

## ЛЕПТИН И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ю. Х. Х. Хуссейн 

Санкт-Петербургский государственный университет  
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Хуссейн Юсиф Халид Хуссейн — h.yousif98@mail.ru

Избыточная масса тела сопровождается целым рядом гормональных и метаболических нарушений, которые имеют свои половые особенности. Отличия гормонального статуса мужчин и женщин не ограничиваются неодинаковыми уровнями секреции эстрогенов и андрогенов. Существенные половые различия касаются и других регуляторных систем, в частности, лептиновой. В настоящее время лептин рассматривается в качестве ключевого элемента физиологической системы, регулирующей аппетит и энергетический обмен. Иные функции лептина связаны с его регуляторным влиянием на костную ткань, иммунитет, ангиогенез и гемопоз. Наличие связи между лептином и инсулинорезистентностью позволило некоторым исследователям рассматривать гиперлептинемиию как дополнительный компонент метаболического синдрома.

Данный обзор посвящен взаимосвязям лептина с метаболическими нарушениями и их половым особенностям. Обсуждаются вопросы отличий сывороточных концентраций лептина у мужчин и женщин, а также их изменений у женщин в период беременности, в пери- и постменопаузе. Рассмотрены источники лептина в центральной нервной системе и влияние данного гормона на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Также приведены данные о почечных эффектах лептина у пациентов с метаболическими нарушениями. Сделаны выводы о необходимости дальнейшего изучения половых различий взаимосвязи лептина с метаболическими нарушениями при ожирении для более эффективного выявления групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и совершенствования персонализированных подходов к лечению.

**Ключевые слова:** ожирение, лептин, метаболический синдром, метаболические нарушения, половые гормоны, репродуктивная система.

**Для цитирования:** Хуссейн Ю.Х.Х. *Лептин и половые особенности метаболических нарушений при ожирении* // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 1. С. 19-31. DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_1\_19-31.

## LEPTIN AND GENDER CHARACTERISTICS OF METABOLIC DISORDERS IN OBESITY

Y. Kh. H. Hussein 

Saint Petersburg State University

7-9, Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Hussein Yousif Khalid Hussein — h.yousif98@mail.ru

Adiposity is accompanied by a number of gender-based hormonal and metabolic disorders. The differences between hormonal status in males and females are not limited to the unequal androgen and estrogen secretion rates respectively. Substantial gender-based differences affect other regulatory systems, leptin system in particular. Leptin is currently regarded as a key element of the physiological system, regulating appetite and energy balance. Other functions of leptin relate to its regulatory impacts on the bone tissue, immune system, angiogenesis and hematopoiesis. The connection between leptin and insulin resistance allowed some scientists to consider hyperleptinemia as an additional component of metabolic syndrome.

This review focuses on leptin in relation to gender-based metabolic disorders. Gender differences in serum leptin concentrations are considered, together with the changes of leptin levels during the gestation period, perimenopausal and postmenopausal periods. The sources of leptin in the central nervous system and the influence of the hormone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are issues in question. The article also presents information indicating leptin renal effects in patients having metabolic disorders. It is concluded that the issue of leptin in relation to gender-based adiposity metabolic disorders needs to be further explored. Further investigation may contribute to efficient identification of high-risk groups for cardiovascular disorders and improve personalised approaches to treatment.

**Keywords:** obesity, leptin, metabolic syndrome, metabolic disorders, sex hormones, reproductive system.

**For citation:** Hussein YKhH. *Leptin and gender characteristics of metabolic disorders in obesity*. *Juvenis scientia*. 2022;8(1):19-31. DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_1\_19-31.



Избыточная масса тела сопровождается целым рядом гормональных и метаболических нарушений, которые имеют свои половые особенности. Отличия гормонального статуса мужчин и женщин не ограничиваются неодинаковыми уровнями секреции эстрогенов и андрогенов. Существенные половые различия касаются и других регуляторных систем, в частности, лептиновой.

Лептин, полипептидный гормон, кодируемый геном *ob* и состоящий из 167 аминокислот, обладает в организме человека множеством функций. Данный гормон не только регулирует пищевое поведение и энергетический обмен, но и воздействует практически на все органы и системы. Хорошо изучены его кардиоваскулярные эффекты и взаимодействия с инсулином. Однако, в последние годы было показано, что лептин также вовлечен в патогенез воспалительных реакций, опухолевого роста и аутореактивности [1–7].

Лептин является регулятором размера адипоцитов в висцеральной жировой ткани, которая не чувствительна к инсулину. Адипонектин, часто противопоставляемый лептину по ряду своих эффектов, регулирует количество жировых клеток в подкожной жировой ткани [8–11].

Несмотря на то, что лептин снижает аппетит, у лиц с избыточной массой тела его уровень в крови чрезвычайно высок [12, 13]. Показано, что гиперлептинемия ассоциирована с лептинорезистентностью, и многие исследователи считают лептинорезистентность одним из ключевых факторов развития метаболических нарушений у пациентов с ожирением [14–16].

Влияние лептина на углеводный обмен продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В частности, установлено, что у женщин с нормальной функцией щитовидной железы и нормальной массой тела уровень лептина имеет сильную корреляционную связь с концентрацией инсулина. Данная взаимосвязь, вероятно, является двунаправленной: лептин способен влиять на транскрипцию гена инсулина, тогда как

инсулин опосредованно влияет на секрецию лептина, поскольку обеспечивает утилизацию глюкозы. С ростом массы тела у женщин взаимосвязь между уровнями этих гормонов ослабевает, но при этом проявляется корреляция уровня лептина с индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии, которые во многом отражают жировую массу [17–19].

Представляет интерес суточный ритм секреции лептина жировой тканью. Известно, что наиболее высокая секреция гормона наблюдается ночью, а наиболее низкая — утром. Кроме того, продукция лептина уменьшается при голодании и увеличивается после употребления пищи [20]. Для женщин характерен более высокий сывороточный уровень лептина [21]. Также установлено, что секреция лептина меняется в зависимости от фазы менструального цикла: постепенно повышается от начала фолликулярной до середины лютеиновой фазы и несколько уменьшается к концу лютеиновой фазы. В середине цикла наблюдается предовуляторный пик уровня лептина [22]. Для особых физиологических состояний также характерны изменения в секреции лептина: в частности, при беременности она повышается. В постменопаузе также, как правило, наблюдается рост сывороточной концентрации лептина, что может быть, как минимум отчасти, связано с повышением ИМТ в этот период. Тем не менее, общее содержание гормона в сыворотке крови не отражает в полной мере его функциональной активности, так как основная часть лептина циркулирует в виде комплекса с растворимой формой лептинового рецептора (*sLepR*), не проявляющего специфической активности [23, 24].

Реализация эффектов лептина обеспечивается в результате его связывания с лептиновыми рецепторами (*Ob-R*). Существует 6 изоформ данных рецепторов, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Только одна из них (*Ob-Rb*) обладает функциональной активностью. Сплайсинговые формы *Ob-Ra*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd* и *Ob-Rf*

неактивны, но могут связываться с лептином при его высоких концентрациях и осуществлять рецептор-опосредованный транспорт лептина через гематоэнцефалический (ГЭБ) и, возможно, через другие гистогематические барьеры [25].

Основными внутриклеточными мишенями лептина считаются АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК), которая играет важную роль в регуляции энергетического баланса клетки, и протеинфосфотириозинфосфатаза 1В (РТР1В), негативный регулятор лептинового сигналинга. Показано, что РТР1В является ключевым звеном развития лептинорезистентности при избыточной массе тела [26].

Также представляет интерес изучение влияния лептина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, регуляция которой построена на сложной системе отрицательных обратных связей. По данным научной литературы, лептин как у мужчин, так и у женщин влияет на функциональную активность всех звеньев этой оси [27].

Основным регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси является гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), который секретируется нейронами, находящимися в преоптической области гипоталамуса. Лептин обладает способностью повышать секрецию ГнРГ. При этом известно, что нейроны, продуцирующие ГнРГ, не имеют на своей поверхности функционально активных лептиновых рецепторов [28]. Соответственно, эффекты лептина на секрецию ГнРГ опосредуются воздействием на гипоталамические нейроны других типов, которые экспрессируют активные лептиновые рецепторы [29].

Лептин не обладает способностью свободно проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Он преодолевает ГЭБ, специфически связываясь с рецепторами. Таким образом, при развитии системной лептинорезистентности поступление лептина в ЦНС может быть затруднено [30, 31].

При снижении уровня лептина в ЦНС вследствие любых причин, включая лептинорези-

стентность и длительное снижение концентрации гормона в сыворотке крови, влияние лептина на головной мозг ослабляется. Механизмами, опосредующими ослабление лептинового сигналинга в ЦНС, могут являться уменьшение количества лептиновых рецепторов Ob-Rb на поверхности клеток за счет нарушения их экспрессии и посттрансляционного процессинга и повышение активности негативных регуляторов лептинового сигналинга. Как следствие, развивается нарушение секреции ГнРГ, что приводит к снижению секреции гонадотропинов, в том числе лютеинизирующего гормона (ЛГ) и гипофизарной формы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), что может приводить к нарушению репродуктивных функций [32].

Важно отметить, что в гипоталамус поступает лептин, синтезированный адипоцитами, тогда как в гипофизе одним из источников данного гормона являются непосредственно гонадотрофы [33]. При этом секретируемый клетками гипофиза лептин оказывает преимущественно ауто- и паракринное воздействие. В экспериментах с тканеспецифичным выключением гена в жировой ткани продемонстрировано, что продуцируемый клетками гипофиза лептин практически не обнаруживается в крови и подвергается деградации в ткани гипофиза [34].

Как и в гипоталамусе, в гипофизе лептин способен стимулировать активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Мишенью действия гормона в гипофизе являются гонадотрофы, на поверхности которых присутствуют активные лептиновые рецепторы Ob-Rb. Лептин стимулирует секрецию культивируемыми гонадотрофами как ЛГ, так и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), но у овариэктомированных крыс после введения лептина (за 72 часа до этого вводили эстрадиол бензоат) наблюдается стимуляция секреции только ЛГ. Показано, что секреция ФСГ и высвобождение NO под влиянием лептина находятся в высокой положительной корреляции. Напротив, при ингибировании синтеза

НО с помощью L-аргинин-метилового эфира лептин утрачивает способность стимулировать секрецию ФСГ. Таким образом, выявляемый стимулирующий секрецию ФСГ эффект лептина является дозозависимым. Лептин в низких концентрациях повышает секрецию ФСГ, в то время как при повышении его уровня секреция ФСГ подавляется [35].

Известна взаимосвязь лептина с маркерами атеросклероза, в том числе с увеличением толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях и выраженностью кальциноза коронарных артерий [36, 37]. Также была продемонстрирована связь гиперлептинемии с риском рестеноза после стентирования коронарных артерий. В исследовании, изучавшем связь гиперлептинемии и артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, было показано, что повышение уровня лептина ассоциировано с нарушением функции сосудистой стенки [38].

Согласно результатам проведенных исследований, лептин стимулирует синтез мононуклеарами ряда провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6 и интерферона- $\gamma$ . Это приводит к усилению продукции свободных радикалов, а также к эндотелиальной дисфункции, что способствует развитию атеросклероза. Кроме того, показано влияние гиперлептинемии на тромбообразование. Лептин усиливает продукцию P-селектина тромбоцитами человека, тем самым активируя их агрегацию *in vitro*. При гиперлептинемии характерна активация АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ожирением [39, 40].

Увеличение объема жировой ткани требует повышения потребления кислорода и нутриентов. Локальная гипоксия снижает экспрессию адипонектина — цитокина, подавляющего увеличение адипоцитов, и стимулирует выработку лептина. Уровень лептина повышается по мере увеличения процентного содержания жира в организме, однако при этом развивается лептинорезистентность, и аппетит у пациентов с ожирением не снижается [41, 42].

Лептин обладает рядом проангиогенных свойств, включая акт-опосредованное фосфорилирование эндотелиальной синтеза оксида азота eNOS и стимуляцию пролиферации эндотелиоцитов. Лептин повышает образование активных форм кислорода, способствуя воспалению сосудистой стенки, и стимулирует пролиферацию миоцитов сосудистой стенки. Показана обратная корреляция между уровнем лептина и функцией эндотелия, которая является независимой от метаболических нарушений и провоспалительных изменений при ожирении [43, 44].

Лептин, воздействуя на рецепторы в гипоталамусе, увеличивает синтез подавляющих аппетит нейропептидов и тормозит синтез веществ, стимулирующих аппетит, что обуславливает ощущение насыщения и препятствует развитию висцерального ожирения. По данным научной литературы, основными причинами лептинорезистентности являются уменьшение количества лептиновых рецепторов в гипоталамусе, повреждение путей передачи лептинового сигнала и нарушение продукции нейромедиаторов гипоталамусом [45].

В некоторых исследованиях (В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова), показаны гендерные особенности проявления метаболических нарушений и их взаимосвязи с уровнем лептина [46]. По результатам исследования DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic criteria in Europe) установлена высокая частота выявления метаболического синдрома (МС) у женщин в постменопаузе, которая достигает 38–49% [47].

Повышение уровня лептина у женщин может быть составной частью гормонального дисбаланса, развивающегося в перименопаузе. Показано, что в регуляции синтеза лептина принимают участие эстрогены. Однако в отношении уровня лептина у женщин в постменопаузе данные литературы противоречивы. С одной стороны, ряд гормональных изменений приводит к частому развитию абдоминального ожирения в этом периоде,

с другой — дефицит эстрогенов способствует снижению концентрации лептина.

У мужчин низкий уровень общего тестостерона является независимым предрасполагающим фактором к развитию МС и сахарного диабета. При этом известно, что у мужчин концентрация лептина обратно пропорциональна уровню тестостерона [48].

У пациентов с ожирением часто наблюдаются признаки поражения почек: повышенная альбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время лептин рассматривают как один из гуморальных факторов, участвующих в инициации фиброза почек. В ряде исследований показана его способность стимулировать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta$ , активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие гиперfiltrации, последующего стойкого снижения почечного кровотока, гломерулосклероза, протеинурии и почечной недостаточности. Имеются данные об активации симпатoadренальной системы и синтеза эндотелина-1 на фоне гиперлептинемии. Также экспериментально доказано, что экзогенное введение лептина приводит к развитию склероза клубочков и повышению экскреции белка с мочой [49, 50]. Продемонстрировано, что у женщин с повышенной экскрецией альбумина с мочой выявляются более высокие концентрации лептина. Примечательно, что корреляция между концентрацией лептина в сыворотке крови и альбуминурией, характерная для женщин, не выявляется у мужчин. Возможно, выявляемая у женщин корреляционная связь опосредована не только ожирением, но и собственно эффектами лептина, его профибротической активностью, вызывающей структурную перестройку сосудов почек у женщин.

Повышенный уровень лептина у женщин с избыточной массой тела представляет собой серьезную проблему акушерства и гинекологии, так как рядом исследований показана

связь уровня данного гормона с риском развития преэклампсии (ПЭ). ПЭ представляет собой осложнение, затрагивающее до 2–5% всех беременностей и являющееся одной из основных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. В то же время распространенность алиментарного ожирения среди женщин репродуктивного возраста и беременных составляет от 1,8 до 25,3% в разных странах, что способствует повышенному риску развития ПЭ. Согласно результатам научных исследований, существенную роль в развитии и исходах ПЭ играют гормоны жировой ткани. Так, показано, что у женщин с ПЭ увеличивается секреция лептина в плаценте по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности.

В проведенных исследованиях было показано, что уровень циркулирующего лептина при ПЭ повышается еще до появления клинических проявлений данного осложнения беременности. Установлено, что увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл повышает риск развития ПЭ на 30%. Следует также отметить, что при ПЭ происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), содействующая снижению реабсорбции натрия и воды, вазоспазму и гиповолемии, что негативно влияет на функциональную способность почек [49].

У женщин с физиологическим течением беременности отмечалось увеличение содержания лептина в крови по сравнению с небеременными на 114,6%. В связи с этим можно предполагать существенную роль лептина в поддержании материнского энергетического метаболизма во время беременности. При этом содержание инсулина и кортизола также повышалось на 36,8% и 48,2%, соответственно. Указанные изменения, вероятно, следует расценивать как компенсаторно-приспособительные, направленные на поддержание нормального обмена веществ и метаболизма плода. Исследование концентрации гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у этой группы женщин показало повыше-

ние уровня ренина, альдостерона и ангиотензина II на 24,3%, 23% и 153%, соответственно [49].

Гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела, изучались в ряде исследований. Их результаты показали, что концентрации лептина, резистина и инсулина были значимо выше, а концентрация растворимых рецепторов лептина ниже в группе лиц с артериальной гипертензией и ожирением. Гормональный статус жировой ткани при артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, характеризуется более высоким уровнем лептина и резистина у женщин по сравнению с мужчинами [51–54].

Причиной лептинорезистентности может быть низкий уровень растворимых рецепторов лептина [55]. Резистентность к лептину может быть также следствием дефекта передачи сигнала лептина в клетку, связанного с действием его различных посредников. Важным посредником многих эффектов лептина является центральная система меланокортина, которая зачастую нарушена при лептино-резистентности.

Существует взаимосвязь между концентрациями адипокинов в сыворотке крови, массой и распределением жировой ткани (ЖТ), диаметром адипоцитов и васкуляризацией подкожной ЖТ у лиц с избыточной массой тела. Пациенты с сахарным диабетом и ожирением имеют более высокие уровни не только лептина, но также адипсина и висфатина [56].

В исследованиях Вербового А.Ф. и соавт. показано что как у мужчин, так и у женщин с избыточной массой тела часто отмечается нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ассоциированное с повышением уровня лептина [57]. Содержание лептина в крови у мужчин ( $12,20 \pm 4,5$  нг/мл,  $p < 0,01$ ) и женщин ( $45,34 \pm 3,06$  нг/мл,  $p < 0,001$ ) с НТГ было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $3,59 \pm 0,38$  нг/мл и  $9,56 \pm 0,67$  нг/мл соответственно). У женщин с НТГ уровень

лептина положительно коррелировал с индексом массы тела ( $r = 0,612$ ,  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = 0,743$ ,  $p < 0,001$ ), отношением окружности талии к окружности бедер ( $r = 0,389$ ,  $p = 0,003$ ), уровнем инсулина ( $r = 0,519$ ,  $p < 0,001$ ) и индексом НОМА-IR ( $r = 0,496$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные корреляции свидетельствуют о зависимости уровня лептина от степени ожирения и инсулинорезистентности. Возможно, повышенная секреция лептина также способствует развитию воспалительной реакции, что подтверждается выявленной корреляцией лептина и С-реактивного белка при НТГ у женщин ( $r = 0,460$ ,  $p = 0,006$ ) [58]. Теоретическим обоснованием этого являются экспериментальные данные о том, что лептин активирует воспалительные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты) [59], и стимулирует секрецию цитокинов этими клетками [60, 61, 62].

Таким образом, лептинорезистентность — это состояние, которое ассоциировано не только с расстройствами углеводного и обмена и нарушениями пищевого поведения, но и с нарушениями функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которые по-разному реализуются в женском и мужском организме. Следует также помнить, что для женщин с ожирением характерна более высокая гиперлептинемия, которая может оказывать влияние на особенности гормонально-метаболического статуса.

Необходимо дальнейшее изучение половых различий взаимосвязи лептина с метаболическими нарушениями при ожирении для более эффективного выявления групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и совершенствования персонализированных подходов к лечению. Кроме того, представляет интерес изучение почечных эффектов лептина и его роли в развитии провоспалительного состояния, характерного для лиц с избыточной массой тела.

**Заявление о конфликте интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Автор заявляет об отсутствии финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Беглова А.Ю., Елгина С.И. *Уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми* // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. **2019**. №6(1). С. 32-37. [Beglova AY, Elgina SI. *Leptin level in women of reproductive age with the syndrome of the polycystic ovary in comparison with healthy women*. V.F. Snegirev Archives Of Obstetrics And Gynecology. **2019**;6(1):32-37. (in Russ.)] DOI: 10.18821/2313-8726-2019-6-1-32-37
2. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Богданьянц М.В. *Ожирение у детей: состояние проблемы* // Астраханский медицинский журнал. **2017**. Т. 12. № 3. С. 13-21. [Bezrukova DA, Dzhumagaziev AA, Bogdan'yants MV, et al. *Obesity in children: state of the problem*. Astrakhan Medical Journal. **2017**;(3):13-21. (in Russ.)]
3. Белякова Н.А., Лясникова М.Б., Цветкова И.Г., и др. *Диагностические критерии метаболического синдрома у пациентов с ожирением* // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). **2012**. № 8. С. 66-69. [Belyakova NA, Lyasnikova MB, Tsvetkova IG, et al. *Diagnostic criteria for metabolic syndrome and insulin resistance of patients with obesity*. Siberian Medical Journal (Irkutsk). **2012**;115(8):66-69. (in Russ.)]
4. Донцов А.В. *Лептин и ишемическая болезнь сердца* // Вестник новых медицинских технологий. **2010**. Т. 27. № 2. С. 115-117. [Dontsov AV. *Leptin and coronary heart disease*. Journal Of New Medical Technologies. **2010**;17(2):115-117. (in Russ.)]
5. Blüher S, Mantzoros CS. *Leptin in humans: lessons from translational research*. Am J Clin Nutr. **2009**;89(3):991S-997S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788E
6. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. *Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка* // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. **2018**. Т. 14. № 1. С. 27-33. [Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. *Evaluation of leptin serum levels in patients with metabolic syndrome and left ventricular myocardial hypertrophy*. Rational Pharmacotherapy In Cardiology. **2018**;14(1):27-33. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-64462018-14-1-27-33
7. Szymczak E, Laskowska-Klita T. *The role of leptin in human obesity*. Med Wieku Rozwoj. **2001**;5(1):17-26.
8. Титов В.Н. *Биологическая функция трофологии, биологические реакции экзо- и эндотрофии. Патогенез метаболического синдрома, лептин и адипонектин (лекция)* // Клиническая лабораторная диагностика. **2014**. Т. 59. № 6. С. 27-40. [Titov VN. *The biological function of trophology, biological reactions of exoand endotrophy. The pathogenesis of metabolic syndrome, leptin and adiponectin: A lecture*. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. **2014**;59(6):27-40. (in Russ.)]
9. Титов В.Н. *Адипонектин — гуморальный медиатор обратной связи в адипоцитах подкожной жировой ткани. Филогенетическая теория общей патологии; функциональное различие лептина и адипонектина* // Клиническая лабораторная диагностика. **2015**. Т. 60. № 7. С. 4-14. [Titov VN. *Adiponectin as humoral mediator of feedback in adipocytes of subcutaneous fatty tissue. Phylogenetic theory of general pathology; functional difference of leptin and adiponectin*. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. **2015**;60(7):4-14. (in Russ.)]
10. Kumari R, Kumar S, Kant R. *An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome*. Diabetes Metab Syndr. **2019**;13(4):2409-2417. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.06.005
11. Ricci R, Bevilacqua F. *The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review*. Vet J. **2012**;191(3):292-298. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.04.009
12. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. *Лептин — ключевое звено в патогенезе ожирения* // Крымский терапевтический журнал. **2012**. № 1. С. 33-36. [Kryuchkova ON, Shakhbazidi D, Shakhbazidi G. *Leptin — a key element in the pathogenesis of obesity*. Crimean Journal Of Internal Diseases. **2012**;(1):33-36. (in Russ.)]

13. Peng J, Yin L, Wang X. *Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise*. Horm Behav. **2021**;133:105006. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2021.105006
14. Огуркова О.Н., Сулова Т.Е., и др. *Исследование влияния аторвастатина на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением* // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). **2010**. Т. 25. № 2-2. С. 25-29. [Ogurkova ON, Suslova TE, et al. *Research of atorvastatin influence on the level of leptin, insulin, c-reactive protein and indicators of fats in blood serum of women with ischemic heart disease and obesity*. The Siberian Medical Journal. **2010**;25(2-2):25-29. (in Russ.)]
15. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В., и др. *Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома* // Фармакогенетика и фармакогеномика. **2017**. № 1. С. 5-9. [Lifshits GI, Kokh NV, Kireeva VV, et al. *Some molecular genetic mechanisms of the obesity and metabolic syndrome*. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. **2017**;(1):5-9. (in Russ.)]
16. Zieba DA, Biernat W, Barć J. *Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance*. Domest Anim Endocrinol. **2020**;73:106472. DOI: 10.1016/j.domaniend.2020.10647217.
17. Боева Л.Н., Екимова М.В., Догадин С.А. *Лептин и адипонектин натощак и после глюкозной нагрузки у женщин с гипертиреозом* // Сибирское медицинское обозрение. **2012**. № 1(73). С. 11-15. [Boeva LN, Ekimova MV, Dogadin SA. *Fasting and after glucose load leptin and adiponektin in women with hyperthyreosis*. Siberian Medical Review. **2012**;(1):11-15. (in Russ.)]
18. Poetsch MS, Strano A, Guan K. *Role of Leptin in Cardiovascular Diseases*. Front Endocrinol (Lausanne). **2020**;11:354. DOI: 10.3389/fendo.2020.00354
19. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. *Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism*. Endocr Rev. **2021**;42(1):1-28. DOI: 10.1210/edrv/bnaa027
20. Василевская А.Д. *Медико-социальная характеристика детей, страдающих алиментарным ожирением* // FORCIPE. **2019**. Т. 2. № S1. С. 657-658. [Vasilevskaya AD. *Mediko-sotsial'naya kharakteristika detei, stradayushchikh alimentarnym ozhireniem (Medical and social characteristics of children suffering from alimentary obesity)*. FORCIPE. **2019**;2(S1):657-658. (in Russ.)]
21. Терещенко И.В. *Лептин и его роль в организме* // Проблемы Эндокринологии. **2001**. Т. 47. № 4. С. 40-46. [Tereshchenko IV. *Leptin and its role in the organism*. Problems of Endocrinology. **2001**;47(4):40-46. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl11588
22. Вербовой А.Ф., Соломонова Е.С., Пашенцева А.В. *Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа* // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. **2012**. № 3(23). С. 52-59. [Verbovoy AF, Solomonova ES, Pashentseva AV. *Leptin, rezistin i omentin u patsientov s narushennoi tolerantnost'yu k glyukoze i sakharnym diabetom 2-go tipa (Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus)*. University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences. **2012**;(3):52-59. (in Russ.)]
23. Груздева О.В., Паличева Е.И., Максимов С.А., и др. *Метаболические факторы риска развития болезней системы кровообращения в разных возрастных группах* // Клиническая медицина. **2017**. Т. 95. № 11. С. 1035-1041. [Gruzdeva OV, Palicheva EI, Maksimov SA, et al. *Metabolic risk factors, as a trigger mechanism of the disease of the cardiovascular system in different age periods in the adult population*. Klinicheskaja meditsina. **2017**;95(11):1035-1041. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1035-1041
24. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. *Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом* // Ожирение и метаболизм. **2017**. Т. 14. №. 1. С.30-34. [Smirnova EN, Shulkina SG. *Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome*. Obesity and Metabolism. **2017**;14(1):30-34. (in Russ.)] DOI: 10.14341/omet2017130-34

25. Yang R, Barouch LA. *Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences*. Circ Res. **2007**;101(6):545-559. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.156596
26. Чу С., Киргизова О.Ю. *Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы* // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. **2016**. Т. 1. № 5(111). С. 187-194. [Chu X, Kirgizova OY. *Metabolic syndrome: some results and prospects for solving the problem*. Byulleten' VSNtS SO RAMN. **2016**;1(5):187-194. (in Russ.)]
27. Бойцов С.А. *Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации* // Российский кардиологический журнал. **2018**. Т. 23. № 6. С. 7-122. [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. *Cardiovascular prevention 2017. National guidelines*. Russian Journal of Cardiology. **2018**;23(6):7-122. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
28. Quenell JH, Mulligan AC, Tups A, et al. *Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function*. Endocrinology. **2009**;150(6):2805-2812. DOI: 10.1210/en.2008-1693
29. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Адамян Л.В. *Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного периода* // Проблемы репродукции. **2020**. Т. 26. № 6. С. 34-43. [Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Adamyan LV. *Etiological and pathogenetic factors of ovarian dysfunction in women of reproductive age*. Russian Journal of Human Reproduction. **2020**;26(6):34-43. (in Russ.)] DOI: 10.17116/repro20202606134
30. Деркач К.В., Сухов И.Б., Бондарева В.М., Шапов А.О. *Влияние метформина на метаболические показатели и гипоталамические сигнальные системы у крыс с ожирением, вызванным высокоуглеводной и высокожировой диетой* // Успехи геронтологии. **2018**. Т. 31. № 1. С. 139-146. [Derkach KV, Sukhov IB, Bondareva VM, Shpakov AO. *The effect of metformin on metabolic parameters and hypothalamic signaling systems in rats with obesity induced by a high-carbohydrate/high-fat diet*. Uspekhi gerontologii. **2018**;31(1):139-146. (in Russ.)]
31. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, et al. *Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension*. Diabetes. **2005**;54(7):2012-2018. DOI: 10.2337/diabetes.54.7.2012
32. Romanova IV, Derkach KV, Mikhriina AL, et al. *The Leptin, Dopamine and Serotonin Receptors in Hypothalamic POMC-Neurons of Normal and Obese Rodents*. Neurochem Res. **2018**;43(4):821-837. DOI: 10.1007/s11064-018-2485-z
33. Ершевская А.Б., Новикова А.П., Лесик И.П. *Патогенетические механизмы ожирения у детей* // Вестник Новгородского государственного университета. 2018. № 5(111). С. 35-37. [Ershevskaya AB, Novikova AP, Lesik IP. *Pathogenetic mechanisms of obesity in children*. Vestnik NOVsu. **2018**;5(5):35-37. (in Russ.)]
34. Киреева В.В., Лепехова С.А., Мансурова Л.Н., и др. *Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф* // Евразийский Союз Ученых. **2020**. № 7-5(76). С. 39-44. [Kireeva VV, Lepekova SA, Mansurova LN, et al. *Epigenetic and molecular and genetic aspects of obesity as a risk factor of cardiovascular catastrophes*. Evraziyskiy Soyuz Uchenykh. **2020**;7(5):39-44. (in Russ.)]
35. Клесов Р.А., Степанова О.И. *Генетические биомодели метаболического синдрома* // Биомедицина. **2018**. № 1. С. 50-58. [Klesov RA, Stepanova OI. *Genetic biomodels of metabolic syndrome*. Journal Biomed. **2018**;1(1):50-58. (in Russ.)]
36. Beltowski J. *Leptin and atherosclerosis*. Atherosclerosis. **2006**;189(1):47-60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003
37. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. *Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol. **2008**;52(15):1201-1210. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.060
38. Веселовская Н.Г. *Клиническое и прогностическое значение эпикардального ожирения у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска*: автореф. дисс. ... д.м.н. Барнаул, **2014**. 38 с. [Veselovskaya NG.

*Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie epikardial'nogo ozhireniya u patsientov vysokogo serdechno-sosudistogo riska (Clinical and Prognostic Significance of Epicardial Obesity in Patients at High Cardiovascular Risk)*. diss. abst. Barnaul, **2014**. 38 p. (in Russ.)]

39. Отт А.В. Особенности кардиометаболических факторов риска и их связь с показателями лептинорезистентности у мужчин с разными фенотипами ожирения : дисс. к.м.н. Барнаул, **2017**. 129 с. [Ott AV. *Osobennosti kardiometabolicheskikh faktorov riska i ikh svyaz' s pokazatelyami leptinorezistentnosti u muzhchin s raznymi fenotipami ozhireniya (Features of cardiometabolic risk factors and their relationship with indicators of leptin resistance in men with different obesity phenotypes)*. diss. Barnaul, **2017**. 129 p. (in Russ.)]
40. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения // Вопросы современной педиатрии. **2016**. Т. 15. № 3. С. 250-256. [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, et al. *Obesity in children in the modern world: realities and possible solutions*. Current Pediatrics (Moscow). **2016**;15(3):250-256. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1561
41. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Жестянникова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей // Медицина: теория и практика. **2019**. Т. 4. № 2. С. 35-41. [Smirnova NN, Kuprienko NB, Gestjannikova EI. *Endothelial dysfunction in obese children*. Medicine: Theory and Practice. **2019**;4(2):35-41. (in Russ.)]
42. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. *The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes*. Horm Mol Biol Clin Investig. **2014**;18(1):37-45. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0053
43. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Новикова Е.П., и др. Состояние сосудистой стенки у детей и подростков с метаболическим синдромом // Проблемы эндокринологии. **2014**. Т. 60. № 2. С. 8-12. [Bolotova NV, Posokhova NV, Novikova EP, et al. *The state of the vascular system in the children and adolescents presenting with metabolic syndrome*. Problems of Endocrinology. **2014**;60(2):8-12. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl20146028-12
44. Данилюк Л.В., Погодина А.В., Рычкова Л.В. Жесткость артериальных сосудов: основные детерминанты, методы оценки и связь с ожирением у детей (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. **2017**. Т. 2. № 5(1). С. 106-110. [Danilyuk LV, Pogodina AV, Rychkova LV. *Arterial stiffness: basic determinants, methods of assessment, and the connection with obesity in children (literature review)*. Acta Biomedica Scientifica. **2017**;2(5):106-110. (in Russ.)] DOI: 10.12737/article\_59e85cdc033e93.89915718
45. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. *Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication*. Front Endocrinol (Lausanne). **2021**;12:585887. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887
46. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности микроальбуминурии и ее взаимосвязь с показателями внутривисцеральной гемодинамики и уровнем лептина у больных артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. **2012**. Т. 8. № 1. С. 31-36. [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JN. *Gender distinctions of microalbuminuria and its relation to intrarenal hemodynamic and leptin level in arterial hypertension*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. **2012**;8(1):31-36. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-1-31-36
47. Соснова Е.А. Метаболический синдром // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. **2016**. Т. 3. № 4. С. 172-180 [Sosnova EA. *Metabolic syndrome*. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. **2016**;3(4):172-180. (in Russ.)] DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180
48. Zhang J, Jin PP, Gong M, et al. *Role of leptin and the leptin receptor in the pathogenesis of varicocele-induced testicular dysfunction*. Mol Med Rep. **2018**;17(5):7065-7072. DOI: 10.3892/mmr.2018.8753
49. Рымашевский А.Н., Туманян С.С., Франциянц Е.М., Туманян С.В. Эндокринная дисфункция у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением // Акушерство, гинекология и репродукция. **2017**. Т. 11. № 1. С. 14-18. [Rymashevskii AN, Tumanyan SS, Frantsiyants EM, Tumanyan SV. *Endocrine*

- disfunction in women with pre-eclampsia and alimentary obesity*. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. **2017**;11(1):14-18. (in Russ.)] DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.014-018
50. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., и др. *Структурные и воспалительные изменения в процессе прогрессирования хронической болезни почек при избыточной массе тела и ожирении // The scientific heritage*. **2020**. № 54. С. 38-48. [Murkamilov I, Sabirov I, Fomin V, et al. *Structural and inflammatory changes in the process of chronic kidney disease with excess body weight and obesity*. The scientific heritage. **2020**;(54):38-48. (in Russ.)]
51. Шулькина С.Г. *Гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением // Пермский медицинский журнал*. **2016**. Т. 33. № 2. С. 44-49. [Shulkina SG. *Gender peculiarities of leptin, soluble leptin receptors and resistin levels in patients suffering from arterial hypertension associated with obesity*. Perm Medical Journal. **2016**;33(2):44-49. (in Russ.)]
52. Bravo PE, Morse S, Borne DM, et al. *Leptin and hypertension in obesity*. *Vasc Health Risk Manag*. **2006**;2(2):163-169. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.2.163
53. Kshatriya S, Liu K, Salah A, et al. *Obesity hypertension: the regulatory role of leptin*. *Int J Hypertens*. **2011**;2011:270624. DOI: 10.4061/2011/270624
54. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. *Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited*. *Can J Cardiol*. **2020**;36(5):671-682. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.066
55. Федотова А.В., Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Ахтямова К.В. *Взаимосвязь сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом // Альманах клинической медицины*. **2016**. Т. 44. № 4. С. 457-461. [Fedotova AV, Chernysheva EN, Panova TN, Akhtyamova KV. *The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome*. Almanac of Clinical Medicine. **2016**;44(4):457-461. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461
56. Суханова О.С., Дворяшина И.В. *Взаимосвязь уровня лептина с клиникометаболическими параметрами пациентов с различными вариантами впервые выявленного предиабета // Эндокринология: новости, мнения, обучение*. **2017**. № 1. С. 69-76. [Sukhanova OS, Dvoryashina IV. *Correlation of serum leptin level with clinic and metabolic parameters in patients with different variants of primary revealed prediabetes*. Endocrinology. News. Opinions. Training. **2017**;(1):69-76. (in Russ.)]
57. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. *Ожирение и сердечно-сосудистая система // Клиническая медицина*. **2017**. Т. 95. № 1. С. 31-35. [Verbovoy AF, Pashentseva AV, Sharonova LA. *Obesity and cardiovascular system*. Klinicheskaja meditsina. **2017**;95(1):31-35. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-1-31-35
58. Вербовой А.Ф., Соломонова Е.С., Пашенцева А.В. *Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. **2012**. – № 3(23). С. 52-59. [Verbovoy AF, Solomonova ES, Pashentseva AV. *Leptin, resistin i omentin u patsientov s narushennoy tolerantnost'yu k glyukoze i sakharnym diabetom 2-go tipa (Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus)*. University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences. **2012**;(3):52-59. (in Russ.)]
59. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. *Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // Ожирение и метаболизм*. **2017**. Т. 14. № 3. С. 3-10. [Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. *Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation*. Obesity and Metabolism. **2017**;14(3):3-10. (in Russ.)] DOI: 10.14341/omet201733-10
60. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. *Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. **2021**. Т. 20. № 4. С. 114-

121. [Svarovskaya AV, Garganeeva AA. *Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association?*. Cardiovascular Therapy and Prevention. **2021**;20(4):114-121. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2746
61. Ter Horst R, van den Munckhof ICL, Schraa K, et al. *Sex-Specific Regulation of Inflammation and Metabolic Syndrome in Obesity*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **2020**;40(7):1787-1800. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314508
62. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, et al. *Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol. **2018**;36(9):875-883. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7526

**Поступила в редакцию:** 24.12.2021

**После доработки:** 16.02.2022