

ОБЗОР

УДК 577.17.04

О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ЛЕПТИНА

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В.¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Изучение и уточнение биологической роли важных регуляторных соединений является одним из востребованных направлений исследований для фундаментальной медицины и биологии. К числу важнейших для человека регуляторных соединений относится лептин. Лептин – гормон пептидной природы, состоящий из 167 аминокислот и кодируемый геном *ob (LEP)*, который локализуется на хромосоме 7q31.31. В организме человека лептин вырабатывается преимущественно адипоцитами белой жировой ткани и играет ряд важнейших функций, таких как регуляция энергетического гомеостаза, регуляция обмена углеводов и липидов, регуляция нейроэндокринных функций, регуляция роста и развития организма в неонатальном периоде, а также участвует в регуляции полового созревания в подростковом возрасте, метаболизме костной ткани и иммунных реакциях. Принимая во внимание столь многогранные функции, дальнейшие исследования биологической роли лептина являются актуальным направлением, имеющим не только теоретическую ценность, но и важное практическое значение, которое заключается в возможности использования лептина в качестве раннего биомаркера нарушения метаболических процессов, а также применения в качестве лекарственного препарата для лечения аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, ожирения, гипогонадизма и ряда других патологических состояний.

Ключевые слова: обзор литературы, лептин, биология, обмен липидов, энергетический метаболизм, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания

ON THE BIOLOGICAL ROLE OF LEPTIN

^{1,2}Chaulin A.M., ¹Grigoreva Yu.V.¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;²Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

The study and clarification of the biological role of important regulatory compounds is one of the most popular areas of research for basic medicine and biology. Leptin is one of the most important regulatory compounds for humans. Leptin is a peptide hormone consisting of 167 amino acids and encoded by the *ob (LEP)* gene, which is localized on chromosome 7q31.31. In the human body, leptin is produced mainly by adipocytes of white adipose tissue and plays a number of important functions: regulation of energy homeostasis, regulation of carbohydrate and lipid metabolism, regulation of neuroendocrine functions, regulation of growth and development of the body in the neonatal period, and also participates in the regulation of puberty in adolescence, bone metabolism and immune responses. Taking into account such multi-faceted functions, further research on the biological role of leptin is an urgent direction that has not only theoretical value, but also important practical significance, which lies in the possibility of using leptin as an early biomarker of metabolic disorders, as well as use as a drug for the treatment of autoimmune diseases, diabetes, obesity, hypogonadism and a number of other pathological conditions.

Keywords: literature review, leptin, biology, lipid metabolism, energy metabolism, obesity, cardiovascular diseases

Понимание конкретной биологической роли эффекторных молекул нашего организма имеет не только теоретическую ценность, но и важное практическое значение, заключающееся в возможности их использования в качестве биомаркеров и мишеней для терапевтического воздействия [1–3]. В последнее время, благодаря усовершенствованию молекулярно-генетических технологий, методов белкового анализа, открывается множество различных регуляторных соединений, которые не только меняют наше представление о функционировании органов и тканей, но и создают предпосылки для улучшения лечебно-профилактических стратегий [4, 5]. К числу молекул, имеющих большие перспективы

для практического здравоохранения, относится белок лептин.

Целью этой статьи является систематизация существующих данных о биологической роли лептина. В статье нами последовательно будут рассмотрены следующие аспекты: генетика и биология лептина, сигнальный путь и механизм действия лептина, регуляция образования лептина, а также функции лептина в норме и при патологических процессах.

Лептин (в переводе с греч. *leptos* – тонкий) – гормон пептидной природы, выделяемый адипоцитами. Открытие лептина Y. Zhang с соавт. в 1994 г. вызвало большой интерес в плане дальнейшего изучения гормональной функции жировой ткани [6, 7].

Первоначально открытый лептин также назвали «белок ob» (сокращенно от obese, англ. – страдающий ожирением). Ген, кодирующий образование лептина, также первоначально был назван «геном ob» (сейчас чаще используется термин «ген LEP»), он расположен на хромосоме 7q31.31. С момента открытия лептина сформировалась новая концепция о функционировании жировой ткани, согласно которой она действует как активный эндокринный орган, помимо инертного органа хранения липидов и энергии, как считалось ранее [6–8]. Лептин состоит из 167 аминокислот и вырабатывается преимущественно белой жировой тканью нашего организма. Считается, что общая концентрация лептина, циркулирующего в организме, равна общему количеству жира человека. Первоначальные исследования показали, что лептин может играть определенную роль в контроле избыточного набора жира в нашем организме, но впоследствии стало известно, что большее высвобождение лептина приводит к большему потреблению пищи и накоплению жира. Лептин также вырабатывается плацентой и желудком, но гораздо в меньшем количестве по сравнению с жировой тканью [9, 10]. Лептин, имеющий молекулярную массу 16 кД, действует в головном мозге через нейронные гипоталамические пути и таким образом регулирует энергетический гомеостаз [8]. Исследования показали, что дефицит лептина приводит к ожирению, что объясняет его роль в потреблении пищи, использовании энергии, репродукции, функциях щитовидной железы и иммунитете [11]. Несколько исследований также показали, что лептин вызывает окисление жиров у людей с ожирением [12]. Благодаря широкому разнообразию функций лептина, исследователи предприняли усилия, чтобы продемонстрировать и прояснить его роль с биологической точки зрения.

Генетика и биология лептина

Ген лептина был первоначально обнаружен с помощью метода поиска, ассоциированного с болезнью гена мышей ob/ob, и поэтому его также называют «геном ob». Этот ген экспрессируется в белой жировой ткани, желудке, плаценте и, возможно, в молочной железе. Он относится к семейству цитокинов, так как имеет кристаллическую структуру [6, 13]. Лептин, будучи гормоном, имеет циркадные (суточные) вариации концентрации с повышенным уровнем, обнаруживаемым вечером, и импульсной секрецией в ранние утренние часы. Поскольку он преимущественно продуцируется адипоцитами, его основная роль

заключается в регулировании энергетического гомеостаза, который включает в себя потребление пищи, использование энергии и регулирование массы тела. Он также играет другие важные функции, такие как регулирование иммунных и воспалительных реакций, вызывая ангиогенез и заживление ран. Из-за своей роли в энергетическом гомеостазе и регулировании массы тела его также называют «гормоном против ожирения» или «гормоном похудения» [14, 15]. Помимо этого, исследования показали, что лептин играет важную роль в формировании высокого кровяного давления у людей с ожирением [14, 16, 17].

Сигнальный путь и действие лептина

Лептин оказывает свое действие, связываясь с рецептором лептина (LEP-R или OB-R), который у человека кодируется геном LEP-R. LEP-R обнаруживается во многих областях мозга и эндотелии мозговых капилляров. LEP-R входит в состав семейства цитокиновых рецепторов гликопротеина 130. После соматической рекомбинации LEP-R были сгенерированы различные изоформы рецептора лептина, из которых LEP-Rb является наиболее важной и самой длинной изоформой, вызывающей сильный сигнальный путь. Исследования сообщили о мутациях в LEP-R, которые вызывают ожирение. После связывания с LEP-R лептин осуществляет сигнальный каскад через Янус-киназу (JAK), сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (белок STAT). В некоторых исследованиях было показано, что лептин активирует путь STAT3 в гипоталамической области мозга (рис. 1) [18–20].

Регуляция образования лептина

Регуляция образования лептина происходит многими гормонами в организме человека в виде увеличения или уменьшения его синтеза на клеточном уровне. Инсулин увеличивает синтез лептина, в то время как адреналин, норадреналин и дофамин снижают синтез лептина. Помимо этих факторов, фактор некроза опухоли-α также увеличивает секрецию лептина (рис. 2). Глюкоза и жирные кислоты также влияют на экспрессию лептина и, в свою очередь, на его секрецию [21–23].

Биологическая роль лептина

Согласно результатам многочисленных клинических и экспериментальных исследований лептин выполняет в организме человека множество важнейших функций, а именно: регуляцию обмена липидов, регуляцию энергетического гомеостаза, ре-

гуляцию нейроэндокринных функций, регуляцию обмена углеводов, играет важную роль в развитии новорожденных, детском возрасте и в периоде полового созревания, а также принимает участие в метаболизме сердечно-сосудистой системе, костной ткани и иммунных реакциях [23–25]. Такая многогранная роль лептина делает его весьма ценным и перспективным объектом дальнейших исследований с целью возможностей использования в качестве раннего биомаркера и в качестве лекарственно-препарата.

Роль лептина в регуляции энергетического гомеостаза

Лептин играет важную роль в энергетическом гомеостазе, регулируя аппетит. Лептин активирует сложную нейронную петлю, состоящую из анорексигенных нейронов (т.е. снижающих аппетит), которые высвобождают проопиомеланокортин (ПОМС), и орексигенных нейронов (т.е. стимулирующих аппетит), которые высвобождают нейропептид Y (NPY), регулирующий потребление пищи. Недавний метаанализ показал, что состояние натошак и диета с ограничением калорий до половины от общей потребности могут значительно снизить уровень лептина. Клинически мутация

в гене лептина или его рецепторе приводит к ожирению из-за гиперфагии. Исследования показали, что введение лептина таким пациентам снижает потребление пищи за счет повышения сытости [24–26].

Роль лептина в регуляции нейроэндокринной функции

Уровень лептина падает во время голодания, и это не зависит от жировой массы. Голодание приводит к нейроэндокринным реакциям как у человека, так и у мышей, что включает в себя снижение уровня гормонов, важных для размножения. Это, в свою очередь, уменьшает изменения во время беременности (энергозатратный процесс), снижает уровень гормонов, высвобождаемых из щитовидной железы, что замедляет скорость метаболизма, повышает уровень гормона роста, который может участвовать в перемещении запасов энергии в организме и может замедлять деятельность, связанную с ростом. Но исследование показало, что пациент, у которого имеется дефицит лептина с рождения, может иметь нормальный рост и развитие организма, а также нормальное функционирование надпочечников, в отличие от того, что было замечено в экспериментах у мышей [27, 28].

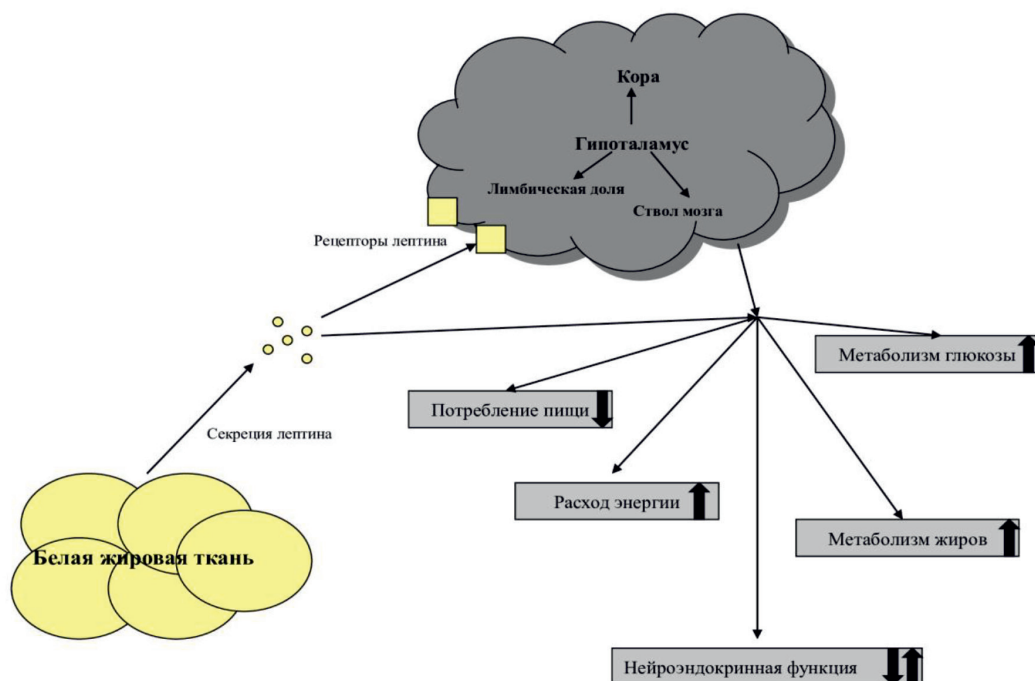


Рис. 1. Эффекты лептина.

Примечание. Лептин действует либо напрямую, либо путем активации определенных центров в центральной нервной системе для уменьшения потребления пищи, увеличения расхода энергии, влияния на метаболизм глюкозы и жиров или изменения нейроэндокринной функции

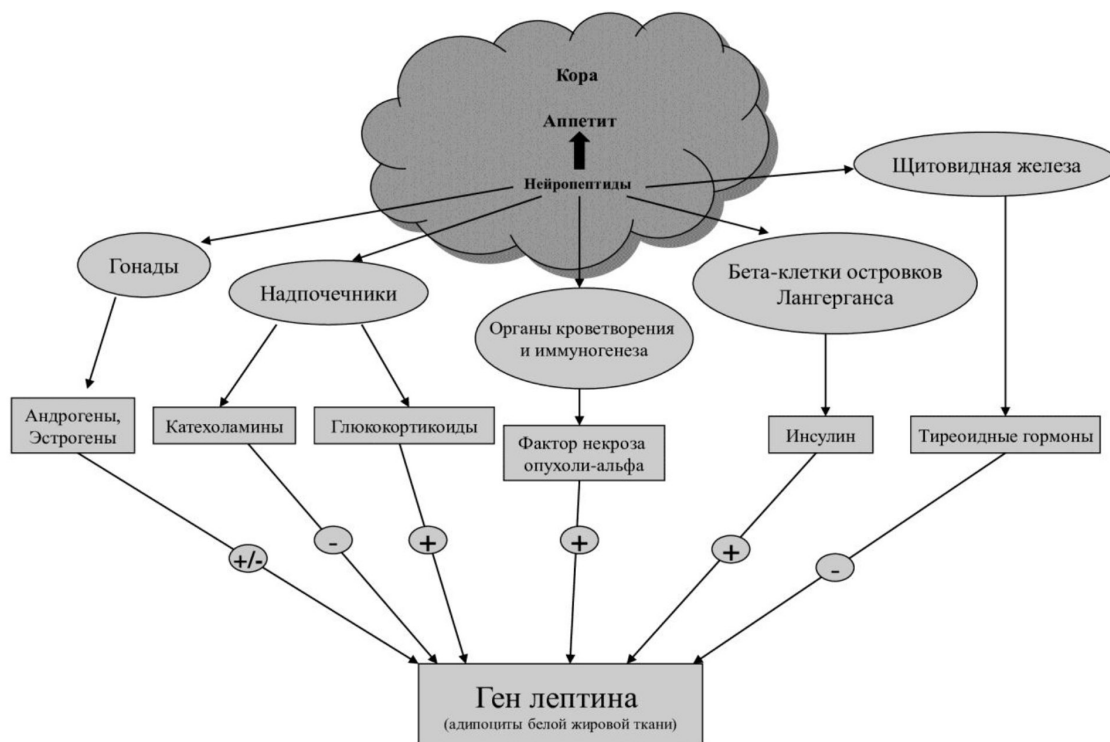


Рис. 2. Регуляция образования лептина.

Примечание. Лептин после высвобождения из адипоцитов связывается с рецепторами лептина в гипоталамусе и изменяет экспрессию нескольких нейропептидов; они, в свою очередь, снижают аппетит, увеличивают расход энергии за счет изменения симпатического и парасимпатического тонуса и изменяют нейроэндокринную функцию. Повышение уровня лептина активирует оси щитовидной железы, гормона роста и гонад и подавляет ось гипофиз – надпочечник. Лептин, действуя прямо или косвенно (изменяя уровни других гормонов и нейропептидов), также влияет на кроветворение и иммунную функцию и улучшает метаболизм глюкозы и жиров. Наконец, измененная продукция и уровни циркуляции гормонов и цитокинов влияют на выработку лептина адипоцитами: + – стимулирующее действия, – – ингибирующее действие

Роль лептина в регуляции обмена углеводов. Инсулинорезистентность и метаболический синдром

Мутация гена лептина, наблюдаемая у мышей *ob/ob* и мышей *db/db*, а также генетический дефицит лептина, наблюдаемый у человека, показали резистентность к инсулину и некоторые особенности метаболического синдрома. Лечение лептином корригировало гиперинсулинемию, гипергликемию до потери веса как у мышей, так и у человека. Но у человека он также снижал уровень триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышал уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [29]. Лептин также был вовлечен в воспаление, обнаруженное у тучных женщин, которое может привести к гестационному сахарному диабету (ГСД). Лептин не только контролирует

баланс между насыщением и энергией матери, но и вырабатывается плацентой, которая, в свою очередь, поддерживает жизнеспособность плода. Основным источником циркулирующего лептина у матери является его плацентарная продукция, которая мобилизует жир у матери, усугубляя вероятность возникновения ГСД. При ГСД лептин оказывает значительное влияние на плаценту аутокринным/паракринным способом. Это приводит к увеличению размеров плаценты, облегчает перенос плацентарных питательных веществ через глицеринный транспортер и аквапорин-9 и увеличению размеров плода (макросомия). В основном инсулинорезистентность может усугублять течение ГСД и способствовать повышению уровней лептина в плазме крови при ГСД, а дальнейшее воспаление, связанное с ожирением, играет свою собственную роль в развитии инсулинорезистентности. По-

этому для лечения ГСД рассматриваются питательные вещества, обладающие противовоспалительным действием.

Ожирение с инсулинорезистентностью участвует в обострении синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), при котором исследования выявили более высокий уровень лептина. Недавнее исследование продемонстрировало индукторный эффект лептина при иммунном дисбалансе, наблюдаемом при СПКЯ, за счет индукции интерферона- γ (INF- γ), который может участвовать в апоптозе гранулезных клеток [30, 31].

Роль лептина в регуляции метаболизма сердечно-сосудистой системы и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ)

Роль лептина в развитии и метаболизме ССЗ до конца не изучена. Несколько экспериментальных исследований на животных моделях, таких как диабетические (db/db) и тучные (ob/ob) модели, отчетливо показали благотворную роль лептина в регуляции сердечного метаболизма. При нормальных физиологических условиях сердце использует глюкозу и жир в качестве источника энергии, но предпочтительно глюкозу. В моделях животных с дефицитом лептина или LEP-R нарушается регуляция сердечного метаболизма путем перехода на повышенное использование жиров вместо обычного предпочтительного использования глюкозы. Это приводит к повышенному окислению жира, увеличению потребления кислорода миокардом и снижению сердечной деятельности, что в конечном итоге приводит к системным метаболическим нарушениям, таким как инсулинорезистентность, резистентность к лептину и метаболическая дисфункция. Кроме того, повышенные уровни триглицеридов и накопление жира в миокарде на таких животных моделях приводили к липотоксичности, которая, в свою очередь, влияет на сократительную способность сердца [22, 32]. Таким образом, исследования, проведенные на животных моделях, показывают, что лептин может защитить сердце от накопления липидов и липотоксических эффектов, действуя как антилипотоксическое средство.

В различных исследованиях наблюдались противоречивые результаты относительно связи лептина с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Повышенный уровень лептина был связан с риском развития ИБС и ХСН. Однако терапия, снижающая уровень лептина, может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска у таких пациентов. Сообщалось, что более высокие уровни лептина предсказывают

риск развития инсульта, атеросклеротическое поражение сонных артерий и заболевания периферических артерий (ЗПА). Также сообщалось, что гиперлептинемия ускоряет рост аневризмы брюшной аорты, но для установления четкой связи требуются дальнейшие исследования [22, 33, 34].

Роль лептина у новорожденных

Плацента выделяет лептин в пуповинную кровь, что имеет большое значение для новорожденных. Было установлено, что уровни лептина положительно связаны с общей массой тела и жировой массой новорожденного. Помимо энергетического гомеостаза, лептин регулирует рост, способствует кроветворению и лимфопоэзу в неонатальном периоде. Секретция лептина с молоком также позволяет предположить, что уровень лептина у матери может влиять на рост новорожденных младенцев [35–37].

Роль лептина в детском возрасте и при половом созревании

В детском возрасте и периоде полового созревания лептин посылает сигнал в мозг для накопления жиров, за счет чего в конечном итоге регулирует пубертатные изменения, менструальный цикл и репродукцию. В начале полового созревания увеличение жировой массы тела происходит из-за повышенного уровня лептина у нормальных детей, что, в свою очередь, предполагает, что он вызывает половое созревание у людей. Напротив, лица с мутациями в гене LEP-R страдают ожирением, остаются препубертатными и имеют гипогонадотропный гипогонадизм [38–40].

Роль лептина в метаболизме костной ткани и воспалении

Известно, что лептин играет важную роль при ревматических заболеваниях и остеоартрите. Уровень лептина повышен у больных остеоартритом. Большинство исследований выявили катаболическую роль лептина в хрящах. Роль лептина при этих заболеваниях также предполагает, что он действует как провоспалительный фактор на метаболизм хряща. Лептин рассматривается не только как медиатор воспаления при аутоиммунных заболеваниях, но и при других воспалительных заболеваниях [41, 42]. В противоположность этому, хронические воспалительные состояния, вторичные по отношению к метаболическим, аутоиммунным или инфекционным заболеваниям, могут привести к резистентности к лептину, за которой последует развитие ожирения, которое, в свою очередь, потенцирует воспаление [42–44].

Роль лептина в иммунных реакциях

Лептин регулирует как естественные, так и приобретенные иммунные реакции. Что касается врожденного иммунитета, лептин увеличивает силу естественных киллеров (NK) клеток и способствует активации гранулоцитов, макрофагов и дендритных клеток [45–47]. Что касается адаптивного иммунитета, лептин увеличивает размножение новообразованных Т- и В-лимфоцитов, в то же время он уменьшает размножение регуляторных Т-клеток (Т-супрессоров). Таким образом, лептин активизирует В-лимфоциты, которые секретируют цитокины для контроля продукции и созревания Т и В-лимфоцитов [48, 49].

Заключение

Таким образом, лептин, или белок об, является гормоном, который преимущественно продуцируется адипоцитами белой жировой ткани и реагирует с рецептором лептина, который, в свою очередь, инициирует сигнальный каскад по пути JAK-STAT. Передача сигналов лептина активизирует выработку различных нейропептидов, таких как проопиомеланокортин и нейропептид Y, что приводит к снижению и увеличению аппетита соответственно. Уровень лептина в крови отражает общее количество запасов энергии в жировой ткани, а это, в свою очередь, направляет центральную нервную систему на регулирование энергетического гомеостаза, нейроэндокринных функций, метаболической регуляции, роста новорожденных, ряда изменений в детском и половом возрасте. Дефицит лептина может быть обусловлен либо мутацией в гене лептина, либо наследственной липоатрофией. Дефицит лептина приводит к нарушениям многих важнейших функций, в частности вызывает репродуктивную недостаточность, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, метаболический синдром и аутоиммунные заболевания. Дальнейшее изучение и уточнение биологической роли лептина является актуальным научно-исследовательским направлением для улучшения ранней диагностики и разработки лечебно-профилактических мероприятий при данных нозологиях.

Список литературы

1. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 2. С. 45–57.
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердеч-

но-сосудистых заболеваний. Ч. 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 4. С. 24–35.

3. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 25.01.2021).

4. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л., Григорьева Ю.В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/article/view?id=30302> (дата обращения: 25.01.2021).

5. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Сиртуины и сосудистое старение // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. № 12. С. 49–54.

6. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994. Vol. 372. No. 6505. P. 425–432.

7. Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K., Dixon R.M., Kushner R., Hunt T., Lubina J.A., Patane J., Self B., Hunt P., McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999. Vol. 282. No. 16. P. 1568–1575.

8. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr, Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000. Vol. 404. No. 6778. P. 661–671.

9. Clément K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gourmelin M., Dina C., Chambaz J., Lacombe J.M., Basdevant A., Bougnères P., Lehoucq Y., Froguel P., Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998. Vol. 392. No. 6674. P. 398–401.

10. Kumar R., Mal K., Razaq M.K., Magsi M., Memon M.K., Memon S., Afroz M.N., Siddiqui H.F., Rizwan A. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance. *Cureus*. 2020. Vol. 12. No. 12. P. e12178.

11. Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997. Vol. 387. No. 6636. P. 903–908.

12. Verdich C., Toubro S., Buemann B., Holst J.J., Bülow J., Simonsen L., Søndergaard S.B., Christensen N.J., Astrup A. Leptin levels are associated with fat oxidation and dietary-induced weight loss in obesity. *Obes Res*. 2001. Vol. 9. No. 8. P. 452–461.

13. Klein S., Coppack S.W., Mohamed-Ali V., Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*. 1996. Vol. 45. No. 7. P. 984–987.

14. Hafeezullah M.A. Leptin: Fights against obesity. *Pak J Physiol*. 2006. Vol. 2. No. 1. [Electronic resource]. URL: https://www.researchgate.net/publication/258495597_Leptin_fights_against_obesity (date of access: 25.01.2021).

15. Wasim M. Role of Leptin in Obesity. *J Obes Weight Loss Ther*. 2015. Vol. 5. No. 2. DOI: 10.4172/2165-7904.1000258.

16. Bravo P.E., Morse S., Borne D.M., Aguilar E.A., Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag*. 2006. Vol. 2. No. 2. P. 163–169.

17. Haynes W.G. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol*. 2005. Vol. 90. No. 5. P. 683–688.

18. Bates S.H., Stearns W.H., Dundon T.A., Schubert M., Tso A.W., Wang Y., Banks A.S., Lavery H.J., Haq A.K., Maratos-Flier E., Neel B.G., Schwartz M.W., Myers MG. Jr. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*. 2003. Vol. 421. No. 6925. P. 856–859.

19. Robertson S.A., Leininger G.M., Myers MG Jr. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav*. 2008. Vol. 94. No. 5. P. 637–642.

20. Nanjappa V., Raju R., Muthusamy B., Sharma J., Thomas J.K., Nidhina P.A., Harsha H.C., Pandey A., Anilkumar G., Prasad T.K. A comprehensive curated reaction map of leptin signaling pathway. *J Proteomics Bioinform.* 2011. Vol. 4. No. 9. P. 181–189. [Electronic resource]. URL: <https://www.longdom.org/open-access/a-comprehensive-curated-reaction-map-of-leptin-signaling-pathway-jpb.1000188.pdf> (date of access: 25.01.2021).
21. Fried S.K., Ricci M.R., Russell C.D., Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr.* 2000. Vol. 130. No. 12. P. 3127S–3131S.
22. Poetsch M.S., Strano A., Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. Vol. 11. No. 354.
23. Sankiewicz A., Hermanowicz A., Grycz A., Lukaszewski Z., Gorodkiewicz E. An SPR imaging immunosensor for leptin determination in blood plasma. *Anal Methods.* 2021. DOI: 10.1039/d0ay02047h.
24. Dogan S., Cicekdal M.B., Özorhan Ü., Karabiyik G., Kazan B.T., Ekici I.D., Yilmaz B., Demirel P.B., Coban I., Tuysuz E.C., Kuskucu A., Bayrak O.F., Cleary M.P., Tuna B.G. Roles of Adiponectin and Leptin Signaling Related microRNAs in The Preventive Effects of Calorie Restriction in Mammary Tumor Development. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2021. DOI: 10.1139/apnm-2020-1000.
25. Leachman J.R., Rea M.D., Cohn D.M., Xu X., Fondufe-Mittendorf Y.N., Loria A.S. Exacerbated obesogenic response in female mice exposed to early life stress is linked to fat depot-specific upregulation of leptin protein expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020. Vol. 319. No. 5. E852–E862.
26. Varkaneh Kord H., M. Tinsley G., O. Santos H., Zand H., Nazary A., Fatahi S., Mokhtari Z., Salehi-Sahlabadi A., Tan S.C., Rahmani J., Gaman M.A., Sathian B., Sadeghi A., Hatami B., Soltanieh S., Aghamiri S., Bawadi H., Hekmatdoost A. The influence of fasting and energy-restricted diets on leptin and adiponectin levels in humans: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020. S0261-5614(20)30577-X. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.034.
27. Kim J.G., Lee B.J., Jeong J.K. Temporal Leptin to Determine Cardiovascular and Metabolic Fate throughout the Life. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. No. 11. P. 3256.
28. Charchour R., Dufour-Rainfray D., Morineau G., Vattier C., Fellahi S., Vigouroux C., Genoux A., Capeau J., Laccorté J.M., Collet C., Cuercq C., Bastard J.P.; groupe de travail RIHN Adipokines. Rôles biologiques à multiples facettes de la leptine [Multifaceted biological roles of leptin]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2020. Vol. 78. No. 3. P. 231–242.
29. Larabee C.M., Neely O.C., Domingos A.I. Obesity: a neuroimmunometabolic perspective. *Nat Rev Endocrinol.* 2020. Vol. 16. No. 1. P. 30–43.
30. Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Guadix P., Dueñas J.L., Sánchez-Margalet V. Leptin and Nutrition in Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. No. 7. P. 1970.
31. Wang J., Gong P., Li C., Pan M., Ding Z., Ge X., Zhu W., Shi B. Correlation between leptin and IFN- γ involved in granulosa cell apoptosis in PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2020. Vol. 36. No. 12. P. 1051–1056.
32. Wang B., Chandrasekera P.C., Pippin J.J. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2014. Vol. 10. No. 2. P. 131–145.
33. Kang K.W., Ok M., Lee S.K. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr.* 2020. Vol. 29. No. 4. P. 248–259.
34. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018. Vol. 39. No. 7. P. 1176–1188.
35. Mitanchez D., Jacqueminet S., Lebbah S., Dommergues M., Hajage D., Ciangura C. Relative Contribution of Gestational Weight Gain, Gestational Diabetes, and Maternal Obesity to Neonatal Fat Mass. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. No. 11. P. 3434.
36. Enstad S., Cheema S., Thomas R., Fichorova R.N., Martin C.R., O'Tierney-Ginn P., Wagner C.L., Sen S. The impact of maternal obesity and breast milk inflammation on developmental programming of infant growth. *Eur J Clin Nutr.* 2021. Vol. 75. No. 1. P. 180–188.
37. Fyfe R., Burton A., McLennan A., McCudden L., Gordon A., Hyett J. Factors affecting cord blood leptin levels in a consecutive birth cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 1–6. doi: 10.1080/14767058.2020.1733518.
38. Smedlund K.B., Hill J.W. The role of non-neuronal cells in hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2020. Vol. 518. P. 110996.
39. Dudek P., Kozakowski J., Zgliczyński W. The effects of testosterone replacement therapy in men with age-dependent hypogonadism on body composition, and serum levels of leptin, adiponectin, and C-reactive protein. *Endokrynol Pol.* 2020. Vol. 71. No. 5. P. 382–387.
40. McIlwraith E.K., Belsham D.D. Hypothalamic reproductive neurons communicate through signal transduction to control reproduction. *Mol Cell Endocrinol.* 2020. Vol. 518. P. 110971.
41. Scotece M., Mobasher A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life Sci.* 2015. Vol. 140. P. 75–78.
42. Scotece M., Conde J., López V., Lago F., Pino J., Gómez-Reino J.J., Gualillo O. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014. Vol. 114. No. 1. P. 97–102.
43. Scotece M., Pérez T., Conde J., Abella V., López V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Gomez-Reino J.J., Mera A., Gomez R., Gualillo O. Adipokines induce pro-inflammatory factors in activated Cd4+ T cells from osteoarthritis patient. *J Orthop Res.* 2017. Vol. 35. No. 6. P. 1299–1303.
44. Pérez-Pérez A., Sánchez-Jiménez F., Vilariño-García T., Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21. No. 16. P. 5887.
45. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V., Ruiz-Fernández C., Mera A., Gonzalez-Gay M.A., Gómez R., Gualillo O. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 640.
46. Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V., Duplyakov D.V. About the role of immuno-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. *European Journal of Natural History.* 2020. No. 5. P. 2–6.
47. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. № 2. С. 34–41.
48. Conde J., Scotece M., Gómez R., Gómez-Reino J.J., Lago F., Gualillo O. At the crossroad between immunity and metabolism: focus on leptin. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010. Vol. 6. No. 5. P. 801–818.
49. Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017. Vol. 35. P. 71–84.