тяжелым ожирением, гиперфагией, снижением основного обмена и термогенеза, низкой физической активностью. В 1973 г. D. Coleman [10] показал, что скрещивание мышей ob/ob с мышцами дикого типа приводит к появлению потомства с нормальной массой тела и основным обменом. Полученные результаты натолкнули исследователей на предположение о генетической природе ожирения и наличии некоего циркулирующего фактора «насыщения». 20 лет спустя, в 1994 г. Y. Zhang и соавт. [11] идентифицировали ген *ob*, отвечающий за развитие ожирения у мышей ob/ob, гомозиготных по этому гену. Продукт гена *ob* впоследствии был назван лептином (от греч. *λεπτός* — «тонкий»). Инъекции ре-

комбинантного лептина мышам *ob/ob* и мышам дикого типа привели к сокращению объема жировой ткани без изменения тощей массы тела [12].

В 1995 г. при сравнении структуры гена *ob* у людей со сниженной и повышенной массой тела различий обнаружено не было [13]. Более того, у лиц с ожирением уровень мРНК лептина оказался очень высоким [14]. Мутации гена *ob* у человека крайне редки и ассоциируются с гиперфагией, морбидным ожирением, развивающимся вскоре после рождения, а также с гипоталамическим гипогонадизмом. У людей с дефицитом лептина гиперинсулинемия, гипергликемия, гиперкортицизм и гипотермия отсутствуют [15]. Это позволило предположить, что ожирение в данном случае связано не с дефектом самого лептина, а со снижением клеток-мишеней к нему. Действительно, инъекции лептина мышам с дефектным лептиновым рецептором (генотип *db/db*, ожирение + сахарный диабет) не влияли ни на аппетит, ни на массу тела животных [16].

Рецепторы к лептину и передача сигнала

Рецепторы к лептину относятся к семейству цитокиновых рецепторов класса 1 и кодируются геном *db*. Множественные сплайс-варианты мРНК *Ob-R* кодируют, по крайней мере, 6 изоформ рецепторов лептина, но лишь *Ob-Rb* (длинная изоформа) содержит внутриклеточный мотив, необходимый для активации JAK (Januskinase) — STAT (signal transducers and activators of transcription) пути передачи сигналов. Основные эффекты лептина реализуются именно через эту изоформу [17]. У изоформы рецептора *Ob-Re* трансмембранный и внутриклеточный домены отсутствуют, и он циркулирует в крови как растворимый рецептор. С помощью радиоиммунного метода была обнаружена четкая позитивная корреляция между уровнем лептина в сыворотке и количеством жира в организме. Содержание лептина менялось также при голодании и насыщении [18]. Данные об отсутствии дефицита лептина у лиц с ожирением легли в основу концепции ЛР как ключевого звена формирования ожирения и сопутствующих ему метаболических расстройств. Эта концепция была подтверждена результатами плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с введением рекомбинантного лептина пациентам с ожирением. Независимо от вводимой дозы, масса тела пациентов не менялась [19]. Кроме того, было показано, что влияние лептина на потребление пищи и расход энергии по-разному проявляется у худых лиц и лиц с ожирением, что также предполагает у них различную чувствительность к гормону [20].

Механизмы формирования лептинорезистентности

В настоящее время предложен ряд объяснений феномена ЛР. Они включают нарушения структуры гена *ob*, транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, функции лептиновых рецепторов и

внутриклеточных механизмов передачи лептинового сигнала.

Генетическая мутация

В редких случаях удается установить наследственную природу ЛР. Мутации генов *ob* и *db* у человека крайне редки и вызывают у гомозигот гиперфагию, морбидное ожирение и гипоталамический гипогонадизм [21]. У гетерозигот отмечается относительное снижение уровня лептина и увеличение объема жировой ткани на 30%. Мутация гена, кодирующего рецептор *Ob-R*, обнаружена только у 3 сестер. Она заключалась в замене гуанина на аденин в сплайс-донорском сайте экзона 16 и образовании укороченного рецептора без трансмембранного и внутриклеточного доменов [22]. Мутантные рецепторы циркулируют в высокой концентрации и способны связывать лептин. У этих пациентов наблюдалась гиперфагия, раннее ожирение и гипоталамический гипогонадизм; также были нарушены секреция тиротропина и гормона роста [23]. Таким образом, мутации в генах лептина или его рецептора не являются основными факторами формирования ЛР в общей популяции.

Нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер

ЛР может быть следствием нарушений транспорта лептина из крови в мозг на уровне гематоэнцефалического барьера. Сосуды головного мозга экспрессируют короткую форму рецепторов лептина *Ob-Ra*, способную связывать лептин и транспортировать его из крови в интерстициальную ткань головного мозга и в спинномозговую жидкость [24]. При концентрации лептина в сыворотке более 25—30 нг/мл, его уровень в тканях мозга и спинномозговой жидкости перестает возрастать. Таким образом, на фоне избытка лептина проницаемость для него гематоэнцефалического барьера снижается. У лиц с ожирением наблюдается даже снижение концентрации лептина в спинномозговой жидкости на фоне ее роста в сыворотке крови [25]. Данный феномен может играть определенную роль в развитии ЛР и ожирения.

Регуляция уровня лептина

Концентрация лептина напрямую зависит от активности гена *ob*; поэтому факторы, на нее влияющие, могут оказывать существенное влияние на состояние жировой ткани и формирование ЛР. Снижение экспрессии гена *ob* в адипоцитах может приводить к увеличению объема жировой ткани до тех пор, пока не будет достигнут необходимый уровень лептина. При этом на фоне явного ожирения концентрация лептина в сыворотке может оставаться нормальной. Таким механизмом объясняют предрасположенность к ожирению у индейцев Пима, для которых характерен сравнительно низкий уровень лептина в сыворотке [26].

Экспрессия гена *ob* коррелирует с содержанием липидов в клетке и с размером адипоцита. Механизм, благодаря которому клеточный жир влияет на продукцию лептина, не ясен. Почему-то культивируемые адипоциты запасают гораздо меньше жира, чем *in vivo*, что препятствует анализу системы внутриклеточных сигналов [27].

Внешние сигналы также могут модулировать экспрессию лептина. О влиянии голода и перекармливания сказано выше. Ночью уровень лептина возрастает примерно на 30% [28].

Известно, что лептин сам играет важную роль в развитии резистентности к своему действию, что называют «лептин-индуцированной ЛР». Перманентное повышение уровня лептина ухудшает состояние лептиновых рецепторов и уменьшает их общее количество. Развивающаяся при этом ЛР увеличивает предрасположенность пациентов к алиментарному ожирению, которое способствует дальнейшему росту уровня лептина и усугублению ЛР. Так формируется порочный круг [29].

В развитии ассоциированной с ожирением ЛР участвуют также гипоталамическое воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума и нарушение аутофагии [30].

Диагностика лептинорезистентности

До сих пор не ясно, как эффективно оценивать чувствительность к лептину в клинических условиях. Можно предположить, что чувствительность к лептину напрямую связана с ожирением и объемом жировой ткани. Типичные пациенты с ожирением характеризуются повышенной концентрацией лептина и избыточной экспрессией гена *ob* в жировой ткани [31, 32]. Поэтому многие авторы [33–35] рассматривают гиперлептинемия как ключевой маркер ЛР. Ряд работ [36] продемонстрировал ассоциацию между абдоминальным ожирением и высокой концентрацией лептина, что объясняют именно ЛР. Однако четкие критерии ЛР так и не были приведены ни в одном из исследований.

Каждый человек, вероятно, характеризуется индивидуальной реакцией на перекармливание или ожирение. В пользу этого говорят половой диморфизм в концентрации циркулирующего лептина [37] и снижение уровня мРНК гена *ob* с возрастом [38]. Кроме того, нельзя ориентироваться лишь на концентрацию лептина, так как она зависит не только от интенсивности его синтеза, но и от клиренса и связывания с рецепторами [39].

Ряд исследований [40–43] указывает на то, что ключевыми маркерами в диагностике ЛР могут служить концентрация лептиновых рецепторов и их мРНК. Так как реализация основных метаболических эффектов лептина зависит не столько от его уровня, сколько от количества рецепторов к нему, определение их содержания представляет значитель-

ный интерес. Показано, что ожирение ассоциируется со снижением экспрессии генов коротких и длинных изоформ рецептора (OB-Ra и OB-Rb соответственно) в гипоталамусе, гепатоцитах, жировой ткани и мышцах. Экспрессия рецепторов лептина в клеточных культурах может быть связана с концентрацией лептина. Добавление экзогенного лептина к культуре клеток снижает экспрессию его рецепторов [44], тогда как снижение концентрации циркулирующего лептина при длительном голодании, напротив, сопровождается ростом уровня мРНК OB-R [45].

Все большую диагностическую ценность приобретает определение индекса свободного лептина (FLI): отношения между уровнями лептина и OB-R, умноженное на 100 [46, 47]. Однако до сих пор отсутствуют данные о референсном диапазоне этого показателя, что ограничивает его использование.

М. Jasquier и соавт. [49] разработали математическую модель диагностики ЛР, основанную на предположении, что лептин сам регулирует активность своих рецепторов. Новая модель учитывает динамику уровня лептина и лептиновых рецепторов, регуляцию потребления пищи и массу тела. Как было продемонстрировано на данной модели, при нормальном количестве жировой ткани постоянные инфузии лептина потенцируют снижение чувствительности к нему вследствие снижения плотности рецепторов и ведут к увеличению потребления пищи. Авторы предполагают дальнейшее усовершенствование модели за счет включения в нее скорости прохождения лептина через гематоэнцефалический барьер.

Рецепторы к лептину локализованы во многих тканях [49]. Однако до сих пор неизвестно, уменьшение количества активных рецепторов в какой именно ткани приводит к развитию ЛР. Так, не обнаружено никакой связи между базальным уровнем лептина при ожирении и экспрессии рецепторов к лептину в скелетных мышцах, в частности в мышцах верхних конечностей. В отличие от этого была выявлена отрицательная связь между концентрацией лептина в плазме и уровнями мРНК OB-Ra и OB-Rb в гипоталамусе и печени у грызунов [50, 51]. Также представляет интерес изучение вклада жировой ткани различной локализации в регуляцию секреции лептина и экспрессию его рецепторов. В эпикардиальных адипоцитах секреция лептина оказывается более интенсивной, чем в адипоцитах подкожной жировой ткани [52]. Таким образом, не только количество рецепторов, но и их локализация может вносить вклад в развитие ЛР.

Заключение

Клиническая значимость ЛР как ключевого фактора развития метаболических нарушений определяет необходимость дальнейших углубленных исследований с целью формирования четких критериев диагностики этого состояния.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведена на личные средства авторского коллектива.

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

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Самородская И.В., Кондрикова Н.В. Сердечно-сосудистые заболевания и ожирение. Возможности бариатрической хирургии. // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2015. — №3. — С. 53—60. [Samorodskaya IV, Kondrikova NV. Cardiovascular disease and obesity. The possibility of bariatric surgery. *Complex problems of serdechno-sosudistyh zabolovaniy*, 2015; (3): 53-60. (In Russ.)].
- Morioka T, Mori K, Motoyama K, et al. Ectopic fat accumulation and glucose homeostasis: role of leptin in glucose and lipid metabolism and mass maintenance in skeletal muscle. *Musculoskeletal Disease Associated with Diabetes Mellitus*. Springer Japan. 2016;201-213. doi: 10.1007/978-4-431-55720-3_14
- Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Покровская Р.А., и др. Ожирение: роль лептина. // *Лечение и профилактика*. — 2014. — №2. — С. 86—91. [Ametov AS, Abdulkadirova FR, Pokrovskaya RA, et al The obesity: the role of leptin. *Lechenie i profilaktika*. 2014;2:86-91. (In Russ.)].
- Banks WA, William A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1264:13-19. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06568.x
- Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulis KI, et al. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respiratory Research*. 2010;11(1):152. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06568.x
- Osborn O, Sanchez-Alavez M, Brownell SE, et al. Metabolic characterization of a mouse deficient in all known leptin receptor isoforms. *Cellular and molecular neurobiology*. 2010;30(1): 23-33. doi: 10.1007/s10571-009-9427-x
- Paz-Filho G, Mastrorandi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism*. 2015;64(1):146-156. doi: 10.1016/j.metabol.2014.07.014
- Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2-го типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — Т. 120. — №4. — С. 59—67. [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. The Interrelation of indicators augy-rhenium and adipokines with the risk of diabetes type 2 a year after the PE-renesansa myocardial infarction. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015;120(4):59-67. (In Russ.)].
- Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *Journal of Heredit*. 1950 Dec;41(12):317-318. doi: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a106073
- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973;9:294-298. doi: 10.1007/BF01221857
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505):425-432. doi: 10.1038/372425a0
- Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, et al. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life Sciences*. 2015;140:57-63. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.003
- Kosteli A, Soguru E, Haemmerle G, et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(10):3466-3479. doi: 10.1172/JCI42845
- Considine RV, Considine EL, Williams CJ, et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest*. 1995;95:2986-2988.10 doi: 10.1172/JCI118007
- 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. *International journal of cancer*. 2005;118(6):1414-1419. doi: 10.1002/ijc.21543
- Kilpeläinen TO, Carli JFM, Skowronski AA, et al. Genome-wide metaanalysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nature communications*. 2016;7:10494. doi: 10.1038/ncomms10494
- Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *Journal of Endocrinology*. 2014;223(1):T63-T70. doi: 10.1530/JOE-14-0480
- Wada N, Hirako S, Takenoya F, et al. Leptin and its receptors. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2014;61:191-199. doi: 10.1016/j.jchemneu.2014.09.002
- Tsai PJS, Davis J, Bryant-Greenwood G. Systemic and placental leptin and its receptors in pregnancies associated with obesity. *Reproductive Sciences*. 2014;22(2):189-197. doi: 10.1177/1933719114537718
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2011;5:15. doi: 10.1016/j.orcp.2011.08.082
- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996;45(11):1455-1462. doi: 10.2337/diab.45.11.1455
- Fischer-Posovszky P, Funcke JB, Wabitsch M. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):48-54. doi: 10.1056/NEJMoa1406653
- Friedman J. 20 years of leptin: leptin at 20: an overview. *Journal of endocrinology*. 2014;223(1):T1-T8. doi: 10.1530/JOE-14-0405
- Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — №4. — С. 107—110. [Chumakov GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Patogeneticheskie mekhanizmy leptinorezistentnosti. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015;4:107-110. (In Russ.)].
- Philbrick KA, Wong CP, Branscum AJ, et al. Leptin stimulates bone formation in ob/ob mice at doses having minimal impact on energy metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2017;232(3):461-474. doi: 10.1530/JOE-16-0484
- Mainardi M, Pizzorusso T, Maffei M. Environment, leptin sensitivity, and hypothalamic plasticity. *Neural plasticity*. 2013;8. doi: 10.1155/2013/438072
- Miller AA. *Deconstructing Normal: Leptin Variation Across and Within Population* [dissertation]. Northwestern University; 2013.
- Zhang Y, Ren J. Leptin and Obesity. *Obesity*. 2016;45-58. doi: 10.1007/978-3-319-19821-7_4
- Gonzalez-Carter D, Goode AE, Fiammengio R, et al. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain barrier model. *Journal of Neuroendocrinology*. 2016;28(6). doi: 10.1111/jne.12392
- Коваренко М.А., Руюткина Л.А., Петрищева М.С., и др. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия. // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2003. — Т. 1. — Вып. 1. — С. 59—74. [Kovarenko MA, Ruyatkina LA, Petrishcheva MS, et al. Leptin: fiziologicheskie i patologicheskie aspekty deistviya. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2003;1(1):59-74. (In Russ.)].
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(8):671. doi: 10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00014

32. Scarpace PJ, Zhang Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;296:R493-R500. doi: 10.1152/ajpregu.90669.2008
33. Posey KA, Clegg DJ, Printz RL, et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2008;296:E1003-E1012. doi: 10.1152/ajpendo.90377.2008
34. Zubiría MG, Vidal-Bravo J, Spinedi E, et al. Relationship between impaired adipogenesis of retroperitoneal adipose tissue and hypertrophic obesity: role of endogenous glucocorticoid excess. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2014;18(8):1549-1561. doi: 10.1111/jcmm.12308
35. Khan AR, Awan FR. Leptin resistance: a possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2016;14(1). doi: 10.5812/ijem.32586
36. Münzberg H, Heysfield SB. Leptin, obesity, and leptin resistance. *Leptin*. 2014;67-78. doi: 10.1007/978-3-319-09915-6_6
37. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995;1:950-953. doi: 10.1038/nm0995-950
38. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149(4):331-335. doi: 10.1530/eje.0.1490331
39. Ravussin Y, LeDuc CA, Watanabe K, et al. Effects of chronic leptin infusion on subsequent body weight and composition in mice: Can body weight set point be reset? *Molecular metabolism*. 2014;3(4):432-440. doi: 10.1016/j.molmet.2014.02.003
40. Considine RV, Sinha MK, Heimann ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-295. doi: 10.1056/NEJM199602013340503
41. Schaab M, Kratzsch J. The soluble leptin receptor. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;29(5):661-670. doi: 10.1016/j.beem.2015.08.002
42. Groba C, Mayerl S, van Mullem AA, et al. Hypothyroidism compromises hypothalamic leptin signaling in mice. *Molecular Endocrinology*. 2013;27(4):586-597. doi: 10.1210/me.2012-1311
43. Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, Pourhasan-Moghaddam M, et al. Inhibition of leptin and leptin receptor gene expression by silibinin-curcumin combination. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(11):6595-6599. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.11.6595
44. de Queiroz KB, Guimaraes JB, Coimbra CC, et al. Endurance training increases leptin expression in the retroperitoneal adipose tissue of rats fed with a high-sugar diet. *Lipids*. 2013;49(1):85-96. doi: 10.1007/s11745-013-3854-7
45. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging and Disease*. 2017;8(2):240. doi: 10.14336/AD.2016.0819
46. Zhang J, Scarpace PJ. The soluble leptin receptor neutralizes leptin-mediated STAT3 signalling and anorexic responses in vivo. *Br J Pharmacol*. 2009;158:475-482. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00246.x
47. Baranowska-Bik A, Bik W, Styczynska M, et al. Plasma leptin levels and free leptin index in women with Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015;52:73-78. doi: 10.1016/j.npep.2015.05.006
48. Rizk NM, Sharif E. Leptin as well as free leptin receptor is associated with polycystic ovary syndrome in young women. *International journal of endocrinology*. 2015;1-10. doi: 10.1155/2015/927805
49. Jacquier M, Soula HA, Crauste F. A mathematical model of leptin resistance. *Mathematical biosciences*. 2015;267:10-23. doi: 10.1016/j.mbs.2015.06.008
50. Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, et al. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet*. 2010;16(2):72-77. doi: 10.4103/0971-6866.69350
51. Guerra B, once-González JG, Morales-Alamo D, et al. Leptin signaling in skeletal muscle after bed rest in healthy humans. *European journal of applied physiology*. 2013;114(2):345-357. doi: 10.1007/s00421-013-2779-4
52. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылев 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. — Т. 163. — №5. — С. 560—563. [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dylev YuA. Adipokine and cytokine Pro-Fili epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary disease of the heart. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017;163(5):560-563. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Бородкина Дарья Андреевна — к.м.н. [Daria A. Borodkina, MD]; адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6 [address: 6 Pine Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6221-3509>; eLibrary SPIN: 8666-3500; e-mail: alpha@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна — д.м.н. [Olga V. Gruzdeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>; eLibrary SPIN: 4322-0963; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Акбашева Ольга Евгеньевна — д.м.н., проф. [Olga E. Akbasheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0680-8249>; eLibrary SPIN: 8042-6940; e-mail: akbashoe@yandex.ru

Белик Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Belik]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3996-3325>; eLibrary SPIN: 5705-9143; e-mail: buchaeg@kemcardio.ru

Паличева Елена Ивановна [Elena I. Palicheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5642-7746>; eLibrary SPIN: 6437-3222; e-mail: palichevaelena@rambler.ru

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., акад. РАН [Olga L. Barbarash, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>; eLibrary SPIN: 5373-7620; e-mail: olb61@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 23.05.17. Одобрена к публикации: 13.10.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Белик Е.В., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 62—66. doi: 10.14341/probl8740

TO CITE THIS ARTICLE:

Borodkina AD, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Belik EV, Palicheva EI, Barbarash OL. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):62-66. doi: 10.14341/probl8740