

СООТНОШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛЕПТИНА В СОСТАВЕ ЦИТОКИНОВОЙ РЕАКЦИИ НА ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЮ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ СЕВЕРЯН



© А.В. Самодова*, Л.К. Добродеева, К.О. Пашинская, Н.П. Гешавец

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

Обоснование. Цитокины секретируют все клетки при наличии угрозы повреждения. Лептин, обладая всеми свойствами цитокина, продуцирует жировые клетки. Представляло интерес выявление соотношения концентраций лептина и активирующих превентивные реакции воспаления цитокинов в крови у практически здоровых северян при гиперлипопротеидемии.

Цель исследования. Выявление соотношения концентраций лептина и IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10 в крови у практически здоровых северян при гиперлипопротеидемии.

Материалы и методы. Проведено обследование 286 практически здоровых людей в возрасте 35–55 лет, проживающих в Архангельской области. Индекс массы тела (ИМТ) у лиц первой группы (n=211) находился в интервале 19,5–26,8 кг/м² и соответствовал норме; и 75 человек второй группы ИМТ 31–40 кг/м²). В крови определяли концентрации лептина, интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10) методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-Rad» (Германия), общего холестерина (ОХ), аполипопротеина А1 (АпоА-1), аполипопротеина В (АпоВ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), окисленных липопротеидов низкой плотности (оЛПНП), триглицеридов (ТГ), фосфолипидов (ФЛ) колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Stat fax 1904 Plus» фирмы «Awareness Technology, Inc.» США.

Результаты. Гиперлипопротеидемия натошак у практически здоровых людей ассоциирована с повышением концентрации в крови лептина в пределах физиологического содержания. Установлена наиболее тесная взаимосвязь повышения уровня лептина и концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 (соответственно, $r=0,68$; $0,74$ и $0,83$; $p<0,001$). Степень выраженности реакции провоспалительных цитокинов регулируется параллельным увеличением секреции противовоспалительного IL-10 ($r=0,62$; $p<0,001$).

Заключение. Следует признать, что стимуляция секреции лептином обеспечивается при влиянии более интенсивных сигналов, инициирующих цитокиновую реакцию. Для обеспечения секреции лептина, по сравнению с таковой реакцией провоспалительных цитокинов, требуется влияние более выраженных сигналов, ассоциированных с повышенной потребностью организма в метаболической энергии. Установлены более высокие концентрации лептина при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов АпоА-1 и АпоВ; обосновано мнение, что лептин в физиологических концентрациях регулирует использование депо энергетического субстрата жировой ткани увеличением его секреции при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов транспортных форм липидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лептин; провоспалительные, противовоспалительные цитокины; жировой обмен; липолиз; транспортные формы липидов крови; гиперлипопротеидемия.

RELATIONSHIP OF LEPTIN CONCENTRATIONS AS PART OF CYTOKINE RESPONSE TO HYPERLIPOPROTEIDEMIA IN PRACTICALLY HEALTHY NORTHERNERS

© Anna V. Samodova*, Liliya K. Dobrodeeva, Kseniya O. Pashinskaya, Natalya P. Geshavets

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

BACKGROUND: Cytokines secrete all cells when there is a threat of damage to it. Leptin, having all the properties of a cytokine, produces fat cells. It was of interest to identify the ratio of leptin concentrations and cytokines activating preventive inflammatory reactions in the blood of practically healthy Northerners with hyperlipoproteidemia.

AIM: To identify the ratio of concentrations of leptin and IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-10 in the blood of practically healthy Northerners with hyperlipoproteidemia.

MATERIAL AND METHODS: A survey of 286 practically healthy people aged 35–55 years living in the Arkhangelsk region was conducted. The body mass index in persons of the first group (n=211) was in the range of 19.5–26.8 kg/m² and corresponded to the norm; and 75 people of the second group (body mass index 31–40 kg/m²). Concentrations of leptin, interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) were determined in

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



the blood by enzyme immunoassay on an automatic Evolis enzyme immunoassay analyzer from Bio-Rad (Germany) total cholesterol (OH), apolipoprotein A-1 (ApoA-1), apolipoprotein B (ApoB), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), very low-density lipoproteins (VLDL), oxidized low-density lipoproteins (LDL), triglycerides (TG), phospholipids (FL) on the biochemical analyzer «Stat fax 1904 Plus» of the company «Awareness Technology, Inc.» USA.

RESULTS: Fasting hyperlipoproteidemia in practically healthy people is associated with an increase in the concentration of leptin in the blood within the physiological content. The closest relationship between an increase in leptin levels and concentrations of proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and IL-6 was established ($r=0.68$, 0.74 and 0.83 , respectively; $p<0.001$). The severity of the reaction of proinflammatory cytokines is regulated by a parallel increase in the secretion of anti-inflammatory IL-10 ($r=0.62$; $p<0.001$).

CONCLUSION: It should be recognized that the stimulation of leptin secretion is provided by the influence of more intense signals initiating a cytokine reaction. In order to ensure the secretion of leptin, compared with that of proinflammatory cytokines, the influence of more pronounced signals associated with an increased need for metabolic energy is required. Higher concentrations of leptin were found with a low plasma content of HDL, ApoA-1 ligands and ApoB; The opinion is substantiated that leptin in physiological concentrations regulates the use of the depot of the energy substrate of adipose tissue by increasing its secretion with a low content of HDL in plasma, ligands of lipid transport forms.

KEYWORDS: leptin; pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines; fat metabolism; lipolysis; transport forms of blood lipids; hyperlipoproteidemia.

ОБОСНОВАНИЕ

Лептин входит в многочисленное семейство цитокинов [1], синтезируется и поступает в циркуляторное русло из жировой ткани пропорционально запасам липидов; повышенный уровень лептина в сыворотке крови ассоциирован с появлением метаболических нарушений [2, 3].

Увеличение в межклеточной среде насыщенных жирных кислот (Н-ЖК) и ЖК, неэтерифицированных эфиром глицерина (НЭЖК) у больных с метаболическим синдромом, гипертензией, атеросклерозом, ассоциировано с повышением содержания в плазме не только лептина, но и различных провоспалительных, противовоспалительных цитокинов [4, 5, 6].

Установлено влияние лептина на эндотелиоциты, миоциты и клетки крови [7]. Как все цитокины, лептин активирует секреторные функции клеток, хемотаксис и контактные их взаимоотношения, стимулирует пролиферацию и дифференцировку [8, 9, 10]. Реализация эффектов лептина, как и у других цитокинов, идет через рецептор, который, как известно, определен на миелоидных клетках и лимфоцитах, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках [11, 12, 13].

Передача и реализация сигнала лептина обеспечивается теми же путями, как и у других цитокинов — JAK/STAT (янус киназа — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции), MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), PI3K/Act9 (фосфоинозитид-3-киназа / серин-треониновая протеинкиназа (продукт гена акт3) [14]. Фосфорилирование янус-киназой JAK2 внутриклеточного домена рецептора OB-Rb по остаткам тирозина обеспечивает присоединение к ним белков-активаторов транскрипции (STAT 1, 3, 5, 6), которые после фосфорилирования проникают в ядро, индуцируя экспрессию соответствующих генов, в том числе AP-1 (activator protein-1). Через взаимодействие фосфорилированных SH2-участков с адапторным белком GRBP2 (growth factor receptor-bound protein) активируется путь проведения сигнала MAPK, что ведет к экспрессии генов цитокинов. Активация лептином PI3K/Act пути индуцирует ядерный фактор NF- κ B, активирующий экспрессию факторов (Bcl-2 и Bcl-X $_L$), пролонгирующих выживание клетки [14, 15].

Физиологические концентрации лептина увеличивают содержание холестерина эфиров за счет активации ацил-CoA холестерин-ацилтрансферазы-1 [16]. Представляло интерес сравнительное изучение содержания лептина и провоспалительных цитокинов у практически здоровых людей с наличием зависимости от уровня концентраций в крови транспортных форм липопротеидов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление соотношения концентраций лептина и интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10) в крови у практически здоровых северян при гиперлипотеидемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования.

Место проведения. Лаборатория регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН.

Время проведения. Ноябрь–декабрь 2018–2021 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько).

Группа лиц с физиологическими уровнями в венозной периферической крови транспортных форм липопротеидов ($n=211$) и лица с наличием гиперлипотеидемии ($n=75$).

Популяция 1 — лица с физиологическими концентрациями транспортных форм липопротеидов в крови.

Критерии включения: возраст 25–55 лет, индекс массы тела (ИМТ) — $19,5$ – $26,8$ кг/м 2 , проживание в Архангельской области.

Популяция 2 — лица с наличием гиперлипотеидемии и ИМТ 31 – 40 кг/м 2 .

Критерий включения: возраст — 25–55 лет, ИМТ — 31 – 40 кг/м 2 , ОХ $>6,0$ ммоль/л, проживание в Архангельской области.

Критерии исключения: наличие в анамнезе острых и обострения хронических заболеваний на момент обследования, наличие сахарного диабета (СД), метаболического синдрома.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций).

Использовалась простая случайная выборка.

Дизайн исследования.

Проводилось двухвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства.

Этапы исследования включали: анкетирование с использованием анкеты, разработанной сотрудниками лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН; определение массы и ИМТ, осмотр и обследование терапевтом; забор крови в процедурном кабинете центра профессиональной диагностики «Биолам» (утром строго натощак с 08:00 до 10:00) в вакутейнеры с согласия волонтеров (в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований, 2000 г.). Там же сотрудники лаборатории регуляторных механизмов иммунитета собирали венозную периферическую кровь в пробирки с активатором свертывания, отстаивали до получения сгустка и центрифугировали при 1500 об./мин. Полученную сыворотку аликвотировали в пробирки типа «Эппендорф», замораживали до проведения анализа. Далее исследование проводилось сотрудниками непосредственно в лаборатории с определением концентрации общего холестерина (ОХС), аполипопротеинов А-1 (АпоА-1), аполипопротеинов В (АпоВ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), окисленных липопротеидов низкой плотности (оЛПНП), триглицеридов (ТГ), фосфолипидов (ФЛ) колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Stat fax 1904 Plus» фирмы «Awareness Technology, Inc.» США, лептина, IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10, методом иммуноферментного анализа. Также измеряли вес тела и рост для расчета ИМТ. Для исключения влияния сезонных фотопериодических для севера факторов обследование людей было организовано в ноябре-декабре.

Методы.

В исследуемой крови определяли концентрации лептина, IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10. Содержание лептина определяли иммуноферментным методом с применением набора фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия), для определения концентрации других цитокинов использовали тест-наборы «BCM Diagnostics», «Bender MedSystems» (Австрия) и «CytElisa» (США), «Dr. Fook» (Германия). Концентрации ОХС, АпоА-1, АпоВ, ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП, оЛПНП, ТГ изучали в сыворотке крови колориметрическим методом реагентами фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «Stat fax 1904 Plus» фирмы «Awareness Technology, Inc.» США.

По данным Клинических рекомендаций «Нарушения липидного обмена» 2023–2024–2025, утвержденных Минздравом РФ 15.02.2023, нормативными значениями для взрослых (старше 20 лет) являются кон-

центрации ЛПНП <3,0 ммоль/л, ЛПВП >1,0 ммоль/л для мужчин, ЛПВП >1,2 ммоль/л для женщин, ОХ >6,7 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л. По данным Американской ассоциации клинической химии (ААСС), нормальный уровень ЛПОНП составляет до 30 миллиграммов на децилитр (мг/дл), что соответствует 0,77 миллимоль на литр (ммоль/л). По данным Назаренко Г.И., Кишкун А.А. в работе «Клиническая оценка результатов лабораторных исследований» (2005 г.), нормальное содержание фосфолипидов в крови составляет 2,52–2,91 ммоль/л. В качестве границы диапазона аполипопротеинов липидтранспортных частиц ориентировались на референсные значения АпоВ (52–138 мг/дл), АпоА-1 (115–220 мг/дл) согласно инструкции диагностических наборов «Human APOA1 (Apolipoprotein A-I)», «Human APOB (Apolipoprotein B)». Исходные значения в базе данных разделили на выборки с низкой и высокой концентрацией транспортных форм липидов относительно Q1 и Q4-квартиля.

Статистический анализ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 21.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в качестве средней арифметической величины и ошибки средней ($M \pm m$). Для сравнения между группами использовали независимый выборочный t-критерий или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для данных двумерного нормального распределения был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона, для двумерных данных ненормального распределения — коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) в работе принимали равным 0,05.

Этическая экспертиза.

Все исследования проводили с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями документа «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 г. с изменением и дополнением от 2013 г.), они были одобрены и утверждены комиссией по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №1 от 20.01.2020). Участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пределы колебания концентраций лептина в сыворотке крови обследуемых практически здоровых людей составили 0,4–11,8 нг/мл; повышенных концентраций его (>16,8 нг/мл) не установлено. Вне зависимости от транспортной формы липидов в средних результатах (табл. 1) концентрации лептина в крови лиц с физиологическим уровнем липопротеидов в крови были значительно ниже, чем таковые у людей с гиперлипипропротеидемией ($p < 0,001$).

Увеличение в сыворотке венозной периферической крови концентраций транспортных форм липидов выше физиологических пределов ассоциировано с повышением содержания в крови лептина. Наиболее высокие концентрации лептина выявлены при повышенных уровнях

Таблица 1. Сравнительные данные средних концентраций цитокинов в сыворотке крови практически здоровых людей с содержанием липопротеидов ($M \pm m$)**Table 1.** Comparative data on average cytokine concentrations in the blood serum of practically healthy people with lipoprotein content ($M \pm m$)

Изучаемые параметры у обследуемых лиц 1 (n=211) и 2 групп (n=75)	Концентрации транспортных форм липопротеидов в крови у лиц 1 и 2 групп	Лептин (нг/мл)	Цитокины (пг/мл) у обследуемых 1 и 2 групп			
			IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-10
1. ОХ < 6,7 ммоль/л	5,14 $\pm$ 0,28	0,45 $\pm$ 0,06	3,29 $\pm$ 0,28	8,22 $\pm$ 0,53	2,24 $\pm$ 0,32	1,82 $\pm$ 0,57
2. ОХ > 6,7 ммоль/л	6,21 $\pm$ 0,37*	1,54 $\pm$ 0,42**	4,62 $\pm$ 0,61*	15,28 $\pm$ 2,18**	11,26 $\pm$ 0,71***	7,98 $\pm$ 1,25***
1. ЛПОНП < 0,25 ммоль/л	0,21 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,05	4,57 $\pm$ 0,62	7,69 $\pm$ 0,54	7,24 $\pm$ 0,51	1,52 $\pm$ 0,23
2. ЛПОНП > 0,38 ммоль/л	0,49 $\pm$ 0,08**	7,64 $\pm$ 0,31***	11,34 $\pm$ 0,53**	31,46 $\pm$ 8,35***	26,62 $\pm$ 0,83***	8,09 $\pm$ 1,38***
1. оЛПНП < 0,25 ммоль/л	0,19 $\pm$ 0,04	0,36 $\pm$ 0,08	4,32 $\pm$ 0,66	9,62 $\pm$ 0,67	6,28 $\pm$ 0,41	2,64 $\pm$ 0,43
2. оЛПНП > 0,46 ммоль/л	0,42 $\pm$ 0,09**	5,21 $\pm$ 0,27***	9,73 $\pm$ 0,85**	49,43 $\pm$ 8,67***	28,93 $\pm$ 1,22***	7,56 $\pm$ 1,58***
1. ЛПНП < 3,50 ммоль/л	2,64 $\pm$ 0,36	0,45 $\pm$ 0,06	4,22 $\pm$ 0,34	9,23 $\pm$ 0,57	7,24 $\pm$ 0,63	2,66 $\pm$ 0,37
2. ЛПНП > 4,45 ммоль/л	3,97 $\pm$ 0,42*	8,54 $\pm$ 0,42***	14,53 $\pm$ 0,74**	64,42 $\pm$ 11,35***	29,32 $\pm$ 0,94***	9,12 $\pm$ 1,63***
1. ЛПВП < 1,50 ммоль/л	1,26 $\pm$ 0,08	1,67 $\pm$ 0,42	2,63 $\pm$ 0,26	6,25 $\pm$ 0,38	3,15 $\pm$ 0,36	1,82 $\pm$ 0,57
2. ЛПВП > 1,95 ммоль/л	1,93 $\pm$ 0,22*	0,91 $\pm$ 0,26*	7,83 $\pm$ 0,58***	21,32 $\pm$ 6,42***	21,53 $\pm$ 0,52***	4,98 $\pm$ 1,25**
1. ТГ < 1,7 ммоль/л	1,49 $\pm$ 0,22	0,45 $\pm$ 0,06	3,52 $\pm$ 0,29	9,34 $\pm$ 0,62	5,17 $\pm$ 0,34	3,75 $\pm$ 1,22
2. ТГ > 3,5 ммоль/л	3,76 $\pm$ 0,46**	4,54 $\pm$ 0,42**	6,37 $\pm$ 0,5**	36,35 $\pm$ 9,21***	26,2 $\pm$ 0,67***	4,56 $\pm$ 1,65
1. ФЛ < 1,5 ммоль/л	1,17 $\pm$ 0,13	0,51 $\pm$ 0,08	4,39 $\pm$ 0,31	7,19 $\pm$ 0,36	6,55 $\pm$ 0,52	3,75 $\pm$ 1,22
2. ФЛ > 3,0 ммоль/л	3,29 $\pm$ 0,34***	2,76 $\pm$ 0,23**	8,57 $\pm$ 0,62**	36,35 $\pm$ 9,2***	25,38 $\pm$ 0,83***	4,56 $\pm$ 1,65
1. АпоА-1 < 90,0 мг/дл	96,32 $\pm$ 2,37	3,93 $\pm$ 0,44	13,89 $\pm$ 0,36	16,88 $\pm$ 0,43	15,67 $\pm$ 0,49	4,22 $\pm$ 0,96
2. АпоА-1 > 115 мг/дл	137,6 $\pm$ 2,58**	1,46 $\pm$ 0,36**	12,45 $\pm$ 0,82	21,45 $\pm$ 3,41	21,43 $\pm$ 0,97***	5,37 $\pm$ 1,09
1. АпоВ < 129 мг/дл	46,34 $\pm$ 2,78	5,65 $\pm$ 1,33	14,34 $\pm$ 0,46	19,74 $\pm$ 0,53	17,32 $\pm$ 0,51	2,83 $\pm$ 0,72
2. АпоВ > 129 мг/дл	89,26 $\pm$ 3,21***	1,76 $\pm$ 0,41**	11,55 $\pm$ 0,73	21,96 $\pm$ 10,32	24,48 $\pm$ 0,85**	5,26 $\pm$ 1,32**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении показателей с 1 группой обследованных лиц.

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ — the reliability of the indicator of the difference in places when compared with 1 group of surveyed persons.

содержания в крови ЛПНП, ЛПОНП и оЛПНП ($p < 0,001$; $r = 0,69-0,72$), когда содержание лептина увеличивается соответственно в 18–21 и 14 раз.

Обратная закономерность установлена в соотношениях концентраций лептина и лигандов АпоА-1 и АпоВ. Содержание лептина выше при низком содержании ЛПВП ($p < 0,01-0,001$) и лигандов АпоА-1 и АпоВ ($p < 0,01-0,001$).

У практически здоровых людей повышенные концентрации циркулирующих в крови липопротеидов ассоциированы с увеличением содержания провоспалительных цитокинов в ряде случаев выше физиологических пределов. Наиболее резко повышается концентрация TNF- α в 4,5–5,4–7 раз соответственно уровням увеличения содержания ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП с частотой выявления повышенных концентраций у 11 из 56 обследуемых (19,64%). Подобная закономерность выявлена относительно IL-6 (в 3,7–4,8–7 раз), повышенные уровни содержания которого установлены у 9 из 42 обследуемых (21,43%). Концентрации IL-1 β , также как и содержание TNF- α и IL-6, максимально возрастают при повышенных уровнях в крови ЛПНП ($p < 0,05-0,001$), в отличие от реакции со стороны TNF- α и IL-6 не установлено статистически значимого повышения содержания IL-1 β при увеличении концентраций АпоА-1 и АпоВ.

Параллельно с увеличением содержания провоспалительных цитокинов на фоне повышенных концентраций транспортных форм липопротеидов нарастают уровни содержания IL-10. Фактически одинаковые концентрации IL-10 выявлены при повышенных уровнях содержания ОХ, ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП; увеличение концентрации IL-10 (> 10 пг/мл) установлено у 2 человек из 23 обследуемых (у 2 пациентов с повышенными концентрациями в крови ЛПОНП и у 1 из них с аномально высокой концентрацией ЛПНП). Статистически значимых изменений концентрации в крови IL-10 при повышении уровней содержания ТГ, ФЛ, АпоА-1 и АпоВ не установлено. На наш взгляд, представляют интерес полученные сведения о заметно более высоком (фоновом) содержании IL-10 при физиологических уровнях концентраций в крови ТГ, ФЛ, АпоА-1 и АпоВ, по сравнению с таковыми в группах обследуемых лиц с нормальными концентрациями ОХ, ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП ($p < 0,05-0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, концентрации лептина в сыворотке венозной крови практически здоровых лиц с повышенными уровнями содержания изучаемых в работе транспортных форм липопротеидов увеличиваются. Известно, что

нормальный уровень общих липидов натошак в крови изменяется в очень широких пределах (500 ± 200 мг%) и значительно медленнее возвращается к исходным уровням после приема пищи. Последствия снижения липидов в крови не столь экстремальны, как гипогликемия, и основные проблемы для организма создаются при гиперлипотеидемиях.

Липиды крови включены в несколько гетерогенных комплексов с различными белковыми фракциями плазмы, каждый из которых выполняет определенную функцию в переносе липидов к тканям. Хиломикроны переносят жиры, которые всасываются из кишечника, в печень и жировую клетчатку, и содержат преимущественно триацилглицерины, которые могут использоваться тканями с мембранной или свободной липопротеидлипазой, активируемой гепарином. Снижение скорости распада хиломикронов и увеличение концентраций ЛПОНП происходит при дефиците инсулина, поскольку инсулин необходим для синтеза липопротеидлипазы. ЛПОНП переносят в основном триацилглицерины, синтезированные или переработанные в печени, которые используются, главным образом, жировой тканью. Но и они становятся доступными для тканей, способных к их гидролизу, особенно в случаях, когда активность липопротеидлипазы в кровотоке повышена. Кроме триацилглицеринов ЛПОНП переносят фосфолипиды и холестерин, которые вступают в обменные взаимодействия с соответствующими компонентами клеточных мембран клеток крови и сосудистой стенки. ЛПНП являются конечными продуктами расщепления ЛПОНП и ЛППП, в их составе содержится две трети холестерина плазмы преимущественно в виде эфиров. В отличие от триацилглицеринов, которые являются энергетическими резервами, холестерин и его сложные эфиры с жирными кислотами являются предшественниками стероидных гормонов, витамина D, солей желчных кислот и важными компонентами клеточных мембран. Насыщенные жирные кислоты являются субстратом для синтеза АТФ, ненасыщенные жирные кислоты используются главным образом для синтеза фосфолипидов и построения клеточных мембран; эстерифицированные полиеновые жирные кислоты являются субстратом для синтеза древних в филогенетическом отношении биологически активных медиаторов — простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов.

Лептин увеличивает содержание холестерина эстера путем активации ацил-КоА холестерин-ацилтрансферазы-1 [16]. Образующийся в печени холестерин частично попадает в кровь и подвергается этерификации за счет фосфатидилхолина; остальная часть выводится с мицеллами солей желчных кислот. Окисление холестерина до желчных кислот, очевидно, представляет собой важнейшее направление его катаболизма. Значительная доля холестерина в организме человека синтезируется в клетках слизистой оболочки ЖКТ, где биосинтез холестерина регулируется по принципу обратной связи через ключевой фермент ОМГ-КоА-редуктазу желчными кислотами, а не холестерином. Поэтому усиленная секреция солей желчных кислот с фекалиями приводит к усилению катаболизма холестерина и уменьшению общего фонда холестерина в организме.

Более 70% ЛПНП удаляется из крови, но активность высокоспецифичных E-рецепторов к ApoB100

и их синтез в печени резко подавляются повышенными концентрациями ЛПНП. Остальная часть ЛПНП крови в физиологических условиях захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС); липопротеидлипаза макрофагов освобождает жирные кислоты из липопротеидов крови, в том числе из ЛПНП [17]. Рецепторная активность захвата ЛПНП клетками РЭС не зависит от концентрации ЛПНП в плазме, а обеспечивается медиаторами межклеточной среды, регулируемыми активностью ретикуло-эндотелиальных клеток, в том числе цитокинами. Если активность E-рецепторов к ApoB100 и их синтез в печени снижается из-за повышения концентраций ЛПНП, то доля необходимости фиксации их клетками ретикулоэндотелиальной системы возрастает, что требует повышенной активности этой системы.

В свою очередь данная ситуация обуславливает повышение активности медиаторов превентивных реакций воспаления, в том числе плазменных ферментных систем и цитокинов. Таким образом, повышение концентраций в крови IL-1 β , TNF- α , IL-6 происходит соразмерно необходимости повышенной активности захвата ЛПНП клетками РЭС, что взаимосвязано со снижением интенсивности удаления ЛПНП из крови из-за подавления синтеза гепатоцитами E-рецепторов к ApoB100 повышенными концентрациями ЛПНП. Увеличение в крови содержания IL-1 β , TNF- α и IL-6 ассоциировано с синтезом в печени белков острой фазы, которые активируют моноциты к утилизации липидов [18, 19, 20, 21]. Провоспалительные эффекты IL-1, IL-6, TNF- α осуществляют в синергизме [22, 23].

Взаимосвязь повышения концентраций IL-10 и лептина выражена ($r=0,62$; $p<0,001$), но взаимозависимость уровня его повышения с изменениями концентраций противовоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 гораздо выше (соответственно $r=0,68$; $0,74$ и $0,83$; $p<0,001$). Это закономерно, ибо все провоспалительные цитокины активируют клетки, повышают их пролиферативную способность и дифференцировку, способствуя появлению рецепторов к цитокину в аутокринном и паракринном сообществах [22, 24]. Более высокие концентрации IL-10 в крови при физиологических уровнях содержания ТГ, ФЛ, ApoA-1 и ApoB по сравнению с таковыми в группах обследуемых лиц с нормальными концентрациями ОХ, ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП, на наш взгляд, отражают противовоспалительное влияние IL-10, обеспечивающего посредством активизации натуральных киллеров, клеток врожденного иммунитета, снижая тем самым активность превентивных реакций в эндотелии, коже и в жировой ткани [21, 22]. Известно также, что IL-10 регулирует характер ответа не только различием концентрации, но и перекрестно, соотношением провоспалительных и противовоспалительных эффектов [27]. Вероятно, торможение рецепторной чувствительности клеток на повышение концентрации той или иной транспортной формы липидов идет дозированно, в соответствии с ее нарастанием, и регулируется активностью секреции тех или иных цитокинов. С одной стороны, это предупреждает развитие чрезмерно выраженных превентивных реакций ретикулоэндотелиальных клеток с активизацией ферментативных плазменных систем, с другой — обеспечивает разумное адаптивное сохранение резервов.

Макрофаги сами секретируют все известные цитокины, протеазы (активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангиотензин-конвертаза), все известные факторы роста, факторы свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза (V, VII, IX, X, ингибиторы плазминогена, плазмина), а также адгезивные субстанции (фибронектин, тромбоспондин, протеоглики). Насыщенные жирные кислоты, ЛПНП и липополисахарид грамотрицательной кишечной микрофлоры усиливают в моноцитах экспрессию генов IL-6 и IL-1 β ; этот эффект блокируется церамидом, который подавляет метаболизм жирных кислот [28, 29].

Тканевой пул моноцитов в 20–25 раз превышает содержание их в крови; наибольшее количество макрофагов до 60% находится в печени (клетки Купфера). Макрофаги моноцитарного происхождения играют основную роль среди клеток (РЭС) в утилизации фактически трети ЛПНП крови и высвобождая липопротеидлипазы [17].

Лептин стимулирует пролиферацию и дифференцировку циркулирующих моноцитов человека, усиливает экспрессию генов маркеров их активации CD25, CD38, CD69, CD71, HLA-DR, CD11b и CD11c [30]. Стимулирующая функция лептина на активацию, секрецию, хемотаксис, дегрануляцию распространяется и на нейтрофильные гранулоциты [30], эозинофилы [31, 32] и базофилы [33]. Лептин участвует в развитии, дифференцировке, пролиферации, активации и цитотоксичности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов [34]. Имеются единичные сведения о влиянии лептина на В-лимфоциты [35, 36]. Таким образом, лептин активирует миграционную и секреторную функции всех лейкоцитов крови, и значимость этих его свойств еще предстоит оценить. Появляются единичные сведения о взаимодействии лептина и цитокинов в передаче активирующих сигналов клетке [37, 38].

Фракция ЛПВП переносит липиды, мобилизованные из жирового депо влиянием липазы жировой ткани, чувствительной к гормонам; ЛПОВП переносят свободные, неэтерифицированные жирные кислоты в виде комплексов с альбумином плазмы. Липиды, преимущественно ТГ, могут составлять до 90% массы жировой ткани. Клетки жировой ткани способны синтезировать жирные кислоты и освобождать их для нужд тканей при необходимости. Это перемещение жирных кислот из депо в ткани с очень интенсивным обменом является главным механизмом мобилизации энергии в организме, активируемым гормональным влиянием. Известно, что от 40 до 70% общих энергетических потребностей организма удовлетворяются за счет этой фракции, при этом общий фонд находящихся в системе кровообращения жирных кислот полностью обновляется каждые несколько минут. Рецепторы жировой клетки, взаимодействующие с адреналином, норадреналином, АКТГ, СТГ, глюкагоном посредством образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) активируют липолиз; рецепторы, активируемые инсулином, напротив, подавляют синтез цАМФ и липолиз. В процессе внутриклеточного липолиза действуют 2 фермента: липаза, расщепляющая только триацилглицерины, активируемая цАМФ, и фермент, гидролизующий диацилглицерины, который образуется только под влиянием первой липазы. Скорость липолиза лимитируется первой липазой, а она зависит

от влияния гормонов, секреция которых ассоциирована с повышением потребности в метаболической энергии. Поэтому можно предполагать, что и увеличение концентрации ЛПВП в крови может быть обусловлено необходимостью дополнительного энергетического ресурса. А повышение концентраций лептина на фоне низких уровней содержания ЛПВП и лигандов АпоА-1 и АпоВ можно объяснить тем, что лептин в этих ситуациях обеспечивает сохранение и рациональное использование субстратов, необходимых для выработки АТФ, насыщенных и мононасыщенных жирных кислот в форме ТГ [39]. У лептина такое влияние может быть реализовано путем снижения оттока холестерина из макрофагов, обусловленного ЛПВП, путем подавления транскрипции рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR- γ) [3, 14]. Отток холестерина из плазматических мембран с изменением липидных рафтов нарушает и процесс взаимодействия клеток с переносчиком [40].

Процесс липогенеза в жировой ткани в значительной мере зависит от обеспечения предшественниками, промежуточными продуктами и коферментами, которые появляются только в сочетанных реакциях обмена углеводов. В жировых клетках отсутствует и глицерокиназа, поэтому α -глицерофосфат клетки получают путем восстановления диоксиацетонфосфата, образующегося при гликолизе. По всей вероятности, влияние лептина на липогенез как-то связано с этими сочетанными реакциями его обеспечения. Действительно, содержание ЛПВП обычно снижено у людей с повышенным уровнем глюкозы в плазме, коррекция гипергликемии диетой или препаратами сульфонилмочевины восстанавливает содержание ЛПВП; у больных с инсулинозависимой формой диабета с недостаточностью глюкозы в цитозоле клетки уровень ЛПВП всегда повышен, а компенсация диабета и масса тела больных не влияют на содержание ЛПВП, уровень содержания которых не коррелирует с содержанием глюкозы в плазме. Поскольку повышенных концентраций лептина в крови практически здоровых людей даже при гиперлипидпротеидемии не установлено, а повышенные концентрации TNF- α и IL-6 выявляли не так уж редко, следует признать, что стимуляция секреции лептином обеспечивается при влиянии более интенсивных сигналов, инициирующих цитокиновую реакцию. Сигналы, приводящие к внутриклеточному липолизу в депо, обычно ассоциируются с повышенной потребностью других тканей в метаболической энергии. К мобилизации свободных жирных кислот из депо приводят разные влияния — резистентность к инсулину, голодание, воздействие охлаждения, стресса, усиленная физическая нагрузка, секреция адреналина и норадреналина. Глюкагон, АКТГ, гормон роста тоже повышают аденилциклазную активность и способствуют освобождению жирных кислот из жировой ткани. Активизация клетки провоспалительными цитокинами в течение нескольких секунд приводит к повышению текучести мембран в результате обогащения ее ненасыщенными жирными кислотами и изменению содержания холестерина [41]. Гидролиз мембранных фосфолипидов и освобождение жирных кислот увеличивает не только текучесть мембраны, но и содержание предшественников простагландинов, которые, в свою очередь, также стимулируют липолиз.

Изменение концентрации лептина в крови в пределах физиологической нормы, отсутствие повышенных уровней его содержания у практически здоровых людей не обуславливает патологических реакций на его повышенные концентрации. Однако высокие концентрации в крови провоспалительных цитокинов, превышающие физиологический уровень в ряде случаев в 2,5–3 раза, заслуживают внимания с позиции оценки риска формирования системных реакций при включении в их состав ингибиторных механизмов и участия в секреции цитокинов жировой ткани. Известно, что повышенный уровень лептина снижает доступность оксида азота для эндотелиоцитов, что приводит к нарушению адаптивной регуляции вазодилатации-вазоконстрикции [42, 43], усиливает окислительный стресс и способствует образованию тромбов [44, 45], нарушает регуляцию коагуляции [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперлиппротеидемия натошак у практически здоровых людей ассоциирована с повышением концентрации в крови лептина в пределах физиологического содержания. Повышение концентраций в крови IL-1 β , TNF- α , IL-6 происходит соразмерно необходимости повышенной активности захвата ЛПНП клетками РЭС, что взаимосвязано со снижением интенсивности удаления ЛПНП из крови гепатоцитами. Степень выраженности реакции провоспалительных цитокинов регулируется параллельным увеличением секреции противовоспалительного IL-10. Для обеспечения секреции лептина, по сравнению с тако-

вой реакцией провоспалительных цитокинов, требуется влияние более выраженных сигналов, ассоциированных с повышенной потребностью организма в метаболической энергии. Установлены более высокие концентрации лептина при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов АпоА-1 и АпоВ; обосновано мнение, что лептин в физиологических концентрациях регулирует использование депо энергетического субстрата жировой ткани увеличением его секреции при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов транспортных форм липидов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № государственной регистрации: 122011800217-9.

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

Участие авторов. Добродеева Л.К. — существенный вклад в концепцию, анализ, переработку важного интеллектуального содержания и интерпретацию данных, подготовка первого варианта статьи; Самодова А.В. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования, окончательное оформление присланной в редакцию рукописи; Пашинская К.О. — получение и анализ данных, статистическая обработка результатов; Гешаев Н.П. — получение, анализ и интерпретация данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhang F, Basinski MB, Beals JM, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997;387:206-209. doi: <https://doi.org/10.1038/387206a0>
- Raman R, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5446. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>
- Чаулин А.М. Роль лептина в патогенезе атеросклероза: акцент на взаимодействие лептина с макрофагами // *Научное обозрение. Биологические науки*. — 2021. — №3. — С. 5-10. [Chaulin AM. The role of leptin in the pathogenesis of atherosclerosis: emphasis on the interaction of leptin with macrophages. *Scientific Review. Biological science*. 2021;3:5-10. doi: <https://doi.org/10.17513/srbs.1228> (In Russ.)]
- Pausowa Z, Deslaures B, Gaudet D, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension*. 2000;36(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.1.14>
- Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином // *Цитокины и воспаление*. — 2009. — №3. — С. 3-10. [Schwartz V Regulation of metabolic processes by interleukin. *Cytokines and inflammation*. 2009;3:3-10. (In Russ.)]
- Ben-Hadi-Khalifa-Kechiche S, Cornillet-Lefebvre P, Abboud N, et al. Interleukin-10 microsatellite variants and the risk of acute coronary syndrome among Tunisians. *In: J Immunol*. 2011;38(1):37-38. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00967.x>
- Priya R, Saugat K. Leptin in atherosclerosis: focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5446. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>
- Naylor C, Petri WA. Leptin regulation of immune responses. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(2):88-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.12.001>
- La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;18(12):585887. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
- Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam. Horm*. 2005;71:345-372. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(05\)71012-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)71012-8)
- Monteiro L, Silva Pereira JA, Palhinha L, et al. Leptin in the regulation of the immunometabolism of adipose tissue-macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 2019;106:3703-716. doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.MR1218-478R>
- Saxton RA, Caveney NA, Moya-Garzon MD, et al. Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation. *Nat. Commun*. 2023;14(1):1797. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37169-6>
- Cabrero A, Cubero M, Llaverias G, et al. Leptin downregulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) mRNA levels in primary human monocyte-derived macrophages. *Mol. Cell Biochem*. 2005;275(1-2):173-179. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-005-1353-8>
- Juntilla MM, Koretzky GA. Critical roles of the PI3K/Akt signaling pathway in T-cell development. *Immunology Letters*. 2008;116:104-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.12.008>
- Hongo S, Watanabe T, Arita S, et al. Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009;297(2):474-482. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90369.2008>
- Khoo J, Mahoney E, Witztum J. Secretion of lipoprotein lipase by macrophages in culture. *J Bio. Chem*. 1981;256:7105-7108
- Титов В.Н., Санфирова В.М. Фибронектин крови: биологическая роль и диагностическое значение Санфирова // *Тер. архив*. — 1984. — № 7. — С. 147-149. [Titov VN, Sanfirova VM. Blood Fibronectin: biological role and diagnostic significance of Sanfirov. *Ter. archiv*. 1984;7:147-149. (In Russ.)]

19. Титов В.Н., Творогова М.Г., Никитин С.В. Липопротеид(а) — фактор риска коронарного атеросклероза // *Кардиология*. — 1992. — № 7. — С. 112–115. [Titov VN, Tvorogova MG, Nikitin SV. Lipoprotein(a) — risk factor for coronary atherosclerosis. *Cardiology*. 1992;7:112–115. (In Russ.)]
20. Seco Y, Sato O, Takagi A, et al. Restricted usage of T-cell receptor Valpha-Vbeta genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation*. 1996;93:1788–1790. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.10.1788>
21. Empana J, Jouven X, Canoui-Poitine F, et al. C-reactive-protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: The PRIME study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol*. 2010;30(10):2047–2052. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.208785>
22. Garlanda C, Dinarello C, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003–1018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>
23. Monteiro L, Prodonoff J, Aguiar C, et al. Leptin signaling suppression in macrophages improves immunometabolic outcomes in obesity. *Diabetes*. 2022; 71(7):1546–1561. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-0842>
24. Montier Y, Lorentz A, Kramer S, et al. Central role of IL-6 and MMP-1 for cross talk between human intestinal mast cells and human intestinal fibroblast. *Immunology*. 2012;217(9):912–919. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.003>
25. Dhus O, Bunk S, Aulock S, Hermann C. IL-10 release requires stronger toll-like receptor 4-triggering than TNF: a possible explanation for the selective effects of heterozygous TLR4 polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 release. *Immunology*. 2008;213(8): 621–627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.03.001>
26. Lu M, Dawicki W, Zhang X, et al. Therapeutic induction of tolerance by IL-10-differentiated dendritic cells in house mite-asthma. *Allergy*. 2011;66(5):612–620. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02526.x>
27. Swennen E, Bast A, Dagnelie P. Immunoregulatory effects of adenosine 5-triphosphate on cytokine release from stimulated whole blood. *Eur J Immunol*. 2005;35:852–858. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200425423>
28. Barbier S, Chatre L, Bras M, et al. Caspase-independent type III programmed cell death in chronic lymphocytic leukemia: the key role of the F-actin cytoskeleton. *Haematologica*. 2009;94(4):507–517. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.13690>
29. Lang Y, Wang M, Huang K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem and Biophys. Res. Commun*. 2012;425 (2):121–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.011>
30. Zarkesh-Esfahani H, Pockley A, Wu Z, et al. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-α. *J. Immunol*. 2004;172(3):1809–1814. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.3.1809>
31. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2002;298:297–302. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02462-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02462-2)
32. Amorim NRT, Souza-Almeida G, Luna-Gomes T, et al. Leptin elicits in vivo eosinophil migration and activation: key role of mast cell-derived PGD₂. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572113. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572113>
33. Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, et al. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. *J. Immunol*. 2011;186(9): 5254–5260. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004054>
34. La C, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2004;4 (5):371–379. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1350>
35. Frasca D, Ferracci F, Diaz A, et al. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):615–625. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21383>
36. Chen H, Qi J, Liu T, et al. Leptin accelerates B cell dysfunctions via activating JAK/STAT3/5 and ERK1/2 pathways in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2022;40(11):2125–2132. doi: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/84syjo>
37. Souza-Almeida G, D'Avila H, Almeida P, et al. Leptin Mediates In Vivo Neutrophil Migration: Involvement of Tumor Necrosis Factor-Alpha and CXCL1. *Front Immunol*. 2018;9:111. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00111>
38. Zieba DA, Biernat W, Barć J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. *Domest. Anim. Endocrinol*. 2020;73:106472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020>
39. Weber N, Klein E. Stereospecific incorporation of palmitoyl, oleoyl and linoleoyl moieties into adipose tissue triacylglycerols of rats results in constant sn-1:sn-2:sn-3 in rats fed rapeseed, olive, conventional or high oleic sunflower oils, but not in those fed coriander oil. *J. Nutr*. 2003;133(2): 435–441. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/133.2.435>
40. Fernandes das Neves M, Batica J, Alves J. The role of high-density lipoprotein in the regulation of the immune response: implications for atherosclerosis and autoimmunity. *Immunology*. 2021;164(2):231–241. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13348>
41. Smolen J, Shohet S. Remodeling of granulocyte membrane fatty acids during phagocytosis. *J. Clin. Invest*. 1974;53(3):726–734. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI107611>
42. Schinzari F, Tesaro M, Rovella V, et al. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(3):1235–1241. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3424>
43. Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, et al. Functional relationship between leptin and nitric oxide in metabolism. *Nutrients*. 2019;11(9):2129. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092129>
44. Sanches P, de Mello M, Elias N, et al. Hyperleptinemia: Implications on the inflammatory state and vascular protection in obese adolescents submitted to an interdisciplinary therapy. *Inflammation*. 2014;37(1):35–43. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9709-9>
45. Xiao W, Li J, Feng T, Jin L. Circulating adipokine concentrations and the risk of venous thromboembolism: a mendelian randomization and mediation analysis. *Front. Genet*. 2023;14:1113111. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1113111>
46. Buis D, Christen T, Smit R, et al. The association between leptin concentration and blood coagulation: Results from the NEO study. *Thromb. Res*. 2020;188:44–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.01.021>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Самодова Анна Васильевна**, к.б.н. [Anna V. Samodova, PhD in biology]; адрес: Россия, 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, 249 [address: 249 Lomonosova Avenue, 163000 Arhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>; Scopus Author ID: 5534446910; eLibrary SPIN: 6469-0408; e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Добродеева Лилия Константиновна, д.м.н., профессор [Liliya K. Dobrodeeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>; Scopus Author ID: 6603579532; eLibrary SPIN: 4518-6925; e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

Пашинская Ксения Олеговна [Ksenia O. Pashinskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>; Scopus Author ID: 57261870200; eLibrary SPIN: 2201-0289; e-mail: nefksu@mail.ru

Гешавец Наталья Павловна [Natalya P. Geshavets]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-7281>; Scopus Author ID: 57721659000; eLibrary SPIN: 2185-5103; e-mail: geshavetsnp@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку/ Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Добродеева Л.К., Самодова А.В., Пашинская К.О., Гешавец Н.П. Соотношение концентраций лептина в составе цитокиновой реакции на гиперлипопротеидемию у практически здоровых северян // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 107-115. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12952>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dobrodeeva LK, Samodova AV, Pashinskaya KO, Geshavets NP. Relationship of leptin concentrations as part of cytokine response to hyperlipoproteidemia in practically healthy northerners // *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):107-115. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12952>