Клінічна фізіологія та біохімія

УДК 616–018.26:577.17]–092–02:(616-056.52+616.3)

Н.М. КОБИЛЯК[1], М.М. КОНДРО[2], О.В. ВІРЧЕНКО[3], Т.М. ФАЛАЛЄЄВА[3]
[1]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ
[2]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
[3]Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Патофізіологічна роль лептину у розвитку ожиріння та супутніх захворювань

Лептин – гормон білкової природи з молекулярною масою 16 кДа, який секретується переважно в адипоцитах і в невеликій кількості в м'язах і плаценті. Відкритий в 1995 р. J.M. Friedman. Назва лептину походить від грецького слова *leptos*, що в перекладі означає "тонкий" [7]. У системному кровообігу лептин перебуває у вільній і зв'язаній з білками плазми формі, кліренс якого відбувається здебільшого в нирках. При голодуванні його секреція зменшується, а при переїданні та ожирінні – збільшується. Секреція лептину коливається впродовж доби. Протягом дня концентрація лептину в плазмі крові змінюється відповідно до кількості прийнятої їжі, а вночі підвищується пропорційно кількості жирової тканини в організмі з максимумом опівночі (22.00–03.00).

Фізіологічна функція лептину полягає в запобіганні розвитку ожиріння в умовах надлишкового надходження їжі в організм. Зниження секреції лептину при голодуванні активує катаболізм та стимулює апетит. При надмірному надходженні їжі в організм лептин посилює термогенез шляхом активування енергоутворення в бурому жирі за допомогою індукції експресії генів, відповідальних за синтез мітохондріальних білків 1, 2 і 3 типу, що роз'єднують окисне фосфорилювання і регулюють швидкість термогенезу в організмі [32].

Рівень лептину в крові, нижчий порогового рівня, спричинює підвищення апетиту. Гіполептинемія збільшує відчуття голоду й пригнічує функцію репродуктивної системи. Гіперлептинемія, яка спостерігається при ожирінні, не супроводжується значними змінами з боку здоров'я і є своєрідним сигналом до зниження маси жиру.

Рецептор лептину (Ob-R) був вперше ідентифікований L. Tartaglia et al. [24] в 1995 р. Виділяють кілька сплайсингових варіантів OB-R: OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re і OB-Rf. Для всіх варіантів є спільним позаклітинний домен, до складу якого входять понад 800 амінокислот, трансмембранний домен з 34 амінокислотами і варіабельний внутрішньоклітинний домен. Залежно від довжини внутрішньоклітинного домену ізоформи рецептора також поділяють на три класи: короткі, довгі та секретовані. До коротких належать OB-Ra, OB-Rc, OB-d і OB-Rf, цитоплазматичний домен яких містить 30–40 амінокислотних залишків [27]. Однак тільки довгу ізоформу OB-Rb

© Кобиляк Н.М., Кондро М.М., Вірченко О.В., Фалалєєва Т.М., 2013

розглядають як функціональний рецептор з величиною внутрішньоклітинного домену в 300 амінокислотних залишків, який містить всі мотиви, необхідні для активації різних сигнальних шляхів.

Ob-Rb, або довга форма рецептора, була ідентифікована у мишей *db/db* з генетично-детермінованим ожирінням та діабетом [3]. Ob-Rb є членом суперродини рецепторів цитокінів і найбільш тісно пов'язаний з глікопротеїном (gp) 130, який є трансдуктором сигналу для рецепторів родини інтерлейкіну (ІЛ) 6 [13]. У OB-Re відсутній внутрішньоклітинний домен. Він являє собою розчинну форму рецептора, яка є альтернативним сплайсинговим варіантом або продуктом протеолітичної деградації мембранозв'язаних OB-R [13]. У мишей OB-Re секретується у великій кількості і діє як буферна система, що регулює кількість вільного циркулюючого в крові лептину [14]. Утворений комплекс лептину з відповідним рецептором (ізоформа OB-R) характеризується широким спектром біологічних ефектів, це зокрема – регулювання енергетичного балансу в організмі, участь у контролі депонування та вивільнення глюкози як безпосередньо, так і опосередковано – шляхом зміни чутливості тканин до інсуліну або його секреції; зниження апетиту, аж до анорексії; підвищення основного обміну в поєднанні з активацією тонусу симпатичної нервової системи і функції щитовидної залози, пригнічення секреції стресових гормонів.

Багатогранність фізіологічних ефектів лептину зумовлена активацією JAK/STAT, МАРК, PI3K і AMPK сигнальних шляхів у різних тканинах [16].

Активація JAK/STAT сигнального шляху. Лептин, зв'язуючись зі своїм рецептором Ob-Rb, активує «Янус кіназу» 2 (Jak-2), яка відповідає за фосфорилювання тирозинових залишків у внутрішньоклітинному домені рецептора. Фосфорилювання тирозинового залишку в положенні 1138 (Tyr1138) спричинює вивільнення сайту зв'язування для транскрипційного фактора трансдуктора сигналу та активатора транскрипції (STAT-3) з подальшою його активацією та транслокацією до ядра і експресією STAT-залежних генів – супресора цитокінової сигналізації (SOCS3), проопіомеланокортину (POMC), кокаїн- та амфетамінрегульованих транскриптів (CART), агутіподібного білка (AgRP) [8].

Лептинові рецептори розташовані в аркуатному та вентромедіальному ядрах гіпоталамуса, де локалізуються центри голоду, насичення і терморегуляції. В аркуатному ядрі ідентифіковано два типи клітин, один з яких відповідальний за утворення нейропептиду *Y* (NPY) і AgRP, що є пептидами і стимулюють прийом їжі. Лептин знижує експресію генів перелічених білків. У клітинах другого типу лептин спричинює підвищення експресії генів POMC та CART, які кодують відповідні анорексигенні протеїни [32].

У людини вроджена недостатність лептину спричинює ожиріння, гіперфагію і гіпогонадотропний гіпогонадизм. Застосування екзогенного лептину зумовлює значне зниження апетиту, надлишкової маси тіла та ініціює розвиток пубертату.

Припущення про те, що недостатність секреції лептину у людини супроводжується ожирінням, не знаходить клінічного підтвердження. Рівень лептину в сироватці крові підвищується зі збільшенням ожиріння та маси тіла, тоді як доведена недостатність секреції лептину трапляється вкрай рідко. Ці дані дають змогу вважати, що при ожирінні має місце резистентність до лептину. До етіологічних чинників лептинорезистентності (ЛР) належать:

- порушення синтезу білка, який зв'язує лептин у сироватці крові;
- патологія лептинових рецепторів;
- секреція адипоцитами біологічно неактивних форм лептину;
- порушення транспортування лептину через гематоенцефалічний бар'єр;

• порушення на пострецепторному рівні передачі сигналу та гіперекспресія факторів, які забезпечують негативний зворотний зв'язок.

SOCS3 зв'язується через свій SH-2 домен з активними рецепторами лептину, пригнічуючи активність Jak-2, тим самим інгібуючи подальшу активацію рецепторів. Таким чином SOCS3 за принципом негативного зворотного зв'язку контролює активацію сигнальних шляхів, активованих лептином [2]. Виявлено, що у людей та експериментальних тварин з ожирінням спостерігається гіперекспресія SOCS, яка спричинює зниження активації лептинових рецепторів з подальшим розвитком ЛР. У мишей з недостатністю SOCS3 (–/+) спостерігається підвищена чутливість до лептину та стійкість до індукованого споживання висококалорійної дієти ожиріння (рис. 1) [10].

Іншим негативним регулятором трансдукції сигналу Ob-Rb JAK/STAT є протеїнтирозинфосфатаза 1B (PTP1B). PTP1B забезпечує *in vivo* та *in vitro* дефосфорилювання Jak-2. Миші з нокаутованим геном PTP1B резистентні до ожиріння, зумовленого прийомом висококалорійної, збагаченої жирами, дієти і, незважаючи на виражену гіполептинемію, не схильні до гіперфагії. У відповідь на введення експериментальним тваринам лептину спостерігалась підвищена чутливість до фізіологічних ефектів гормону на масу тіла [28] (рис. 1).

При ожирінні підвищення вмісту лептину сироватки крові спричинено резистентністю гіпоталамусу до центральної дії ліпоцитокіну за механізмами негативного зворотного зв'язку чи дефектів транспортування через гематоенцефалічний бар'єр. Проте дія лептину на периферичні тканини зберігається, тому можна передбачити наявність селективної ЛР. Резистентність тканин до лептину розвивається поступово, активуючи ріст жирової тканини.

Патогенетична роль лептину у регуляції вуглеводного, жирового обмінів пов'язана з його дією на гепатоцити та скелетну мускулатуру. Важливими є результати досліджень K. Ikejima та співавторів [12], згідно з якими лептин виявляє антистеатогенні властивості, схожі до ефектів інсуліну, регулює і контролює внутрішньоклітинний гомеостаз глюкози та вільних жирних кислот (ВЖК), запобігає розвитку глюко- і ліпотоксичності.

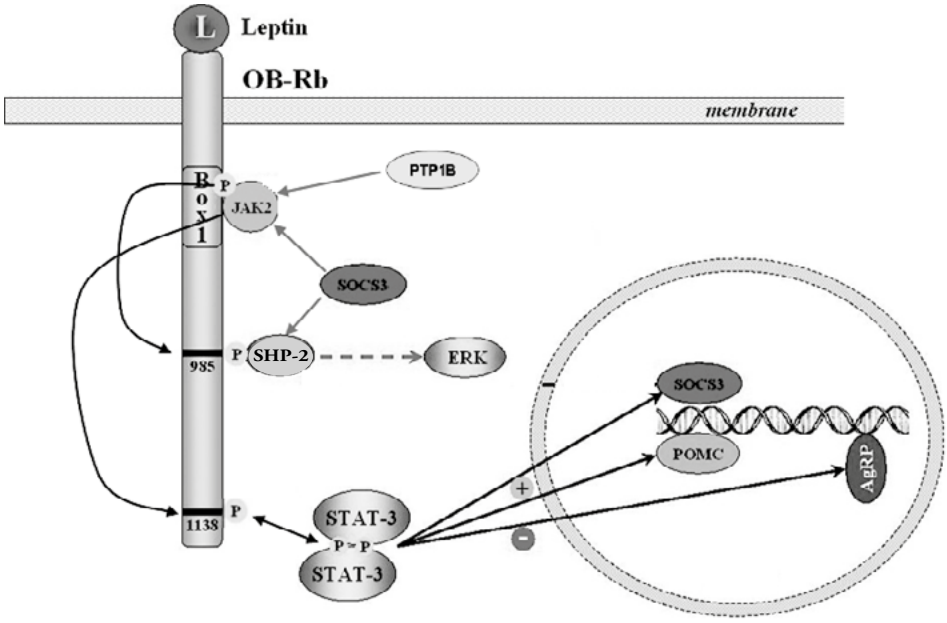

Рис. 1. Ефекти лептину, зумовлені активацією JAK/STAT сигнального шляху. Механізм розвитку лептинорезистентності

Активація AMPK. З'ясовано, що лептин стимулює окиснення жирних кислот, тим самим проявляючи протективний ефект проти ліпотоксичності. Проте тривалий час механізми, які забезпечують протидію проявам ліпотоксичності, не були відомі. Ситуація стала зрозумілою після відкриття ролі лептину в селективному активуванні каталітичної α2-субодиниці 5-АМФ-активованої протеїнкінази (AMPK) у скелетних м'язах. Активація AMPK підвищує β-окиснення жирних кислот шляхом блокування ефекту ацетил-КоА карбоксилази (ACC). AMPK належить головна роль в регуляції енергетичного обміну організму. Вона регулює споживання їжі у відповідь на гормональні сигнали в гіпоталамусі. У відповідь на зниження співвідношення АТФ / АМФ спостерігається активація AMPK, що спричинює зниження анаболічних та стимуляцію катаболічних процесів в організмі шляхом фосфорилювання ключових ферментів основного обміну. Паралельно з активацією AMPK лептин пригнічує діяльність ACC, тим самим стимулюючи β-окиснення в м'язах, активуючи цитидинтрифосфатсинтазу 1 (CTP-1). Після введення лептину експериментальним тваринам спостерігається підвищення рівня АМФ і активація AMPK вже через 15 хв. Така швидка відповідь зумовлена зв'язуванням лептину з Ob-Rb. Сьогодні остаточно не відомо, яким чином лептин підвищує рівень АМФ та активує AMPK у скелетних м'язах. Лептин також здатний спричинювати більш пізнє підвищення рівня АМФ шляхом активації α-адренергічної системи в гіпоталамусі. Активацією AMPK, принаймні частково, можна пояснити вплив лептину на підвищене засвоєння глюкози (рис. 2) [18, 23].

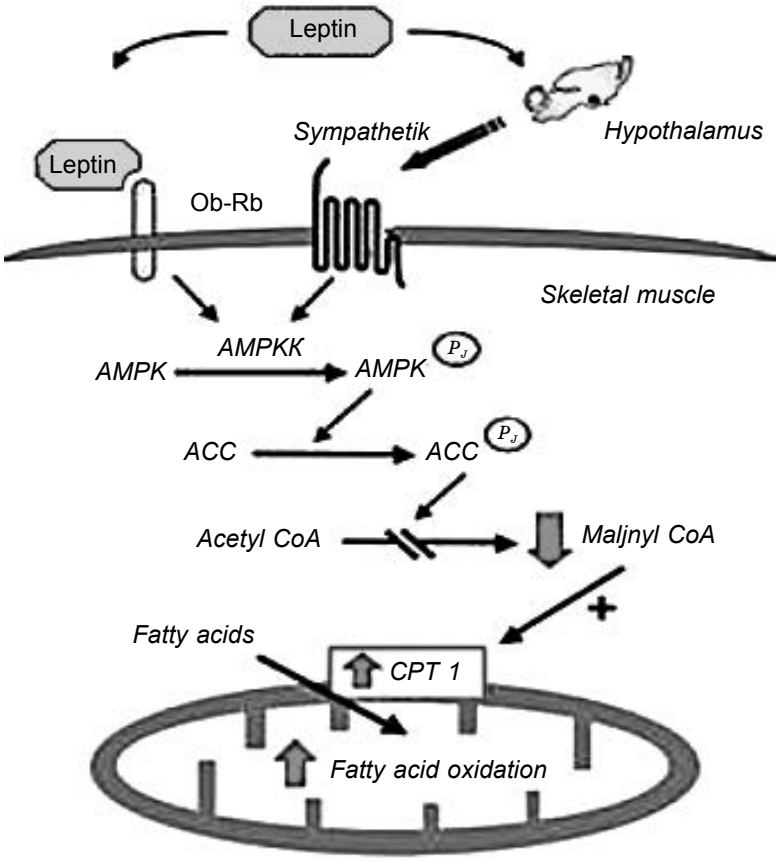

Рис. 2. Ефекти лептину, зумовлені активацією AMPK

Інсулінозалежний ефект лептину характеризується впливом на процеси глікогенолізу, глюконеогенезу та зумовлений активацією сигнального шляху фосфоінозитид-3-кінази (PI3K), який регулюється широким спектром лігандів. Проте основним з них є інсулін. PI3K активує сигнальні каскади протеїнкінази B (Akt/PKB) і протеїнкінази C (PKC). Лептин діє через деякі компоненти сигнального каскаду інсуліну.

Фізіологічна концентрація лептину сироватки крові пригнічує другу фазу інсулінової секреції та експресію мРНК препроінсуліну. Ці ефекти оцінюють як один із проявів інгібіторної дії жирової тканини для уникнення надмірної стимуляції експресії препроінсулінового гена у відповідь на інкретини (глюкагоноподібний пептид-1) та глюкозу для запобігання розвитку гіперінсулінемії (ГІ) [19].

Гіперлептинемія супроводжується змінами в експресії гена *Foxo1*, що спричинює його виключення та транскрипційне пригнічення генів, які контролюють процеси глюконеогенезу та глікогенолізу (ФЕП-карбоксикінази, глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф)). Внаслідок цього у пацієнтів із надлишковою масою тіла чи при початкових стадіях ожиріння спостерігається активація процесів глюконеогенезу, а синтез ендогенної глюкози не зростає через одночасне пригнічення процесів печінкового глікогенолізу. Лептин володіє менш вираженим впливом на фосфорилювання серину й подальшу активацію кінази 3-глікогенсинтази (GSK3), ніж інсулін [20].

Лептин у центральній нервовій системі, жировій тканині, підшлунковій залозі та печінці зумовлює подібну дії інсуліну активацію PI3K-залежної фосфодіестерази-3B (PDE-3B) і врешті – зниження цАМФ. Лептин стимулює опосередковану субстратом інсулінового рецептора 2 (IRS2) активацію PI3K. Фармакологічна блокада PI3K пригнічує лептиніндуковану гіперполяризацію NPY/AgRP позитивних нейронів, таким чином знижуючи анорексигенний ефект лептину. Проте інгібування PI3K не впливає на анорексигенний ефект агоністів меланокортину, зумовлений активацією OB-Rb [29]. У β-клітинах острівців Лангерганса лептин бере участь у регуляції PDE-3B, знижує рівень цАМФ та інгібує секрецію інсуліну, стимульовану глюкагонподібним пептидом-1 (ГПП-1) [30].

Виділити конкретний внесок інсуліну порівняно з лептином в індукції стимуляції PI3K в нейронах гіпоталамуса важко. Проте достовірно відомо, що PI3K/PDE-3B/цАМФ взаємодіє з JAK2/STAT3 сигнальним каскадом та відіграє ключову роль у пострецепторній трансдукції лептинового сигналу в гіпоталамусі.

Активація PI3K спричинює індукцію K+/АТФ каналів, які зумовлюють гіперполяризацію клітинної мембрани в клітинах інсуліноми, ізольованих острівців підшлункової залози і глюкозочутливих нейронах гіпоталамусу [11] (рис. 3).

Лептин вважають прозапальним цитокіном, він має структуру, подібну до інших прозапальних цитокінів – інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), ІЛ-12 і гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора. У мишей з мутацією в гені, що кодує лептин (*ob/ob*) або гені, що кодує рецептор лептину (*db/db*), які використовуються в багатьох дослідженнях як експериментальні моделі ожиріння, спостерігаються різного роду дефекти клітинного та гуморального імунітету [15].

У моноцитах і макрофагах лептин стимулює синтез прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлин (ФНП), ІЛ-6 і ІЛ-12. Індукована лептином продукція ФНП у мишачих перитонеальних макрофагах пригнічується глобулярним адипонектином через блокування фосфорилювання кіназ родини мітогенактивованих протеїнкіназ (MAPK – ERK1), позаклітинним сигналом регульованих кіназ (ERK2) і p38 [31].

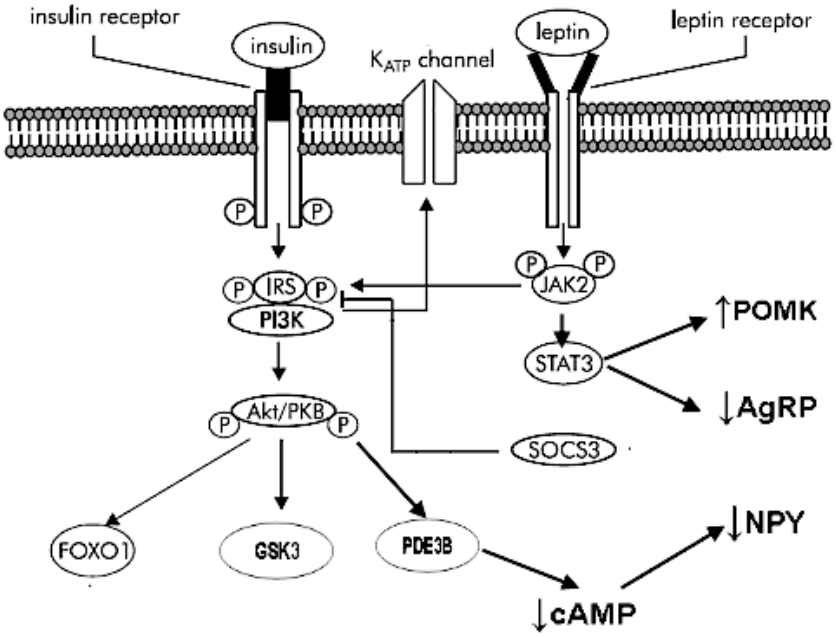

Рис. 3. Ефекти лептину, зумовлені активацією PIK3 сигнального шляху

Лептин підвищує фосфорилювання p38 МАРК в мононуклеарних клітинах та м'язових клітинах [26], а також активує стресову протеїнкіназу – c-Jun N-термінальну кіназу JNK (JNK). В ліпополісахарид-стимульованих клітинах Купфера лептин посилює продукцію ФНП-α, активуючи p38 і JNK/МАРК сигнальні шляхи [22].

У стелатних клітинах Іто лептин, активуючи NF-κB сигнальний шлях, стимулює виділення прозапальних та проангіотичних цитокінів – ліганда C-C мотивів (CCL2) і фактора росту ендотелію судин (VEGF) [1].

Лептин стимулює хемотаксис і продукцію активних форм кисню (АФК) нейтрофілами, а також регулює диференціювання, проліферацію, активацію і цитотоксичність природних кілерів, більшість цих прозапальних ефектів опосередковано через довгу ізоформу OBRb [25].

G. Lord та співавт. [15], вивчаючи *T*-клітинну проліферацію на мишах, продемонстрували, що лептин підвищує продукцію цитокінів *T*-хелперами 1 типу (TH1) – ІЛ-2 і інтерферону (IFNγ), і пригнічує *T*-хелперами 2 типу (TH2) – ІЛ-4, що відіграє важливу роль в патогенезі автоімунних захворювань. Дефіцит лептину має протекторну дію, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів TH1 і переключаючи фенотип імунної відповіді на TH2 [6]. Продемонстровано, що миші лінії *ob/ob* резистентні до експериментально індукованого автоімунного енцефаломієліту [17].

Лептин викликає гіпертрофію гладких м'язових клітин судинної стінки, активуючи p38 МАРК [21], підвищує синтез ендотеліальними клітинами VEGF, активуючи JAK2/STAT5 [5], збільшує акумуляцію АФК в судинній стінці та призводить до підвищеної експресії одного з найсильніших вазоконстрикторів – ендотеліну-1 [4], що свідчить про його потенційну роль в розвитку серцево-судинної патології і вплив на судинне ремоделювання.

Використання лептину як терапевтичного агента обмежене через виражену лептинорезистентність у більшості осіб, які страждають на ожиріння. Сьогодні терапія лептином успішно використовується тільки у хворих з генетичним дефіцитом лептину або ліподистрофією [9].

Висновки. Таким чином, у нашому огляді проаналізовано наукові статті, що стосуються патофізіологічної ролі лептину у розвитку ожиріння та супутніх захворювань. Фізіологічна роль лептину полягає у зменшенні апетиту після прийому їжі та активації термогенезу. При голодуванні рівень лептину знижується, що, в свою чергу, активує катаболізм та стимулює апетит. Разом із інсуліном лептин є молекулою, що сигналізує про вміст жирової тканини в організмі.

Патологічна роль лептину полягає у збільшенні його експресії в людей з ожирінням. Попри те, що він здатний зменшувати масу тіла, ін'єкції лептину не дають терапевтичного ефекту. Це свідчить, насамперед, про розвиток лептинорезистентності у хворих з ожирінням внаслідок порушення сигнальних шляхів у клітинах організму, а також про патологічну роль гіперлептинемії у розвитку серцево-судинних захворювань через акумуляцію АФК в судинах та посилену вазоконстрикторну дію.

Беручи до уваги значення лептину у регуляції енергетичного обміну та харчової поведінки, актуальним є дослідження його молекулярних механізмів дії для створення ефективних терапевтичних засобів лікування ожиріння та супутніх захворювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Aleffi S.* Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells / S. Aleffi et al. // Hepatology. – Vol. 42. – 2005. – P. 1339–1348. 2. *Bjorbaek C.* SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985 / C. Bjorbaek, H. Lavery, S. Bates et al. // J. Biol. Chem. – Vol. 275. – 2000. – P. 40649–40657. 3. *Chua Jr.* Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (Leptin) receptor / Jr. Chua, W. Chung, X. Wu-Peng et al. // Science. – Vol. 271. – 1996. – P. 994–996. 4. Cooke J. Does leptin cause vascular disease? / J. Cooke, R. Oka // Circulation – Vol. 106. – 2002. – P. 1904–1905. 5. *Dudley A.* A VEGF/JAK2/STAT5 axis may partially mediate endothelial cell tolerance to hypoxia / A. Dudley, D. Thomas, J. Best, A. Jenkins // Biochem. J. – Vol. 390. – 2005. – P. 427–436. 6. *Faggioni R.* Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor-α and IJI-18 / R. Faggioni et al. // Proc. Natl. Acad. Scien. USA. – Vol. 97. – 2000. – P. 2367–2372. 7. *Friedman J.* Leptin at 14 of age: an ongoing story / J. Friedman // Am. J. Clin. Nutr. – Vol. 89 (Suppl.). – 2009. – P. 973–979. 8. *Frühbeck G.* Intracellular signalling pathways activated by leptin / G. Frühbeck // Biochemical Journal. – Vol. 393, № 1. – 2006. – P. 7–20. 9. *Gorden P.* The clinical uses of leptin / P. Gorden, O. Gavrilova // Curr. Opin. Pharmacol. – Vol. 3. – 2003. – P. 655–659. 10. *Howard J.* Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3 / J. Howard, B. Cave, L. Oksanen et al. // Nat. Med. – Vol. 10. – 2004. – P. 734–738. 11. *Hegyi K.* Leptin-induced signal transduction pathways / K. Hegyi, K. Fulop, K. Kovacs, S. Toth et al. // Cell. Biol. Int. – Vol. 28. – 2004. – P. 159–169. 12. *Ikejima K.* The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease / K. Ikejima, K. Okumura, T. Lang et al. // Hepatol. Res. – Vol. 33 (2). – 2005. – P. 151–154. 13. *Lee G.* Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice / G. Lee, R. Proenca, J. Montez et al. // Nature. – Vol. 379. – 1996. – P. 632–635. 14. *Lollmann B.* Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, *b* and *e* in different mouse tissues / B. Lollmann, S. Gruninger, A. Stricker-Krongrad, M. Chiesi // Biochem. Biophys. Res. Commun. – Vol. 238. – 1997. – P. 648–652. 15. *Lord G.* Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G. Lord et al. // Nature. – Vol. 394. – 1998. – P. 897–901. 16. *Maroni P.* Intracellular signal transduction pathways induced by leptin in C2C12 cells / P. Maroni, P. Bendinelli, R. Piccoletti // Cell. Biol. Int. – Vol. 29. – 2005. – P. 542–550. 17. *Matarese G.* Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis / G. Matarese et al. // J. Immunol. – Vol. 166. –2001. – P. 5909–5916. 18. *Minokoshi Y.* Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle / Y. Minokoshi, B. Kahn // Biochem. Soc. Trans. – Vol. 31. – 2003. – P. 196–201. 19. *Mohammed J.* Adipokines and pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease / J. Mohammed, Y. Zobair // Ancha Baranova Lab. – 2008. – 192 p. 20. *Munzberg H.* Leptin-signaling pathways and leptin resistance / H. Munzberg // Forum Nutr. – Vol. 63. – 2010. – P. 123–132. 21. *Shin H.* Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular smooth muscle cells / H. Shin, S. Kang, J. Lee et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – Vol. 329. – 2005. – P. 18–24. 22. *Shen J.* Leptin enhances TNF-α production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells / J. Shen, I. Sakaida, K. Uchida et al. // Life Scien. – Vol. 77. – 2005. – P. 1502–1515. 23. *Steinberg G.* AMPK expression and phosphorylation

are increased in rodent muscle after chronic leptin treatment / G. Steinberg, J. Rush, D. Dyck // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – Vol. 284. – 2003. – P. 648–654. 24. *Tartaglia L.* Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R / L. Tartaglia, M. Dembski et al. // Cell. – Vol. 83. – 1995. – P. 1263–1271. 25. *Tian Z.* Impaired natural kIJller (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation / Z. Tian, R. Sun, H. Wei, B. Gao // Biochem. Biophys. Res. Commun. – Vol. 298. – 2002. – P. 297–302. 26. *Van den Brink G.* Leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells, activation of p38 and p42/44 mitogen-activated protein (MAP) kinase and p70 S6 kinase / Van den G. Brink, T. O'Toole, J. Hardwick, Van den D. Boogaardt et al. // Mol. Cell Biol. Res. Commun. – Vol. 4. – 2000. – P. 144–150. 27. *Wang M.* A novel leptin receptor isoform in rat / M. Wang, Y.Zhou, C. Newgard, R.Unger // FEBS Lett. – Vol. 392. – 1998. – P. 87–90. 28. *Zabolotny J.* PTB1 regulates leptin signal transduction in vivo / J. Zabolotny, K. Bence-Hanulec, A. Stricker-Kongrad, F. Haj et al.// Dev. Cell. – Vol. 2. – 2002. – P. 489–495. 29. *Zhao A.* A phosphatidylinositol 3-kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding / A. Zhao, J. Huan, S. Gupta, R. Pal et al. // Nat. Neurosci. – Vol. 5. – 2002. – P. 727–728. 30. *Zhao A.* Leptin induces insulin-like signaling that antagonizes cAMP elevation by glucagon in hepatocytes / A. Zhao, M. Shinohara, D. Huang et al. // J. Biol. Chem. – Vol. 275. – 2000. – P. 11348–11354. 31. *Zhao T.* Globular adiponectin decreases leptininduced tumor necrosis factor-α expression by murine macrophages: involvement of cAMP-PKA and MAPK pathways / T. Zhao et al. // Cell. Immunol. – Vol. 238. – 2005. – P. 19–30. 32. *Дедов И.И.* Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева и др.: пос. для врачей. – М., 2005. – 88 с.

Стаття надійшла до редколегії 25.06.13

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛЕПТИНА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.М. КОБЫЛЯК[1], М.М. КОНДРО[2], А.В. ВИРЧЕНКО[3], Т.М. ФАЛАЛЕЕВА[3]
[1]Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, Киев
[2]Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого
[3]Киевский национальный университет им. Тараса Шевченка

Проанализированы научные статьи, посвященные патофизиологической роли лептина в развитии ожирения и сопутствующих заболеваний. Показана ключевая роль лептина в регуляции аппетита и содержания глюкозы в крови. Установлено, что одной из причин ожирения является развитие лептинорезистентности тканей организма. Нарушение внутриклеточных каскадов передачи лептинового сигнала создает поле исследований для внедрения эффективных терапевтических средств лечения ожирения и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, лептин, лептинорезистентность.

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF LEPTIN IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY AND ASSOCIATED DISEASES

N. KOBYLYAK[1], M. KONDRO[2], O. VIRCHENKO[3], T. FALALYEYEVA[3]
[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2]Danylo Halytskyi Lviv National Medical University
[3]Taras Shevchenko Kyiv National University

Leptin is a protein hormone, being secreted mainly in adipocytes and in small amounts in muscles and placenta.

This review analyzes scientific articles, deals with the pathophysiological role of leptin in development of obesity and associated diseases. Physiological role of leptin is to reduce appetite after eating and activate thermogenesis. In its turn it activates catabolism and stimulates appetite during fasting, when leptin level decreases.

As a result leptin complex with a relevant receptor (OB-R isoform) is characterized by a wide range of biological effects: regulation of energy balance in the organism, participation in control of depositing and release of glucose, both directly and indirectly – through the change in sensibility of tissues to insulin or its secretion; loss of appetite, even anorexia; increase of basal metabolism, combined with activation of tone of the sympathetic nervous system and thyroid function, inhibition of stress hormones secretion.

Leptin receptors are located in arcuate and ventromedial nuclei of the hypothalamus, where centers of hunger, satiety and thermoregulation are localized. During obesity, increase of contents of blood serum leptin is caused by resistance of the hypothalamus to central effect of lipocytokine according to mechanisms of negative feedback or defects of transportation due to the blood-brain barrier. However, effect of leptin on peripheral tissues is retained, that is why selective leptin resistance can be foreseen. Resistance of tissues to leptin develops gradually, activating growth of adipose tissue.

Pathogenic role of leptin in regulation of carbohydrate and adipose metabolism is related to its effect on hepatocytes and skeletal muscles. Moreover, there are important research results, according to which leptin shows antisteatogenic properties, similar to insulin effects, regulates and controls intracellular homeostasis of glucose and free fatty acids (FFA), prevents development of glucose and lipotoxicity.

Hyperleptinemia is accompanied by changes in expression of *Foxo1* gene, leading to its expulsion and transcription inhibition of genes, which control processes of gluconeogenesis and glicogenolise (phosphoenolpyruvate carboxykinase, glucose-6-phosphatase (G-6-Pase). As a result in overweight patients or patients on early stages of obesity activation of gluconeogenesis processes is observed, and synthesis of endogenous glucose does not increase due to simultaneous inhibition of hepatic glycogenolysis processes. Leptin has less expressed effect on serine phosphorylation and further activation of kinase 3 glycogen synthase (GSK3) rather than insulin.

Leptin is considered to be anti-inflammatory cytokine and has structure, similar to other anti-inflammatory cytokines – interleukin 6 (IL-6), IL-12, and granulocyte colony-stimulating factor. Leptin increases phosphorylation of p38 MAPK in mononuclear and muscle cells, as well as activates stress protein kinase – c-Jun N-terminal kinase (JNK). In lipopolysaccharide stimulated Kupffer cells leptin increases production of TNF-α by activation of p38 and JNK/MAPK signaling pathways. In monocytes and macrophages leptin stimulates synthesis of anti-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor (TNF), IL-6, and IL-12. Leptin stimulates chemotaxis and production of reactive oxygen species (ROS) with neutrophils, as well as regulates differentiation, proliferation, activation, and cytotoxicity of natural killer cells.

Use of leptin as a therapeutic agent is limited due to pronounced leptin resistance in most people, suffering from obesity. Currently only patients with genetic deficiency of leptin or lipodystrophy are successfully treated with leptin therapy.

Key words: obesity, leptin, leptin resistance.