

## ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20190107

## ИНСУЛИН И ЛЕПТИН: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Е.В. Белик<sup>1</sup>, О.В. Груздева<sup>1,2</sup>, Е.И. Паличева<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Лептин и его рецептор широко распространены главным образом в белой жировой ткани. Концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с индексом массы тела и снижается при голодании. Инсулин, по-видимому, увеличивает экспрессию мРНК и белка лептина, а также его высвобождение адипоцитами, причем синтезированного как предварительно, так и *de novo*, и снижает уровень адипонектина и его рецепторов. Согласно литературным данным, хроническая гиперинсулинемия повышает содержание лептина. В настоящем обзоре обобщены последние знания о влиянии инсулина на синтез и секрецию лептина, представлены клеточные механизмы, контролирующие его синтез и высвобождение белой жировой тканью.

**Ключевые слова:** лептин, инсулин, адипоциты, ожирение, инсулинорезистентность.

На сегодняшний день в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все больше внимания уделяется ожирению, а сама жировая ткань (ЖТ) рассматривается как важное звено в развитии инсулинорезистентности (ИР), связанной с ожирением [1, 2]. ЖТ выполняет свою эндокринную функцию, в том числе регулируя обмен веществ и способствуя прогрессированию атеросклероза [3], посредством синтеза биологически активных веществ, называемых адипоцитокинами, среди которых наибольший интерес представляют лептин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) [4].

Лептин и его рецепторы широко экспрессированы во многих тканях, главным образом в белой ЖТ. Известно, что концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), а также с общей массой ЖТ в организме [5]. Кроме того, продемонстрировано, что уровень лептина снижается при голодании и увеличивается при последующем употреблении

пищи, подобно тому, как происходит секреция инсулина клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [6]. Считается, что инсулин увеличивает содержание мРНК и белка лептина, а также секрецию адипоцитами. В некоторых исследованиях предполагается, что инсулин действует через активацию транскрипционных факторов: белка, связывающего стеролрегуляторный элемент 1 (SREBP1), CCAAT-связывающего белка-α (C/EBP-α) и белка специфичности-1 (Sp1). Инсулин стимулирует высвобождение как ранее сформированного, так и синтезированного *de novo* лептина адипоцитами через его сигнальный каскад. Его эффекты блокируются ингибиторами сигнального пути инсулина, а также ингибиторами синтеза белка и агентами, увеличивающими содержание внутриклеточного цАМФ [7].

## ЛЕПТИН И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

Несколько десятилетий назад обнаружено, что при мутации гена *ob* белой ЖТ, кодирующего мРНК массой 4,5 тыс. пар оснований с

Белик Екатерина Владимировна — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, e-mail: sionina.ev@mail.ru  
Груздева Ольга Викторовна — д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза, e-mail: o\_gruzdeva@mail.ru

Паличева Елена Ивановна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, e-mail: palichevaelena@rambler.ru

одной открытой рамкой считывания, на которой синтезируется высококонсервативный 167-аминокислотный пептид с похожим на цитокины четырехспиральным мотивом [8], наблюдается увеличение массы тела. Несмотря на то что лептин вырабатывается преимущественно в ЖТ, его экспрессия обнаружена также в плаценте, яичниках, миоцитах, эпителии молочной железы, кишечника, мозга и лимфоидной ткани. Данный цитокин взаимодействует с рецепторами (ObRs), также широко представленными как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе [9]. Известно о существовании по крайней мере шести изоформ этого рецептора (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, и ObRf), но только длинная (Ob-Rb) содержит внутриклеточный домен, отвечающий за активацию киназы Janus (JAK), а также трансдукторов и активаторов транскрипционных (STAT) белков классического сигнального пути. Считается, что короткие изоформы (ObRa и ObRc) играют важную роль в транспортировке лептина через гематоэнцефалический барьер, а все эффекты лептина в основном реализуются через длинную изоформу его рецептора, повсеместно экспрессированную в центральной нервной системе. Главным циркулирующим лептин-связывающим белком, который может угнетать транспорт лептина посредством ингибирования его связывания и эндоцитоза, считается изоформа Ob-Re, являющаяся внеклеточной расщепляемой частью длинной изоформы ObRb, лишенная трансмембранного и внутриклеточного домена [10].

Помимо контроля аппетита лептин играет важную роль в регуляции метаболизма, увеличивая энергозатраты, ингибируя высвобождение инсулина и мобилизуя жирные кислоты [11–13]. Кроме того, лептин отвечает за рост, стресс, иммунную [14] и сердечно-сосудистую функцию, ангиогенез, а также созревание фолликула во время репродуктивного цикла [15].

Принимая во внимание плеiotропные эффекты лептина, немаловажно знать регуляцию его синтеза и секреции. Известно, что концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с ИМТ у людей и животных: она уменьшается при голодании и увеличивается при последующем приеме пищи [16], напоминая процесс высвобождения инсулина островками поджелудочной железы. Секреция лептина носит пульсообразный характер и соответствует циркадным ритмам, снижаясь во сне и повышаясь между полночью и ранним утром. Характер секреции лептина схож у тучных и стройных людей, но при ожирении наблюдаются более высокие амплитуды импульсов и в целом большие, чем у стройных лиц, концентрации лептина из-за

большого количества жира в их организме. Кроме того, при одинаковых возрасте и ИМТ у женщин концентрация лептина выше, чем у мужчин, что позволяет предположить, что гендерные различия в его содержании, вероятно, также связаны с различиями половых гормонов, например эстрогена и тестостерона, а также массой жира и/или его распространением [17].

## ИНСУЛИН

### И СЫВОРОТОЧНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ЛЕПТИНА

Предполагается, что инсулин стимулирует высвобождение лептина. Исследования W.M. Mueller et al. продемонстрировали, что этот эффект, вероятно, в большей степени связан с количеством глюкозы, поглощаемой адипоцитами, нежели с концентрацией инсулина. Секреция лептина ингибировалась 2-дезоксид-D-глюкозой и была изменена при высоких концентрациях глюкозы. Два ингибитора транспорта глюкозы, флоретин и цитохалазин В, и два ингибитора гликолиза, йодацетат и фторид натрия, также ингибировали секрецию лептина. Кроме того, авторы обнаружили, что метформин и ванадий, противодиабетические препараты, увеличивающие поглощение глюкозы периферическими тканями, повышают и ингибируют секрецию лептина культивируемыми адипоцитами. Ингибирование секреции лептина метформином связано с переключением метаболизма глюкозы на лактат [18], на основании чего было высказано предположение, что транспорт и метаболизм глюкозы играют важную роль в регуляции экспрессии и секреции лептина.

Также существует мнение, что секреция лептина у людей взаимосвязана с метаболизмом глюкозы, а ее снижение, наблюдаемое при голодании, может быть опосредовано падением уровня глюкозы. Кроме того, подавляющий эффект длительной гипогликемии на вызванную гиперинсулинемией секрецию лептина может быть вызван реакцией на снижение содержания глюкозы в крови, а не самой гипогликемией. Так, P. Wellhoener et al. продемонстрировали меньшее повышение уровня лептина в сыворотке крови при гипогликемических состояниях, чем при эугликемических, несмотря на одинаковые скорости инфузии инсулина [19].

Для выяснения наличия взаимосвязи между постпрандиальным повышением концентрации инсулина и лептина проведены многочисленные исследования, которые, однако, не дали однозначного ответа относительно влияния инсулина на лептин. Так, показано, что прием пищи не влияет на содержание лептина в плазме, на основании чего сделан вывод о том, что

в краткосрочной перспективе инсулин не увеличивает секрецию лептина у людей [20]. Кроме того, существуют данные о том, что прием пищи или гипергликемический клэмп у человека после ночного голодания увеличивает уровень инсулина в плазме, но не изменяет концентрацию лептина [21].

С другой стороны, по данным E.E. Otukonyong et al., употребление продуктов с высоким содержанием жира вызывало повышение содержания инсулина в крови в течение 200 минут после приема пищи [22], а J.J. Carlson et al. показали, что увеличение уровня лептина после приема пищи соответствует концентрации инсулина через 15 и 30 минут [23]. Использование диеты с повышенным содержанием углеводов и сниженным содержанием жира, сокращение калорий с 37 до 10 % от общего количества в течение 7 недель не изменяют содержание лептина в плазме у людей, что свидетельствует о том, что инсулин не влияет на лептин в сыворотке в физиологических условиях. Однако по данным литературы длительное голодание (40–72 ч) снижает уровень лептина в сыворотке у тучных людей [24]. Кроме того, гипергликемический клэмп увеличивает концентрацию цитокина после 36-часового голодания, что приводит к 7-кратному увеличению содержания инсулина. Но этот же клэмп не изменяет уровень лептина в сыворотке крови при проведении его после 12-часового голодания, несмотря на 5-кратное увеличение концентрации инсулина. Учитывая, что исходная гликемия и индуцированная гипергликемия были одинаковыми независимо от предыдущего голодания, эти данные говорят о том, что значительное увеличение уровня инсулина вызывает увеличение содержания лептина в сыворотке [25].

Использование гиперинсулинемического клэмпа подтвердило стимулирующее воздействие инсулина на уровень лептина у людей: так, при инфузии 6 пмоль  $\text{кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$  инсулина в течение минимум 6 ч у здоровых людей гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает концентрацию лептина в плазме [26, 27]. Предполагается, что эффект инсулина на содержание лептина зависит как от концентрации, так и от времени воздействия, поскольку инфузия 7 пмоль  $\text{кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$  инсулина в течение 5 ч, а также 3 пмоль  $\text{кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$  за 9 ч не влияет на концентрацию лептина [28]. При этом у лиц с сахарным диабетом 2 типа гиперинсулинемико-эугликемический клэмп не изменяет уровень лептина в сыворотке. Доза инсулина или время инфузии, вызывающие изменения содержания лептина, могут различаться в зависимости от состояния здоровья и/или времени голодания,

при этом у женщин с ожирением гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает уровень лептина в сыворотке на 25 % при проведении через 6 дней голодания, но не после голодания в течение ночи [25].

Данное мнение основано на информации о том, что дети с диабетом 1 типа и пациенты с инсулиномой имеют соответственно низкий и высокий уровень лептина в плазме, а при терапии инсулином его концентрация увеличивается в течение 24 ч, достигая уровня у лиц без диабета на 3–5-й день, в то время как удаление опухоли снижает содержание лептина в плазме крови до нормального уровня [7]. Однако у здоровых людей введение одной подкожной дозы инсулина (0,03 или 0,06 МЕ  $\text{кг}^{-1}$ ) с временным повышением гликемии или без него не увеличивает концентрацию лептина в сыворотке [21].

## ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА

### НА УРОВЕНЬ мРНК ЛЕПТИНА В БЕЛОЙ ЖТ

Адиipoциты 3T3-L1 довольно часто используются для изучения регуляции инсулина, метаболизма жирных кислот и адипогенеза. Однако мРНК лептина обнаруживается в зрелых адипоцитах 3T3-442A, но не в ранних клетках, кроме того, уровень мРНК лептина нормализовался после трансплантации преадипоцитов 3T3-F442A мышам, что может говорить о том, что экспрессия мРНК лептина зависит от линий клеточной культуры, степени зрелости клеток, а также от некоторых важных факторов, которые могут отсутствовать *ex vivo*. При использовании стандартного протокола изобутилметилксантин/дексаметазон/инсулин (Ibmx/Dex/Ins) фибробласты 3T3-L1 дифференцируются в зрелые адипоциты, однако экспрессия лептина при этом ограничена [29]. A. Zeigerer et al. модифицировали стандартный протокол с целью определения молекулярных механизмов, лежащих в основе секреции лептина адипоцитами: в стандартный коктейль дифференцировки был добавлен гамма-агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ), что привело к повышению содержания мРНК лептина в 5 раз. Интересно, что при этом стимуляция инсулином в течение 15 минут вызывала двукратное увеличение секреции лептина без синтеза нового белка, и оно не было связано с изменениями метаболизма глюкозы. Влияние инсулина на экзоцитоз лептина блокировалось брэфелдином А, но не ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) вортманнином или ингибитором синтеза белка циклогексимидом, что свидетельствует о том, что лептин направляется в регуляторный секреторный компартмент в адипоцитах 3T3-L1 [30].

J.C. Clapham et al. показали, что употребление смешанной пищи стройными женщинами и с ожирением после ночного голодания увеличивает содержание инсулина в плазме крови через один час, но не изменяет экспрессию мРНК лептина в подкожной белой ЖТ [31]. Однако у лиц с инсулиномой наблюдалось 3-кратное повышение уровня мРНК лептина по сравнению с абдоминальной подкожной белой ЖТ, а у пациентов с избыточной массой тела гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает содержание мРНК лептина в абдоминальной подкожной белой ЖТ [21], и этот эффект, по-видимому, зависит от концентрации инсулина.

Введение человеческого инсулина голодающим крысам или с диабетом, индуцированным стрептозотоцином, восстанавливало содержание мРНК лептина в белой ЖТ. При этом введение ультраинтентного инсулина (5 МЕ) в течение двух дней не влияло на экспрессию лептина в эпидидимальной ЖТ у крыс, а введение инсулина (2 МЕ) в течение двух дней вызывало ее заметное увеличение (на 88 %) в паховой белой ЖТ. Следует обратить внимание, что инсулин стимулирует возрастание содержания мРНК лептина в эпидидимальной и паховой белой ЖТ крыс, но не в подкожной белой ЖТ [7]. Экспрессия лептина снижается в эпидидимальной и паховой белой ЖТ у голодных крыс, что указывает на то, что инсулин может регулировать этот адипокин в физиологических условиях.

Использование низкой концентрации инсулина (0,1 нМ) увеличивает экспрессию лептина в адипоцитах 3T3-F442A в 3 раза в течение 24 ч, тогда как максимальное (5–10-кратное) увеличение достигается при применении 3 нМ инсулина за этот же период времени, на основании чего было высказано предположение, что эффект инсулина зависит от дозы и имеет оценочную полумаксимальную эффективную концентрацию ( $EC_{50}$ ) 0,3–1 нМ. Кроме того, лишение инсулина адипоцитов, дифференцируемых в течение 24 ч, снижает уровень мРНК лептина [31]. M.J. Moreno-Aliaga et al. на адипоцитах 3T3-L1 показали, что экспрессия мРНК лептина увеличивается после 48 ч обработки инсулином и подавляется 2-дезоксид-Д-глюкозой, конкурентным ингибитором транспорта и фосфорилирования глюкозы, на основании чего было сделано предположение о том, что стимулируемый инсулином метаболизм глюкозы, а не инсулин сам по себе, обуславливает стимулирующее действие гормона на мРНК лептина [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что инсулин стимулирует повышение содержания мРНК лептина в белой ЖТ в супрафизиологических условиях у людей и в физиологиче-

ских условиях у грызунов [33]. Более того, исследования на адипоцитах показывают, что этот стимулирующий эффект зависит от концентрации инсулина, времени воздействия и уровня гликемии.

С помощью ингибиторов промежуточного инсулинового сигналинга выяснены клеточные механизмы, участвующие в регуляции синтеза мРНК лептина в белой ЖТ: связывание с инсулином активирует  $\beta$ -субъединицу рецептора инсулина, тирозинкиназу, которая фосфорилирует белки субстрата рецептора инсулина (IRS). Два основных субстрата — IRS-1 и IRS-2 — связаны с активацией PI3K и последующей генерацией фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), что приводит к активации Akt через 3-фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу-1 (PDK1) и комплекса рапамицина (mTORC) 2. Akt фосфорилирует комплекс туберозного склерозного белка-2 (TSC-2), индуцируя деградацию комплекса супрессоров опухолей, состоящего из TSC-2 и TSC-1, который активирует комплекс mTORC1 [34, 35]. Кроме того, Akt также непосредственно фосфорилирует фосфодиэстеразу 3B (PDE3B), которая усиливает его способность к гидролизу цАМФ, тем самым блокируя активацию протеинкиназы A. При отсутствии глюкозы стимулирующий эффект инсулина на продукцию мРНК лептина в адипоцитах 3T3-L1, оцениваемый с помощью количественной обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (qRT-PCR), не проявляется при добавлении в среду ингибитора PI3K, ингибитора Akt или ингибитора PDE3B [8, 36]. Но в присутствии глюкозы (5 мМ) ингибиторы PI3K и mTOR блокируют эффект инсулина (100 нМ в течение 3 ч) на экспрессию лептина в адипоцитах 3T3L-1 [37]. Эти данные свидетельствуют о том, что в сытом состоянии PI3K и mTOR могут играть важную роль в продукции лептина белой ЖТ. Кроме того, недавно показано, что у mTOR-дефицитных мышей, получающих пищу с высоким содержанием жиров, экспрессия мРНК лептина в бурой ЖТ снижается, т.е. сигнальные интермедиаты инсулина способствуют регуляции экспрессии лептина [38].

При совместном инкубировании инсулина (20 нМ в течение 24 ч) и изопrenalина (200–400 нМ),  $\beta$ -адренергического агониста, подавляющего экспрессию мРНК лептина в эпидидимальных адипоцитах в присутствии глюкозы (25 мМ), содержание лептина восстанавливается. В то же время совместное инкубирование инсулина с ингибитором PI3K блокирует восстановление экспрессии лептина, с ингибитором PDE3B — увеличивает подавляющее действие изопrenalина на экспрессию лептина и

полностью блокирует эффекты инсулина. Противоположные влияния изопреналина и инсулина могут быть обусловлены способностью последнего регулировать внутриклеточный уровень лептина, поскольку, подобно изопреналину, аналоги цАМФ подавляют секрецию и экспрессию лептина, тогда как инсулин блокирует ингибирующее действие аналога цАМФ, гидролиземого PDE3B [7]. Эти данные демонстрируют, что цАМФ также регулирует экспрессию лептина, вероятно, благодаря перекрестам между инсулиновыми и адренергическими путями.

Характерные для мышей и людей проксимальные промоторные элементы гена лептина содержат классический ТАТА-бокс и сайты связывания для факторов транскрипции SREBP1, C/EBP- $\alpha$  и Sp1 [39]. В клетках 3T3-L1 и первичных адипоцитах крыс, трансфицированных плазмидами, содержащими люциферазу в качестве репортерного гена, и различными участками лептинового промотора, обнаружен элемент между положениями -135 и -95 пар оснований выше сайта старта транскрипции, который опосредовал транскрипцию в ответ на инсулин-стимулированный метаболизм глюкозы в адипоцитах [40]. Трофобластические клетки JEG-3 (клеточная линия хориокарциномы человека), трансфицированные плазмидами, также содержащими люциферазу в качестве репортерного гена и последовательности разной длины, соответствующие области промотора лептина у людей, обрабатывали 100 нМ инсулина в течение 48 ч. При этом зафиксировано значительное увеличение активности люциферазы в области промотора лептина между положениями -1951 и -1546 пар оснований перед началом инициации транскрипции, показывая, что этот регион необходим для достижения эффектов, опосредованных инсулином [41].

Кроме того, показано, что SREBP1, C/EBP- $\alpha$  и Sp1 также участвуют в эффектах инсулина на экспрессию лептина. Промоторы как лептина, так и синтетазы жирных кислот трансативируются адипокином, определяющим дифференцировку ADD1/SREBP1 (зависимым от фактора 1/SREBP1). Мутация в основном домене ADD1/SREBP1, которая позволяет связывать E-бокс, но разрушает связывание SREBP1, предотвращает трансаактивацию гена лептина, но не влияет на увеличение промоторной функции синтетазы жирных кислот. Повышение уровня ADD1/SREBP1, лептина и синтетазы жирных кислот имитируется воздействием на культивируемые адипоциты инсулином [7, 8]. Таким образом, можно предположить, что инсулин может регулировать промоторную область лептина путем повышения содержания ADD1/SREBP1.

Существует мнение, что Akt может усилить активность SREBP несколькими способами [7, 8]: 1) фосфорилирует предшественник SREBP для повышения его транспорта; 2) способствует транспорту SREBP из эндоплазматического ретикула в аппарат Гольджи; 3) действует через mTORC1, чтобы стимулировать активность SREBP-1c; 4) инактивирует GSK3, киназу, которая способствует протеасомной деградации SREBP.

Кроме того, инсулин индуцирует синтез мРНК лептина и C/EBP- $\alpha$  в преадипоцитах, недостаток инсулина снижает экспрессию мРНК лептина и C/EBP- $\alpha$ , а повторное добавление инсулина — восстанавливает через 6 ч [42]. Приведенные данные говорят о том, что экспрессия лептина положительно коррелирует с экспрессией C/EBP- $\alpha$ , которая необходима для поддержания уровня лептина после депривации инсулина. Интересно, что инкубация первичных адипоцитов крысы с WP631, специфическим ингибитором белка Sp1, ингибирует стимулированную глюкозой и инсулином, но не базальную секрецию лептина [43]. Эти данные свидетельствуют о ключевой роли Sp1 в транскрипционной активации промотора гена лептина с помощью инсулин-опосредованного метаболизма глюкозы, инсулин усиливает синтез на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме Sp1 и способствует его последовательному ацилированию и фосфорилированию. Две эти ковалентные модификации являются взаимоисключающими и приводят к увеличению трансаактивирующего потенциала Sp1, а сверхэкспрессия O-связанной N-ацетилглюкозаминилтрансферазы увеличивает экспрессию мРНК лептина в белой ЖТ примерно на 70 % [44].

#### ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА СЕКРЕЦИЮ ЛЕПТИНА БЕЛОЙ ЖТ

Лептин был идентифицирован методом иммуноцитохимии в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи в многочисленных небольших пузырьках вдоль плазматической мембраны. Исследования *in vitro* показали, что изолированные адипоциты в базальных условиях непрерывно высвобождают лептин вдоль шероховатого эндоцитарного ретикула без изменения их внутриклеточного содержимого, кроме того, для усиления высвобождения лептина требуется увеличение его синтеза *de novo* [45]. Инсулин, помимо модуляции синтеза лептина на уровне транскрипции, также участвует в контроле высвобождения этого адипокина из мест синтеза, поскольку удаление инсулина в течение 24 или 48 ч значительно снижает высвобождение лептина в адипоцитах 3T3-F442 А,

тогда как повторное добавление инсулина (24 ч) увеличивает выделение лептина [46].

Многими исследователями показано, что инсулин увеличивает высвобождение лептина подкожными абдоминальными и адипоцитами молочной железы человека, эпидидимальными адипоцитами крыс и преадипоцитами 3T3-F442A [7, 47]. Кроме того, с помощью адипоцитов 3T3-L1 продемонстрировано, что инсулин увеличивает высвобождение адипина и адипонектина [48]. При этом подчеркивается, что эффект инсулина сильно зависит от происхождения белой ЖТ: в эпидидимальных адипоцитах крыс его применение (от 1 до 100 нМ в течение по меньшей мере 2 ч) линейно стимулирует высвобождение лептина [49], тогда как в подкожной абдоминальной белой ЖТ человека гормон (100 нМ) индуцирует двукратное увеличение уровня лептина в среднем лишь через 96 ч [50]. Остается не изученным влияние различных концентраций инсулина на адипокиновый и провоспалительный профили адипоцитов различной локализации. Особый интерес представляют эпикардальные и периваскулярные адипоциты, так как именно с ними связывают усиление патологических профибротических процессов в эпикарде. Ранее нами получены данные, демонстрирующие, что в адипоцитах эпикардальной ЖТ больных с ИБС концентрация и экспрессия лептина, его растворимого рецептора, а также провоспалительных цитокинов больше, чем в адипоцитах подкожной ЖТ [51]. Установлено, что толщина эпикардальной ЖТ положительно коррелирует с распространенностью кардиофиброза. Кроме того, ее увеличение связано с развитием кардиофиброза через один год после перенесенного инфаркта миокарда и выше у пациентов с висцеральным ожирением [52].

Инсулин стимулирует высвобождение не только синтезированного *de novo* лептина [53], но и из предварительно сформированных пулов: так, в подкожной ЖТ лиц с ожирением инсулин (7 нМ в течение 48 ч) не изменяет содержание лептина, но усиливает его высвобождение [54]. Аналогичные результаты показаны на крысах, получавших инсулин 6 нМ в течение 2 ч [55]. Быстрое воздействие инсулина подчеркивает важность предварительно сформированного запаса лептина: в инкубированных с гормоном (приблизительно 170 нМ) адипоцитах эпидидимуса или 3T3-L1 секреция лептина увеличивается уже через 15 мин без изменения уровня мРНК адипокина. Кроме того, в присутствии инсулина исчезновение лептина из белой ЖТ через 30–60 мин (–23 %) сопровождается его появлением в инкубационной среде (+22 %) [56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лептин контролирует употребление пищи и способствует расходованию энергии, улучшает периферическую (в печени и скелетной мускулатуре) чувствительность к инсулину и модулирует функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [50]. Устойчивость к лептину связана с уменьшением опосредуемой им передачи сигналов через путь JAK-STAT и индукцией супрессора передачи сигналов цитокинов-3 (SOCS-3). Некоторые проблемы, связанные с молекулярными и клеточными механизмами, лежащими в основе функционирования системы «инсулин – лептин», могут быть приняты во внимание в качестве потенциально полезных при разработке новых фармакологических подходов. Необходимо дальнейшее изучение влияния инсулина на данный адипокин с учетом возможного влияния метаболизма глюкозы, чтобы полностью выяснить молекулярные механизмы биосинтеза, секреции и передачи сигналов и их потенциальную терапевтическую ценность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Li Y., Ding L., Hassan W., Abdelkader D., Shang J. Adipokines and hepatic insulin resistance // J. Diabetes Res. 2013. Vol. 2013. ID 170532.
2. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. Adipokines and insulin resistance // Mol. Med. 2008. Vol. 14. P. 741–751.
3. Белик Е.В., Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Кузьмина А.А., Шурьгина Е.А. Лептин-растворимый рецептор и провоспалительные факторы при инфаркте миокарда // Клин. медицина. 2015. Т. 93, № 5. С. 56–61.
4. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза // Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболеваний. 2018. Т. 7, № 1. С. 21–28.
5. Wahlen K., Sjolín E., Lofgren P. Role of fat cell size for plasma leptin in a large population based sample // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2011. Vol. 119. P. 291–294.
6. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin // Biochem. J. 2006. Vol. 393. P. 7–20.
7. Yadav A., Kataria M.A., Saini V. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance // Clin. Chim. Acta. 2013. Vol. 417. P. 80–84.
8. Marques-Oliveira G.H., Silva T.M., Lima W.G., Chaves V.E. Insulin as a hormone regulator of the synthesis and release of leptin by white adipose tissue // Peptides. 2018. Vol. 106. P. 49–58.
9. Perez-Suarez I., Ponce-Gonzalez J.G., de la Calle-Herrero J., Losa-Reyna J., Martín-Rincon M., Morales-Alamo D., Santana A., Holmberg H.C., Calbet J.A.L. Severe energy deficit up-regulates leptin receptors, leptin signaling and PTP1B in human

- skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2017. Vol. 1235. P. 1276–1287.
10. Aronis K.N., Diakopoulos K.N., Fiorenza C.G., Chamberland J.P., Mantzoros C.S. Leptin administered in physiological or pharmacological doses does not regulate circulating angiogenesis factors in humans // *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. P. 2358–2367.
11. Deck C.A., Honeycutt J.L., Cheung E., Reynolds H.M., Borski R.J. Assessing the functional role of leptin in energy homeostasis and the stress response in vertebrates // *Front. Endocrinol.* 2017. Vol. 8. ID 63.
12. Chaves V.E., Frasson D., Kawashita N.H. Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes // *Biochimie*. 2011. Vol. 93, N 10. P. 1631–1640.
13. Niswender K.D., Magnuson M.A. Obesity and the beta cell: lessons from leptin // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, N 10. P. 2753–2756.
14. Reis B.S., Lee K., Fanok M.H., Mascaraque C., Amoury M., Cohn L.B., Rogoz A., Dallner O.S., Moraes-Vieira P.M., Domingos A.I., Mucida D. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194, N 11. P. 5253–5260.
15. Messenger S.A., Moreau J.M., Ciriello J. Intermittent hypoxia and systemic leptin administration induces pSTAT3 and Fos/Fra-1 in the carotid body // *Brain Res.* 2012. Vol. 1446. P. 56–70.
16. Ramos-Lobo A.M., Donato J. The role of leptin in health and disease // *Temperature*. 2017. Vol. 4, N 3. P. 258–291.
17. Friedman J. The long road to leptin // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126, N 12. P. 4727–4734.
18. Mueller W.M., Stanhope K.L., Gregoire F., Evans J.L., Havel P.J. Effects of metformin and vanadium on leptin secretion from cultured rat adipocytes // *Obes. Res.* 2000. Vol. 8. P. 530–539.
19. Wellhoener P., Fruehwald-Schultes B., Kern W., Dantz D., Kerner W., Born J., Fehm H.L., Peters A. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 1267–1271.
20. Guerci B., Hadjadj S., Quilliot D., Ziegler O., Drouin P. No acute response of leptin to an oral fat load in obese patients and during circadian rhythm in healthy controls // *Eur. J. Endocrinol.* 2000. Vol. 143. P. 649–655.
21. Faraj M., Havel P.J., Phelis S., Blank D., Sniderman A., Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 1594–1602.
22. Otukonyong E.E., Dube M.G., Torto R., Kalra P., Kalra S. High-fat diet-induced ultradian leptin and insulin hypersecretion are absent in obesity-resistant rats // *Obes. Res.* 2005. Vol. 13. P. 991–999.
23. Carlson J.J., Turpin A.A., Wiebke G., Hunt S., Adam T. Pre- and post-prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women // *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2009. Vol. 6. ID 32.
24. Laferrere B., Caixas A., Fried S.K., Bashore C., Kim J., Pi-Sunyer F.X. A pulse of insulin and dexamethasone stimulates serum leptin in fasting human subjects // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 146, N 6. P. 839–845.
25. Stefan N., Fritsche A., Haring H., Stumvoll M. Acute stimulation of leptin concentrations in humans during hyperglycemic hyperinsulinemia. Influence of free fatty acids and fasting // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25, N 1. P. 138–142.
26. Katz L.E., Abraham M., Johansen L., Jawad A.F. Leptin levels decline steadily during prolonged fasting in lean children // *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149, N 6. P. 798–802.
27. Askari H., Liu J., Dagogo-Jack S. Hormonal regulation of human leptin *in vivo*: effects of hydrocortisone and insulin // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 24, N 10. P. 1254–1259.
28. Fruehwald-Schultes B., Oltmanns K.M., Kern W., Born J., Fehm H.L., Peters A. The effect of experimentally induced insulin resistance on the leptin response to hyperinsulinaemia // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002. Vol. 26, N 4. P. 510–516.
29. Norman D., Isidori A.M., Frajese V., Caprio M., Chew S.L., Grossman A.B., Clark A.J., Michael Besser G., Fabbri A. ACTH and alpha-MSH inhibit leptin expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes: Model for a central-peripheral melanocortin-leptin pathway // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003. Vol. 200. P. 99–109.
30. Zeigerer A., Rodeheffer M.S., McGraw T.E., Friedman J.M. Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism // *Exp. Cell Res.* 2008. Vol. 314. P. 2249–2256.
31. Clapham J.C., Smith S.A., Moore G.B., Hughes M.G., Azam H., Scott A., Jung R.T. Plasma leptin concentrations and OB gene expression in subcutaneous adipose tissue are not regulated acutely by physiological hyperinsulinaemia in lean and obese humans // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997. Vol. 21, N 3. P. 179–183.
32. Moreno-Aliaga M.J., Stanhope K.L., Havel P.J. Transcriptional regulation of the leptin promoter by insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 283. P. 544–548.
33. Faraj M., Beauregard G., Loizon E., Moldes M., Clement K., Tahiri Y., Cianflone K., Vidal H., Rabasa-Lhoret R. Insulin regulation of gene expression and concentrations of white adipose tissue-derived proteins *in vivo* in healthy men: relation to adiponutrin // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 191, N 2. P. 427–435.
34. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. Vol. 6, N 1. ID a009191.
35. Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network // *Cell*. 2017. Vol. 169, N 3. P. 381–405.
36. Tsubai T., Noda Y., Ito K., Nakao M., Seino Y., Oiso Y., Hamada Y. Insulin elevates leptin secretion and mRNA levels via cyclic AMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose // *Heliyon*. 2016. Vol. 2, N 11. ID e00194.
37. Lee M.J., Yang R.Z., Gong D.W., Fried S.K. Feeding and insulin increase leptin translation. Importance of the leptin mRNA untranslated regions // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, N 1. P. 72–80.
38. Xiong Y., Xu Z., Wang Y., Kuang S., Shan T. Adipocyte-specific DKO of Lkb1 and mTOR protects mice against HFD-induced obesity, but results in in-

- sulin resistance // *J. Lipid Res.* 2018. Vol. 59, N 6. P. 974–981.
39. Cong L., Chen K., Li J., Gao P., Li Q., Mi S., Wu X., Zhao A.Z. Regulation of adiponectin and leptin secretion and expression by insulin through a PI3K-PDE3B dependent mechanism in rat primary adipocytes // *Biochem. J.* 2007. Vol. 403, N 3. P. 519–525.
40. Moreno-Aliaga M.J., Swarbrick M.M., Lorente-Cebrian S., Stanhope K.L., Havel P.J., Martinez J.A. Sp1-mediated transcription is involved in the induction of leptin by insulin-stimulated glucose metabolism // *J. Mol. Endocrinol.* 2007. Vol. 38, N 5. P. 537–546.
41. Perez-Perez A., Maymo J., Gambino Y., Guadix P., Duenas J.L., Varone C., Sanchez-Margalet V. Insulin enhances leptin expression in human trophoblastic cells // *Biol. Reprod.* 2013. Vol. 89, N 1. ID 20.
42. Krycer J.R., Sharpe L.J., Luu W., Brown A.J. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 21, N 5. P. 268–276.
43. McClain D.A., Lubas W.A., Cooksey R.C., Hazel M., Parker G.J., Love D.C., Hanover J.A. Altered glycan-dependent signaling induces insulin resistance and hyperleptinemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002. Vol. 99, N 16. P. 10695–10699.
44. Cammisotto P.G., Bukowiecki L.J., Deshaies Y., Bhandayan M. Leptin biosynthetic pathway in white adipocytes // *Biochem. Cell. Biol.* 2006. Vol. 84, N 2. P. 207–214.
45. Lee M.J., Wang Y., Ricci M.R., Sullivan S., Russell C.D., Fried S.K. Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage, and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292, N 3. P. E858–E864.
46. Roh C., Thoidis G., Farmer S.R., Kandror K.V. Identification and characterization of leptin-containing intracellular compartment in rat adipose cells // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 279, N 4. P. E893–E899.
47. Cammisotto P.G., Bukowiecki L.J. Mechanisms of leptin secretion from white adipocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. Vol. 283, N 1. P. 244–250.
48. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V., Boden G., Nolan J.J., Henry R., Mudaliar S.R., Olefsky J., Caro J.F. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies *in vivo* and *in vitro* // *Diabetes.* 1996. Vol. 45, N 5. P. 699–701.
49. Lee M.J., Fried S.K. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue // *J. Lipid Res.* 2006. Vol. 47, N 9. P. 1984–1993.
50. Russell C.D., Ricci M.R., Brolin R.E., Magill E., Fried S.K. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 280, N 3. P. E399–E404.
51. Wang Y., Ali Y., Lim C.Y., Hong W., Pang Z.P., Han W. Insulin-stimulated leptin secretion requires calcium and PI3K/Akt activation // *Biochem. J.* 2014. Vol. 458, N 3. P. 491–498.
52. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г., Фанаскова Е.В., Каретникова В.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2017. Т. 163, № 5. С. 560–563.
53. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Korkov A., Kashtalap V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipofibrokin indicator profiles post-myocardial infarction // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17. ID 40.
54. Zeigerer A., Rodeheffer M.S., McGraw T.E., Friedman J.M. Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism // *Exp. Cell Res.* 2008. Vol. 314, N 11-12. P. 2249–2256.
55. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D., Fryer L.G., Muller C., Carling D., Kahn B.B. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature.* 2002. Vol. 415, N 6869. P. 339–343.
56. Lago F., Dieguez C., Gimez-Reino J., Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3. P. 716–724.

## **INSULIN AND LEPTIN: DISPUTABLE AND UNSOLVED QUESTIONS OF THEIR INTERACTION**

**E.V. Belik<sup>1</sup>, O.V. Gruzdeva<sup>1,2</sup>, E.I. Palicheva<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

*<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia  
650056, Kemerovo, Voroshilov str., 22a*

Leptin and its receptor are widely distributed mainly in white adipose tissue. Serum leptin concentration correlates with body mass index, and its levels decrease with fasting. Insulin appears to increase leptin mRNA and protein expression, as well as release by adipocytes, synthesized both in advance and *de novo*, and reduces the levels of adiponectin and its receptors. According to the literature, chronic hyperinsulinemia increases leptin levels. This review summarizes the latest knowledge on the effect of insulin on leptin synthesis and secretion; cellular mechanisms that control the synthesis and release of white adipose tissue are presented.

**Keywords:** leptin, insulin, adipocytes, obesity, insulin resistance.

---

*Статья поступила 7 марта 2019 г.,  
принята в печать 25 марта 2019 г.*