

УДК 577.1;577.2;57.054

ЛЕПТИН И ЕГО РЕЦЕПТОР В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© 2019 г. С. И. Алипкина^{1,2,*}, Д. С. Налобин^{1,2}, А. А. Галиакберова^{1,2}, Д. В. Трошев^{1,2}, М. С. Краснов^{1,3}, Д. В. Богуславский^{1,4}, Т. Т. Глазко^{1,5}, В. И. Глазко^{1,5}, Г. Ю. Косовский¹

¹Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства им. В.А. Афанасьева, п. Родники, Московская область, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

⁴Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

⁵Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К.А. Тимирязева, Москва, Россия

*e-mail: Svetlana.Alipkina@gmail.com

Поступила в редакцию 05.04.2019 г.

После доработки 08.04.2019 г.

Принята к публикации 08.04.2019 г.

Одной из проблем современной геномики является поиск ключевых систем, которые позволяли бы корректировать и получать желательные фенотипы. Особое значение это имеет в работе с сельскохозяйственными видами животных. Выделяются два направления работ в этой области: геномная селекция, обусловленная возможностями полногеномного секвенирования и выявления комплексов мононуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с изменчивостью фенотипических признаков, и другое, основанное на поиске генов-кандидатов их контроля. Реализация этих направлений осложняется недостаточностью информации как о вкладах мононуклеотидных полиморфизмов в фенотипическую изменчивость, так и о вовлеченности генов контроля изменчивости желательных признаков в различные метаболические пути многоклеточных организмов. Ген лептина — один из таких генов-кандидатов, который является системным регулятором липидного обмена. С целью обобщения накопленной к настоящему времени информации о полиморфизме генов, кодирующих лептин и его рецептор, в настоящем обзоре рассмотрены примеры их вовлеченности в метаболические пути, лежащие в основе изменчивости ряда фенотипических признаков. Обобщены основные накопленные данные о роли этого гормона в регуляции некоторых физиологических и патологических состояний, взаимосвязи с ключевыми звеньями нейроэндокринной системы, в контроле клеточной пролиферации и некоторых звеньев общего метаболизма. Накопленные данные позволяют получить необходимую информацию для планирования экспериментальных работ, связанных с вовлеченностью лептина, его рецептора в изменчивость ряда фенотипических признаков.

Ключевые слова: лептин, рецептор лептина, диабет, ожирение, метаболический синдром, полиморфизм

DOI: 10.1134/S0042132419040033

ВВЕДЕНИЕ

В 1949 г. в лаборатории Джэксон случайно вывели линию мышей *ob/ob* с ожирением. Исследования показали, что у таких мышей имеется недостаточность по некоторому фактору, который регулирует питание и обмен веществ. Только спустя 40 лет нашли ген, который был ответственен за такой фенотип, а кодируемый им белок назвали лептином (от греч. ‘λεπτός’ — тонкий) (Coleman, 1973; Zhang et al., 1994).

Лептин — пептидный гормон жировой ткани (адипокин), который участвует в регуляции энергетического обмена. На основании сходства кристаллических структур лептин относят к семейству длинноцепочечных спиральных цитокинов, которое включает ингибиторный фактор лейко-

мии, цилиарный нейротрофический фактор и гормон роста человека. Он состоит из четырех антипараллельных альфа-спиралей (A, B, C, D), соединенных двумя длинными перекрещивающимися плечами и одной короткой петлей (Zhang et al., 1997).

Лептин кодируется геном *lep (ob)*, который у человека и кролика расположен на 7-й хромосоме, у мыши — на 6-й, а у крысы — на 4-й. Продуктом *lep* является пептид, состоящий из 167 аминокислот с молекулярной массой 16 кДа. Последовательность гена *lep* достаточно консервативна у млекопитающих, а ортологи лептина существуют у амфибий, рептилий и рыб со значительным расхождением в первичных аминокислотных последовательностях. Функция лептина высоко консерва-

тивна у всех млекопитающих и не млекопитающих благодаря сохранению ключевых вторичных и третичных структур, позволяющих формировать дисульфидные мостики (Zhang et al., 1997). Лептин продуцируется преимущественно адипоцитами и выбрасывается в кровоток. Хотя есть данные, что этот гормон может продуцироваться и в костном мозге, яичнике, желудке и в лимфоидной ткани (Margetic et al., 2002; Mantzoros et al., 2011).

ЛЕПТИН – СИСТЕМНЫЙ РЕГУЛЯТОР

Через рецепторы, экспрессируемые в гипоталамусе, коре и гиппокампе, лептин не только служит регулятором массы тела, накопления жира и системного метаболизма путем модуляции потребления энергии, утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину, но также оказывает влияние на когнитивные функции (Corrari, Bjørnbæk, 2012; Knights et al., 2014).

Лептин является системным регулятором, тесно связанным с основным регулятором циркадных ритмов, продуктом эпифиза – мелатонином (Szewczyk-Golec et al., 2015), а также с кортиколиберином – продуктом гипоталамуса, активирующим синтез и высвобождение адренкортикотропного гормона из гипофиза, определяющего синтез и поступление в кровь глюкокортикоидных гормонов из коры надпочечников (Gioldasi et al., 2019). То есть лептин и его функциональная активность включена в основную нейроэндокринную ось: эпифиз–гипоталамус–гипофиз–надпочечники.

В крови лептин циркулирует в свободной или в связанной с белками форме. Связывающие белки являются изоформами рецептора к лептину и действуют в качестве буфера для модуляции биодоступности лептина (Margetic et al., 2002). Уровень экспрессии лептина и его уровень в крови подвержены циркадной ритмике, а также изменяются в зависимости от питания. Лептин функционирует как адипостат: воздействуя на гипоталамус, он подает сигнал, который приводит к подавлению аппетита. Действие лептина осуществляется как на коротких, так и на длительных временных промежутках. В краткосрочной перспективе свободный плазменный лептин служит сигналом сытости, а в течение более длительных периодов среднесуточная концентрация лептина в плазме передает мозгу информацию о долгосрочном энергетическом состоянии (Ahima, 2005). Уровень циркулирующего в крови лептина положительно коррелирует с количеством жировой ткани (Schwartz et al., 1996). Известно, что при ожирении повышается уровень лептина в крови (Ahima et al., 1996).

Лептин также играет роль в воспалительных процессах, затрагивающих жировые ткани

(Conde et al., 2011), в регуляции метаболизма костей (необходим для роста и поддержания костной ткани) (Cornish et al., 2002, 2018). Он опосредует секрецию и чувствительность периферических тканей к гормону инсулину (Gao, Mantzoros, 2010). Регуляция секреции инсулина реализуется с помощью двух различных механизмов. Лептин влияет на парасимпатическую нервную систему и возбуждает симпатическую, подавляя экспрессию продукта гена нейропептида Y, в конечном итоге снижая секрецию инсулина. В то же время лептин связывается с рецептором лептина бета-клеток поджелудочной железы, непосредственно участвуя в регуляции секреции инсулина (Emilsson et al., 1997; Kieffer et al., 1997).

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА

Лептин передает сигналы через специфический лептиновый рецептор LepR, который располагается на мембранах клеток-мишеней. Экспрессия лептинового рецептора наиболее высока в нейронах ядер базомедиального гипоталамуса (Elmqvist et al., 1998). Полноразмерный рецептор к лептину у человека состоит из 1165 аминокислотных остатков, разделенных на три области: внеклеточную часть, однопроходной спиральный трансмембранный домен и внутриклеточную часть (Tartaglia et al., 1995). LepR принадлежит к семейству рецепторов цитокинов-1, которые включают интерлейкин 6, фактор, ингибирующий лейкемию, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор и гликопротеин 130.

LepR кодируется геном *lepr*, расположенным у человека на 1-ой, у мыши – на 4-ой, а у кролика – на 13-ой хромосоме. Обнаружено, что множественные сплайсинговые варианты *Lepr* кодируют по меньшей мере шесть изоформ LepR (Lee et al., 1996). Все изоформы LepR несут общий внеклеточный лиганд-связывающий домен на аминоконце, но отличаются по длине карбоксильного хвоста. Пять изоформ (LepRa, LepRb, LepRc, LepRd и LepRf) включают трансмембранные и внутриклеточные домены, тогда как шестой LepRe – только внеклеточный домен. За исключением LepRe, все изоформы LepR имеют общие внеклеточные и трансмембранные домены, однако только LepRb – изоформа с самым длинным карбоксильным хвостом – содержит внутриклеточные области box1, box2 и box3, обеспечивающие эффективную передачу сигнала (Tartaglia et al., 1995).

Как и все цитокиновые рецепторы класса I, LepRb не обладает собственной киназной активностью и индуцирует активность цитоплазматических киназ семейства Янус-киназ (JAK) для внутриклеточной передачи сигналов. Эти киназы взаимодействуют с box1- и box2-внутриклеточны-

ми доменами рецептора *LepRb* (Bahrenberg et al., 2002). У коротких вариантов *LepR* отсутствует домен *box2*, что может объяснить неэффективную активацию JAK этими рецепторами. Активация JAK2 позволяет передавать сигналы от рецептора лептина через фосфорилирование фактора регуляции транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription) в ядро и запускать транскрипцию специфических генов.

LepRa, *LepRc*, *LepRd* и *LepRf* имеют короткие внутриклеточные хвосты и уникальные С-домены. Эти изоформы высоко экспрессируются в специфических ядрах гипоталамуса (Fei et al., 1997). *LepRe* не имеет трансмембранного домена, а потому является секретрируемым вариантом рецептора. Остальные изоформы также могут стать секретрируемыми формами при отщеплении их трансмембранного домена (Ge et al., 2002). Такие секретрируемые или растворимые формы рецепторов к лептину являются основными связывающими лептин белками в крови человека и модулирующими его биодоступность (Yang et al., 2004). Секретрируемые рецепторы конкурентно связывают лептин, снижая его связывание *LepRb* и, соответственно, опосредуемые им эффекты (Zhang, Scarpese, 2009). Такой механизм регуляции биодоступности лептина имеет большое значение, особенно в первые годы жизни после рождения. С возрастом концентрация растворимых *LepR* непрерывно снижается до наступления полового созревания (Kratzsch et al., 2002).

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЛЕПТИНА И РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА

Некоторые варианты полиморфизма нуклеотидных последовательностей гена лептина коррелируют с рядом метаболических изменений у человека и животных, в основном, приводящих к избытку веса и ожирению.

В популяции жителей Китая обнаружена связь между некоторыми аллельными вариантами *LEPR* и сахарным диабетом 2-го типа (СД2), и был сделан вывод об их связи с предрасположенностью к СД2 (Li et al., 2017). Один из возможных механизмов, объясняющих повышенный риск развития СД2, связанный с этим полиморфизмом, заключается в том, что некоторые аллельные варианты могут вызывать снижение экспрессии *LEPR*, что ухудшает передачу сигнала через рецептор (Ying et al., 2009).

За последние годы было проведено множество исследований с целью поиска ассоциаций между полиморфизмами гена лептина *LEP* и ценными с экономической точки зрения характеристиками сельскохозяйственных животных. В результате выявлено несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене *LEP* крупного рогатого

скота, свиней, овец, кроликов, связанных с качественными показателями мяса. Так, изучение аллельных вариантов нуклеотидной последовательности гена лептина крупного рогатого скота выявило четыре варианта несинонимичных замен в его кодирующей области: p.R4C, p.A59V, p.Q62R и p.N78S. Обнаружено, что они связаны с изменчивостью содержания жира в туше животного, со скоростью отложения жира, со среднесуточным приростом живой массы, с запасами жира в организме, с выходом постного мяса, с надоем молока, с количеством соматических клеток в молоке, а также с некоторыми показателями воспроизводства животных (Reicher et al., 2011). У крупного рогатого скота выявлены существенные отличия по частоте встречаемости некоторых аллельных вариантов лептина у разных пород, ассоциированные с межпородными отличиями по ряду фенотипических характеристик (Харченко, Глазко, 2006; Ковалюк и др., 2015).

Замены цитозина на тимин в сайтах гена лептина и его рецептора (*Lep* g.1387C>T и *LepR* c.1987C>T), зафиксированные у полудиких иберийских свиней, приводят к ускоренному росту, ожирению и увеличению содержания насыщенных жирных кислот в жировой ткани (Pérez-Montarelo et al., 2012). Выявлены ассоциации мононуклеотидных замен гена лептина с ростом у свиней. Так, SNP C3469T статистически достоверно коррелирует со среднесуточным приростом живой массы ($p < 0.01$), SNP C3952G – с длиной тела и площадью мышцы *longissimus dorsi* ($p < 0.1$) (Liu et al., 2008). В чистокровной популяции свиней Дюрок обнаружено выраженное влияние замены SNP c.2002C>T по *LEPR* на толщину шпика, на площадь жира и концентрацию лептина в сыворотке (Uemoto et al., 2012). SNP у быков в четвертом экзоне гена *LEPR* (NC_007301: g.26767T>C, NC_007301: g.26805C>T, NC_007301: g.27050A>G, NC_007301: g.27063G>A, NC_007301: g.27079G>A) оказались ассоциированы с такими характеристиками, как рост, длина, масса тела, объем сердца и средний ежедневный прирост в возрасте 6 и 12 месяцев ($p < 0.01$ или $p < 0.05$) (Guo et al., 2008).

У кроликов выявлено влияние SNP на характеристики туши не только во втором экзоне гена лептина (g.16081633T>C), но и в интроне 1–2 (g.16081420C>T), и даже в UTR (g.16079636C>G). Носители разных полиморфизмов гена лептина кролика показали существенные различия по проценту нерасщепляемого жира в туше (g.16081633T>C), по содержанию белка (g.16081633T>C; g.16079636C>G), по внутримышечному содержанию жира (g.16081633T>C; g.16079636C>G; g.16081420C>T), по сухому веществу (g.16081420C>T), по золе (g.16081420C>T), по воде (g.16081420C>T) и по плотности (g.16081420C>T; g.16079636C>G) (Migdal et al., 2018).

У лис описаны комплексные эффекты мононуклеотидных замен в кодирующих последовательностях гена лептина и его рецептора на ряд фенотипических характеристик: массу тела, длину волоса. Корреляционный анализ сложных генотипов и проявления хозяйственно ценных признаков у лис позволил выявить взаимодействие между генами лептина и его рецептора, вызывающее определенный синергический эффект (Zhang, Bai, 2015).

По ряду нуклеотидных замен в гене *Lep* обнаруживается связь с гипогонадизмом, что может сопровождаться частичным или полным бесплодием. У мышей с генотипом *ob/ob* с использованием ДНК-микроматриц идентифицировано девять генов, связанных с проаптозом, которые экспрессировались на значительно более высоком уровне в тестикулах мышей *ob/ob*, чем у контрольной группы. Среди них были члены суперсемейства 1A и 5 рецепторов фактора некроза опухоли, белки распознавания пептидогликана (связанные с внешним апоптотическим путем), гранзимы А и В, сфингозинфосфат лиаза 1 и каспаза 9. Результаты исследования показывают, что дефицит лептина у мышей связан с нарушением сперматогенеза, с повышенным апоптозом половых клеток и с повышенной экспрессией проапоптотических генов в тестикулах (Bhat et al., 2006).

ЛЕПТИН В РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОЛОГИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Ожирение связано с сопутствующими заболеваниями, включая инсулинорезистентность (Klöting, Blüher, 2014; Fasshauer, Blüher, 2015). Адипокины, в частности лептин, опосредуют взаимодействие между жировой тканью и органами (особенно печенью, мышцами, поджелудочной железой и ЦНС) (Сао, 2014).

Интересно, что у мышей (Pelleymounter et al., 1995) и человека (Farooqi et al., 1999, 2002) с дефицитом лептина признаки диабета исчезают при замещении лептина. Антидиабетический эффект лептина опосредуется активацией пути IRS–PI3K (insulin receptor substrate – IRS, phosphoinositide 3-kinase – PI3K), который улучшает чувствительность к инсулину в периферических тканях (Morton et al., 2005). Активация сигнального пути JAK2/IRS/PI3K/Akt (Akt – serine/threonine kinase) с помощью лептина и инсулина запускает перемещение транспортера глюкозы типа 4 из цитозоля на клеточную поверхность и, соответственно, поглощение глюкозы клеткой (Benomar et al., 2006; Zhao, Keating, 2007). Лептин регулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы (Kulkarni et al., 1997) и принимает участие в разви-

тии периферической резистентности к инсулину (Silha et al., 2003).

Резистентность к лептину, которая чаще встречается при ожирении (Macht et al., 2017) и также приводит к инсулинорезистентности (ИР), может быть обусловлена несколькими факторами: мутациями в гене рецептора лептина, снижением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, дефектами в пострецепторном пути передачи сигналов (Scolaro et al., 2010).

Нокаутирование генов лептина и его рецептора с помощью системы CRISPR/Cas9 позволило создавать трансгенных мышей с ожирением и диабетом соответственно, что является удобной моделью для исследования различных метаболических расстройств (Roh et al., 2018).

СД2 – полигенное заболевание, тесно связанное с ожирением, гипертонией, подагрой и нарушением липидного обмена (Bhupathiraju, Hu, 2016; Diwan et al., 2018). Поскольку лептин влияет на потребление пищи и массу тела, а также участвует в регуляции эффектов инсулина, его использовали в качестве терапевтической мишени для лечения СД2 (Kalra, 2009). Многие исследования показали, что резистентность к лептину может сохраняться у пациентов с ИР (Rahmouni, Haynes, 2004). Гиперлептинемия, отражающая резистентность к лептину, играет важную роль в развитии ИР у пациентов с СД2, особенно у пациентов с лишним весом, судя по положительной корреляции между лептином и индексом массы тела (Das et al., 2013; Marusyn, 2018).

Обнаружено, что гиперлептинемия связана с гипертонией. Лептин активирует симпатическую нервную систему через меланокортиновую систему, что приводит к повышению кровяного давления. Помимо симпатико-возбуждающего действия, лептин может влиять на артериальное давление с помощью ряда механизмов, таких как ренин-ангиотензиновая и альдостероновая системы. Кроме того, считается, что лептин принимает участие в развитии других явлений, связанных с гипертонией: например, эндотелиальной дисфункции, нарушения вазодилатации, вызванной оксидом азота, атеросклерозом, гипертрофией кардиомиоцитов, нарушений сердечной деятельности и повреждений почек. Однако точные механизмы, с помощью которых состояние гиперлептинемии влияет на гипертонию, остаются недостаточно изученными (Ray, 2018).

Лептин оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина, что обусловлено индуцированными лептином провоспалительными цитокинами: С-реактивным белком и интерлейкином-6, вызывающими апоптоз β -клеток поджелудочной железы (Tibaldi, 2008). В связи с этим можно предположить, что уровни лептина долж-

ны иметь только отрицательную корреляцию с уровнями инсулина.

Показано (Sun, Rutter, 2011), что центры аппетита, контролируемые действием лептина и инсулина, опосредуются через гипоталамический путь AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase). Другие механизмы чувствительности к лептину, опосредованной чувствительностью к инсулину, заключаются в ингибировании белка, связывающего регуляторный элемент стерола-1 и стеарил-КоА-десатуразы-1 (Rondinone, 2007). Лептин также стимулирует субстрат инсулинового рецептора и PI3K в сигнальном пути инсулина, тем самым повышая периферическую чувствительность к инсулину за счет повышенного поглощения глюкозы и окисления жирных кислот в тканях (Das et al., 2013).

Одно из осложнений при СД2 – нарушение формирования и минерализации кости, что вызвано, по крайней мере частично, дисрегуляцией лептина (Dimitri et al., 2015; Upadhyay et al., 2015). Мыши *ob/ob*, у которых дефицит лептина обусловлен мутацией гена *lep*, являются гиперфагами и имеют метаболические признаки, согласующиеся с фенотипом СД2 (Giesbertz et al., 2015). У мышей *ob/ob* значительно снижена минеральная плотность костей и короче кости конечностей, чем у мышей дикого типа соответствующего возраста (Cooley et al., 2015). Дефицит лептина оказывает влияние на длину длинных костей у мышей *ob/ob*, воздействуя на хрящевую пластинку роста (Cooley et al., 2015). Пролиферация, дифференцировка и метаболическая активность хондроцитов в хрящевой пластинке роста ингибируются при ожирении и СД2 (Jiao et al., 2015). У мышей с дефицитом лептина пластинки роста уменьшаются по высоте, вероятно, из-за подавления генов, регулирующих оостенение (Cooley et al., 2015; Michelin et al., 2016). Дефицит лептина влияет на микроструктуру хрящевой пластинки роста у молодых мышей *ob/ob*. Мыши с ожирением имеют меньшую длину голени и высоту пластинки роста по сравнению с мышами без ожирения. Более того, у мышей с ожирением была выявлена нетипичная морфология хрящевой пластинки с уменьшенным объемом клеток и количеством пролиферирующих клеточных столбов. Это исследование доказывает, что ожирение и диабет могут неблагоприятно влиять на структуру хрящевой пластинки роста (Hung et al., 2019).

Ожирение также является основным фактором риска развития онкологических заболеваний. У человека выявлена в ряде работ (Ren et al., 2010; Stefanou et al., 2010; Kasiappan et al., 2014) взаимосвязь лептина, активности теломеразы и уровня экспрессии теломеразной обратной транс-

криптазы (*hTERT*) при различных онкологических заболеваниях.

Высокая теломеразная активность характерна для эмбриональных и стволовых клеток. В соматических клетках взрослого организма, за исключением ряда органов, теломеразная активность полностью отсутствует, однако начинает проявляться в процессе онкогенеза. Теломераза является отличительной чертой опухолевых клеток, которой они должны обладать, чтобы преодолеть два пролиферативных барьера (старение и апоптоз) и перейти в злокачественное состояние. Из-за критически короткой длины теломер активность теломеразы, определяющая возможность их удлинения, ограничивает скорость пролиферации опухолевых клеток. Поэтому стимулирующие развитие опухоли факторы должны увеличивать и активность теломеразы для роста опухоли (Nalobin et al., 2018).

Многочисленные эпидемиологические исследования подтвердили, что ожирение связано с гепатоцеллюлярной карциномой. Показано, что экспрессия лептина тесно связана с уровнями экспрессии *hTERT* в тканях печени с гепатоцеллюлярной карциномой. На клеточной линии HepG2 продемонстрировано, что индуцируемая лептином активация *hTERT* и активация теломеразы опосредована связыванием белков STAT3 и Myc/Max/Mad (myelocytomatosis oncogene/MYC associated factor X/adenosine monophosphate deaminase 1) с промотором *hTERT*. Кроме того, оказалось, что лептин может влиять на прогрессирование и инвазию гепатоцеллюлярной карциномы через его взаимодействие с цитокинами и матриксными металлопротеиназами в онкогенной микросреде (Stefanou et al., 2010).

Аналогичная картина наблюдалась и при раке молочной железы: на клеточной линии MCF-7 выявлено влияние лептина на ускорение пролиферации клеток, увеличение активности теломеразы и уровня экспрессии *hTERT* (Ren et al., 2010).

В случае онкологических заболеваний яичника обнаружено, что лептин увеличивал экспрессию мРНК *hTERT* и рост клеток за счет активации альфа-рецептора эстрогена ($ER\alpha$) в клетках рака яичника. Кроме того, было продемонстрировано, что антагонисты $ER\alpha$ уменьшают способность лептина индуцировать экспрессию *hTERT*, рост клеток и транскрипционную активность $ER\alpha$, что позволяет говорить о том, что $ER\alpha$ -опосредованная индукция *hTERT* является основным механизмом, лежащим в основе стимуляции лептином пролиферации чувствительных к эстрогену опухолевых клеток яичника. Таким образом, использование антагонистов $ER\alpha$ может предотвратить развитие онкологических заболеваний яич-

ников, матки и молочной железы, связанных с ожирением (Kasiappan et al., 2014).

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ПОВЕДЕНИИ

Важность лептина в процессах потребления пищи, энергетическом обмене и терморегуляции хорошо изучена. Лептин уменьшает потребление пищи путем подавления гедонического кормления у мышей *ob/ob* (Shimizu et al., 2017). Действуя через лептиновые рецепторы на эпителиальных и железистых клетках обонятельного и носового эпителия, лептин модулирует пищедобывательное поведение в тесте поиска приманки (Getchell et al., 2006). В опытах по изучению полового поведения крыс было показано, что лептин может играть роль не только анорексигенного пептида, но и переключать внимание от пищевых к альтернативным стимулам (Ammar et al., 2000).

Тем не менее лептин имеет и другие функции, не связанные непосредственно с энергообменом и потреблением пищи (Margetic et al., 2002). Одна из установленных ролей лептина заключается в том, что он воздействует на обучение и память (Gisou et al., 2014). У грызунов с дефицитом рецепторов лептина показано нарушение гиппокамп-зависимой пространственной памяти (Li et al., 2002), а инъекции лептина во время внутриутробного развития крысят приводят к рождению животных с улучшенной пространственной памятью (Fraga-Marques et al., 2010). Уменьшение взаимодействий между лептином и лептиновым рецептором (LepRb) может быть связано с когнитивными нарушениями, зарегистрированными в водном тесте Морриса, у тучных крыс, подвергающихся воздействию хронического легкого стресса (Yang et al., 2016). У мышей SAMP8 с повышенным уровнем β -амилоида введение лептина улучшает показатели в тестах на пространственную ориентацию. Лептин связан с облегчением долговременной потенциации в гиппокампе (Shanley et al., 2001; Wayner et al., 2004). Облегчение происходит посредством увеличения притока Ca^{2+} через NMDA-рецептор, который играет ключевую роль в синаптической пластичности и, следовательно, в процессах обучения и памяти.

В последнее время активно изучают нейропротекторную функцию лептина (Tong et al., 2015; Feng, Jiang, 2017). Известно, что отложение β -амилоида приводит к блокаде долговременной потенциации на переживающих срезах гиппокампа, в то время как величина долговременной депрессии увеличивается (Shankar et al., 2008). Лептин предотвращает ингибирование долговременной потенциации, наблюдаемое при отложении β -амилоида (Doherty et al., 2013). Показано, что хронические интрацеребровентрикулярные инъекции лептина улучшают показатели пространственной и рабо-

чей памяти, а также поддерживают позднюю фазу долговременной потенциации, регистрируемой *in vivo* в поле СА1 гиппокампа крыс на модели болезни Альцгеймера (Tong et al., 2015). Лептин может облегчать эффекты нарушения пространственной памяти у крыс с повреждением трактов в процессе эмбрионального развития мозга (Feng, Jiang, 2017). Введение лептина снижает гибель дофаминергических нейронов в моделях экспериментального паркинсонизма, индуцированного введением 6-ГДА (Doherty et al., 2008) и МФТП (Lu et al., 2006).

Еще одной ролью лептина является его участие в регуляции тревожного поведения животных. Мыши *ob/ob* тревожнее особей дикого типа (Finger et al., 2010), но также известно, что введение экзогенного лептина устраняет повышенную тревожность мышей *ob/ob* (Asakawa et al., 2003). Повышение концентрации лептина во время внутриутробного развития приводит в дальнейшем к уменьшению тревожности у половозрелых крыс (Fraga-Marques et al., 2010). Действие экзогенного лептина включало опосредованное через гипоталамус влияние на гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальный путь, который является центральным звеном генерации тревожного поведения (Landgraf et al., 1999; Faravelli et al., 2012). Лептин снижает его работу (Perry et al., 2014), а активация нейронов латерального гипоталамуса, экспрессирующих рецептор лептина, приводит к ингибированию активности этого пути (Bonnavion et al., 2015). Интракраниальное введение лептина в супрахиазматическое ядро гипоталамуса приводило не только к снижению живой массы сирийских хомячков *Mesocricetus auratus*, подвергающихся стрессорному воздействию, но и к увеличению их активности в светлых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, а также к уменьшению времени пребывания в темной части темно-светлой камеры (Ald et al., 2016). Аналогичное введение орексина-А преимущественно вызывало эффекты, противоположные тем, которые наблюдались при введении экзогенного лептина (Ald et al., 2016).

Осложнения, связанные с наличием лишнего веса, распространяются и на ЦНС, повышая риск развития психоневрологических заболеваний, например депрессивных расстройств (Yang et al., 2016; Macht et al., 2017). Депрессивные расстройства, наряду с тревожными состояниями, распространены у больных сахарным диабетом, имеющих пониженный уровень лептина в крови (Ates et al., 2013). Стресс у детей, сопровождающийся эмоциональными проблемами и высоким уровнем кортизола, может приводить к гиперлептинемии (Michels et al., 2017). Лептин проявляет анксиолитические свойства при тестировании животных в приподнятом крестообразном лаби-

ринте (Buuse et al., 2001) и других классических тестах, позволяющих оценить уровень тревожности (Liu et al., 2010; Ates et al., 2013). Действие лептина сходно с широко применяемыми в фармакологии анксиолитиками с поправкой на более длительный курс приема лептина для появления эффектов (Tugee et al., 2016). Хроническое введение антагониста *Peg-LRA* рецептора лептина приводило не только к эндокринным и метаболическим нарушениям, характерным для фенотипа ожирения, но и к увеличению количества депрессивноподобных проявлений в тесте вынужденного плавания, что сопровождалось симптомами периферического воспаления (Macht et al., 2017). Снижение уровня лептина усиливает экспрессию рецептора лептина и может влиять на нейроны префронтальной коры, что в конечном итоге вызывает депрессивное поведение и тревожность в моделях сахарного диабета на крысах (Ates et al., 2013).

Помимо известного влияния на латеральный гипоталамус, лептин модулирует активность серотониновых (5-НТ) нейронов у обезьян и грызунов (Finn et al., 2001; Morrison, 2004; Garcia-Alcoer et al., 2010). Это также может объяснять влияние лептина на поведение животных в открытом поле, тесте вынужденного плавания и приподнятом крестообразном лабиринте, так как серотониновая система играет важную роль в регуляции тревожности. На нее действует целый ряд широко применяемых в психофармакологии анксиолитиков, являющихся агонистами 5-НТ и блокаторами его обратного захвата, например флуоксетин (Fuller et al., 1991). Показано, что введение лептина приводит к увеличению интенсивности метаболизма 5-НТ у мышей (Calapai et al., 1999). Обнаружено, что полиморфизм рецептора 5-НТ связан с анорексией и булимией (Collier et al., 1997; Nacmias et al., 1999). Это свидетельствует о нарушении пищевого поведения и индекса массы тела, связанных не только с уровнем лептина, орексина и других гормонов, регулирующих потребление пищи, но и с серотонинергической системой. Однако наличие противоречивых данных по использованию экзогенного лептина в качестве анксиолитика (Liu et al., 2010) и различия в применяемых концентрациях вводимого лептина (Buuse et al., 2001; Liu et al., 2010) оставляют открытым вопрос о возможности рекомендаций его в качестве интересного для психофармакологии вещества.

РОЛЬ ЛЕПТИНА В БИОЛОГИИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

Лептин может быть основным регулятором физиологических и патологических состояний кожи и волос с потенциальной ключевой ролью в регенера-

ции ткани, поскольку он участвует в заживлении ран и контроле роста волос (Poeggeler et al., 2010).

Рассматривая роль лептина в биологии кожи, важно иметь в виду, что центральная и периферическая передача сигналов, индуцированная лептином, может сильно различаться. Например, в гипоталамусе АМРК подавляется лептином, снижая активность нейронов и пищевое поведение, тогда как в подкожных и висцеральных адипоцитах, а также в других периферических тканях уровень АМРК повышается, что стимулирует сжигание жиров, энергетический обмен и метаболизм (Poeggeler et al., 2010).

С возрастом увеличивается резистентность к лептину, что характеризуется пониженной регуляцией и дисфункцией передачи сигналов через рецептор. Это снижает регенерацию митохондрий и тем самым вносит большой вклад в возрастное ухудшение энергетического метаболизма (Wang et al., 2001; Mattson et al., 2003). Активация эндогенных сигнальных путей лептина и связанных с ними факторов транскрипции, усиливающих воспроизводство митохондрий и их метаболическую активность, могут восстанавливать и даже обращать вспять зависящие от возраста негативные изменения, например дисфункцию митохондрий (Poeggeler et al., 2010). Лептин является мощным эндогенным модификатором метаболизма митохондрий, влияющим на повышение активности и эффективности использования ими кислорода (Wang et al., 2001; Mattson et al., 2003; Poeggeler et al., 2010). Эффекты лептина в улучшении и поддержании физиологии митохондрий за счет усиления электронного потока, протонного потенциала и окислительного фосфорилирования при близких к физиологическим концентрациях в наномолярном диапазоне позволяют полагать, что лептин служит ключевым регулятором внутриклеточного энергетического метаболизма, который может действовать как трофический и защитный фактор в дополнение к хорошо известным нейроэндокринным функциям в качестве главного регулятора приема пищи (Mattson et al., 2003; Poeggeler et al., 2010).

Подкожные адипоциты, в отличие от их висцеральных аналогов, ранее были исследованы главным образом в биологическом контексте энергетического метаболизма, физиологического буфера или терморегуляции, а не как ткань, которая может быть источником нейроэндокринных сигналов и регуляторов метаболизма, таких как лептин (Poeggeler et al., 2010). В то же время накапливаются данные о том, что кожа и волосяной фолликул являются источниками и мишенями действия ауто-, пара- и эндокринных адипокинов, в том числе лептина (Poeggeler et al., 2010). На регенерацию кожи и рост волос влияет лептин-за-

висимая передача сигналов, которая индуцирует усиленную пролиферацию клеток (Poeggeler et al., 2010). Лептин индуцирует два основных пути воздействия на клетки и их митохондрии путем запуска каскада сигнальной трансдукции: усиление митохондриального биогенеза и активности, обеспечение пролиферации и дифференцировки клеток.

Известно, что лептин преимущественно синтезируется в адипоцитах, включая подкожные адипоциты, однако синтез лептина и его рецепторов также был обнаружен в фибробластах и кератиноцитах человека и мышей (Murad et al., 2003). С помощью методов иммуногистохимии показано, что лептин наиболее представлен в кератиноцитах базального и супрабазального слоев эпидермиса кожи и менее выражен в эндотелиальных клетках, фибробластах и адипоцитах дермы (Poeggeler et al., 2010).

Лептин вырабатывается в значительных количествах культивируемыми фибробластами человека, его синтез и высвобождение могут дополнительно стимулироваться инсулином (Glasow et al., 2001). Многочисленные исследования подтвердили, что лептин вовлечен в процессы клеточной дифференцировки, пролиферации, миграции клеток кожи с выраженным влиянием на ангиогенез, кровоток и тканевую перфузию (Goren et al., 2003; Poeggeler et al., 2010). Лептин является мощным модулятором врожденного и адаптивного иммунитета и может усиливать антимикробную защиту кожи человека, например, стимулируя экспрессию β -дефензина-2 человека. Обнаружено, что лептин индуцирует экспрессию интерлейкинов в коже, особенно интерлейкина-8 (Poeggeler et al., 2010). Разнообразие лептин-зависимой передачи сигналов в коже иллюстрируется тем, что фактор-1 α , индуцируемый гипоксией, который контролирует экспрессию множества различных генов, в том числе ключевых регуляторов ангиогенеза и заживления ран, также активируется лептином (Mace et al., 2007).

Локальный синтез и секреция лептина повышаются после повреждения кожи, что, вероятно, стимулирует пролиферацию кератиноцитов и фибробластов, эпителизацию, синтез коллагена, приводя к ускоренному заживлению раны и регенерации кожи. У животных с дефицитом лептина и резистентностью к инсулину наблюдается выраженное нарушение и замедленное заживление ран кожи (Lin, Yan, 2007).

In vitro лептин вызывает специфический митогенный ответ кератиноцитов, который, вероятно, соответствует пролиферативным процессам, индуцируемым лептином в коже *in vivo*. Лептин может выступать в качестве мощного ангиогенного фактора для эндотелиальных клеток и способ-

ствовать ангиогенезу, связанному с заживлением ран (Lin, Yan, 2007). Коррекция метаболических нарушений, в частности гиперлипидемии и гипергликемии, приводит к нормализации реакции на лептин и инсулин с полным восстановлением способности кожи к регенерации (Lin, Yan, 2007; Poeggeler et al., 2010).

Повышенная экспрессия мРНК белка лептина и его рецептора обнаружена в волосах фолликулах плода мыши, что позволяет предположить, что уже на этой стадии развития лептин может участвовать в контроле морфогенеза волоса фолликула (Poeggeler et al., 2010). Развитие эпителиальных структур, в частности волоса фолликулов, может зависеть от передачи сигналов лептина (Iguchi et al., 2001). Лептин и его рецептор экспрессируются волосатыми фолликулами человека, в основном в оболочке внутреннего корня волоса, а также в фолликулярном кожном сосочке (Iguchi et al., 2001).

Интересно, что интерлейкин-1-бета, фактор некроза опухолей альфа, интерферон-гамма, эпидермальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста бета1 значительно снижают выработку лептина линиями фибробластов папиллы волоса фолликула человека. Хотя другие факторы – фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста гепатоцитов, фактор роста кератиноцитов и инсулиноподобный фактор роста 1 – не влияют на выработку лептина. Это указывает на аутокринные функции передачи сигналов лептина в биологии волос человека, которые, по-видимому, находятся под действием ряда медиаторов, играющих роль в контроле роста волос (Iguchi et al., 2001).

Лептин может даже оказаться ключевым фактором в контроле цикла формирования и роста волос. Это было показано на мышах *db/db* с дефицитом рецептора лептина: в то время как волосатые фолликулы спины 5-недельных мышей дикого типа уже находились на поздних стадиях первого анагена, у мышей с дефицитом рецепторов к лептину вступление в эту фазу роста волос было отложено до сорокового постнатального дня. В том же исследовании было показано, что анагенная фаза роста волос у мышей может быть индуцирована лептином и биологически активными фрагментами лептина через специфические рецептор-опосредованные механизмы (Sumikawa et al., 2008).

Инсулин – стимулятор роста волоса фолликула – мощный модулятор передачи сигналов лептина в коже, волосах фолликуле и мозге (Iguchi et al., 2001; Lin, Yan, 2007). На передачу сигналов, опосредованных лептином, влияют гормоны Т3, Т4, ТТГ, пролактин, каннабиноиды. Другие биоэнергетические агенты прямого дей-

ствия и модификаторы метаболизма митохондрий, например карнитины, предотвращают липотоксичность и являются многообещающими защитными средствами для кожи и стимуляторами роста волос, но, вероятно, гораздо менее эффективны, чем лептин (Roeggeler et al., 2010).

В настоящее время кожа рассматривается как метаболически и эндокринологически высокоактивный орган, который не только является основной мишенью для множества эндокринных сигналов, но и сама вырабатывает широкий спектр гормонов, нейропептидов и нейротрансмиттеров. Поэтому сейчас одной из важных задач является исследование кожного лептина в контексте перекрестной регуляции и сигнальных взаимодействий между лептином и его рецепторами, с одной стороны, и другими гормонами, ростовыми факторами и медиаторами в кожной нейроэндокринологии – с другой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лептин является системным регулятором, включенным в основную ось эпифиз–гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, который участвует в большом количестве метаболических процессов многоклеточных организмов. В связи с этим, изменения в регуляции уровня лептина приводят к различным нарушениям: диабету, ожирению, метаболическому синдрому, гипертонии, онкологии. Резистентность к лептину может быть обусловлена несколькими факторами: мутациями в генах лептина и его рецептора, снижением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, дефектами в пострецепторном пути передачи сигналов. Полиморфизмы в нуклеотидных последовательностях гена лептина коррелируют с рядом метаболических изменений у человека и животных, тесно связанных с развитием различных патологий. Исследование полиморфизмов генов лептина и его рецептора может способствовать коррекции патологических состояний и, в частности, созданию животных с желательным проявлением фенотипических признаков.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ковалюк Н.В., Сацук В.Ф., Мачульская Е.В.* Возможности улучшения айрширской породы прилитием крови других пород с позиции полиморфизма гена лептина // Молоч. мяс. скотовод. 2015. № 5. С. 28–30.
- Харченко П.Н., Глазко В.И.* ДНК-технологии в развитии агробиологии. М.: Воскресенье, 2006. 473 с.
- Ahima R.S.* Central actions of adipocyte hormones // Tr. Endocrinol. Metab. 2005. V. 16. P. 307–313.
- Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al.* Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting // Nature. 1996. V. 382. № 6588. P. 250–252.
- Alò R., Avolio E., Mele M. et al.* Role of leptin and orexin-a within the suprachiasmatic nucleus on anxiety-like behaviors in hamsters // Mol. Neurobiol. 2016. V. 54. № 4. P. 2674–2684.
- Ammar A.A., Sederholm F., Saito T.R. et al.* NPY-leptin: opposing effects on appetitive and consummatory ingestive behavior and sexual behavior // Am. J. Physiol. Regulat. Integr. Compar. Physiol. 2000. V. 278. № 6. P. 1627–1633.
- Asakawa A., Inui A., Inui T. et al.* Leptin treatment ameliorates anxiety in *ob/ob* obese mice // J. Diabet. Complicat. 2003. V. 17. № 2. P. 105–107.
- Ates M., Dayi A., Kiray M. et al.* Anxiety- and depression-like behavior are correlated with leptin and leptin receptor expression in prefrontal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats // Biotech. Histochem. 2013. V. 89. № 3. P. 161–171.
- Bahrenberg G., Behrmann I., Barthel A. et al.* Identification of the critical sequence elements in the cytoplasmic domain of leptin receptor isoforms required for Janus kinase/signal transducer and activator of transcription activation by receptor heterodimers // Mol. Endocrinol. 2002. V. 16. № 4. P. 859–872.
- Benomar Y., Naour N., Aubourg A. et al.* Insulin and leptin induce Glut4 plasma membrane translocation and glucose uptake in a human neuronal cell line by a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanism // Endocrinology. 2006. V. 147. P. 2550–2556.
- Bhat G.K., Sea T.L., Olatinwo M.O. et al.* Influence of a leptin deficiency on testicular morphology, germ cell apoptosis, and expression levels of apoptosis-related genes in the mouse // J. Androl. 2006. V. 27. P. 302–310.
- Bhupathiraju S., Hu F.* Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications // Circ. Res. 2016. V. 118. P. 1723–1735.
- Bonnavion P., Jackson A.C., Carter M.E. et al.* Antagonistic interplay between hypocretin and leptin in the lateral hypothalamus regulates stress responses // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. 1–14. <https://www.researchgate.net/publication/272517453>
- Buyse M., Bado A., Dauge V.* Leptin decreases feeding and exploratory behaviour via interactions with CCK 1 receptors in the rat // Neuropharmacology. 2001. V. 40. P. 818–825.
- Calapai G., Corica F., Corsonello A. et al.* Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitricoxide synthesis // J. Clin. Investig. 1999. V. 104. № 7. P. 975–982.

- Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease // *J. Endocrinol.* 2014. V. 220. P. 47–59.
- Coleman D.L. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice // *Diabetologia.* 1973. V. 9. № 4. P. 294–298.
- Collier D.A., Arranz M.J., Li T. et al. Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa // *Lancet.* 1997. V. 350. № 9075. P. 412.
- Conde J., Scotecce M., Gómez R. et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity // *Biofactors.* 2011. V. 37. P. 413–20.
- Cooley J., Broderick T.L., Al-Nakkash L., Plochocki J.H. Effects of resveratrol treatment on bone and cartilage in obese diabetic mice // *J. Diab. Metab. Disord.* 2015. V. 14. № 1. <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0141-6>
- Coppari R., Bjørbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. V. 11. P. 692–708.
- Cornish J., Callon K.E., Bava U. et al. Leptin directly regulates bone cell function *in vitro* and reduces bone fragility *in vivo* // *J. Endocrinol.* 2002. V. 175. P. 405–415.
- Cornish J., Wang T., Lin J.M. Role of marrow adipocytes in regulation of energy metabolism and bone homeostasis // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2018. V. 16. P. 116–122.
- Das P., Bhattacharjee D., Bandyopadhyay S.K. et al. Association of obesity and leptin with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus in Indian population // *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 2013. V. 57. P. 45–50.
- Dimitri P., Jacques R.M., Paggioli M. et al. Leptin may play a role in bone microstructural alterations in obese children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. V. 100. P. 594–602.
- Diwan A.G., Kuvalekar A.A., Dharamsi S. et al. Correlation of serum adiponectin and leptin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus // *Ind. J. Endocrinol. Metab.* 2018. V. 22. № 1. P. 93–99.
- Doherty G.H., Beccano-Kelly D., Yan S. et al. Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid β // *Neurobiol. Aging.* 2013. V. 34. № 1. P. 226–237.
- Doherty G.H., Oldreive C., Harvey J. Neuroprotective actions of leptin on central and peripheral neurons *in vitro* // *Neuroscience.* 2008. V. 154. P. 1297–1307.
- Elmqvist J.K., Ahima R.S., Elias C.F. et al. Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei // *PNAS USA.* 1998. V. 95. № 2. P. 741–746.
- Emilsson V., Liu Y.L., Cawthorne M.A. et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 313–316.
- Faravelli C., Lo Sauro C., Lelli L. et al. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review // *Curr. Pharm. Des.* 2012. V. 18. № 35. P. 5663–5674.
- Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. P. 879–884.
- Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // *J. Clin. Invest.* 2002. V. 110. P. 1093–1103.
- Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease // *Tr. Pharmacol. Sci.* 2015. V. 36. P. 461–470.
- Fei H., Okano H.J., Li C. et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues // *PNAS USA.* 1997. V. 94. № 13. P. 7001–7005.
- Feng E.C., Jiang L. Effect of leptin on long-term spatial memory of rats with white matter damage in developing brain // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017. V. 19. № 12. P. 1267–1271.
- Finger B.C., Dinan T.G., Cryan J.F. Leptin-deficient mice retain normal appetitive spatial learning yet exhibit marked increases in anxiety-related behaviours // *Psychopharmacology.* 2010. V. 210. № 4. P. 559–568.
- Finn P.D., Cunningham M.J., Rickard D.G. et al. Serotonergic neurons are targets for leptin in the monkey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. № 1. P. 422–426.
- Fraga-Marques M.C., Moura E.G., Silva J.O. et al. Effects of maternal hyperleptinaemia during lactation on short-term memory/learning, anxiety-like and novelty-seeking behavioral traits of adult male rats // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 206. № 1. P. 147–150.
- Fuller R.W., Wong D.T., Robertson D.W. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake // *Med. Res. Rev.* 1991. V. 11. № 1. P. 17–34.
- Gao C., Mantzoros C. Lipodystrophy // *Endocrinology – adult and pediatric* / Eds J.L. Jameson, L.J. De Groot. Philadelphia: Saunders, 2010. P. 728.
- Garcia-Alcocer G., Rodriguez A., Moreno-Layseca P. et al. Serotonin receptor 5-HT(5A) in rat hippocampus decrease by leptin treatment // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 486. № 3. P. 171–173.
- Ge H., Huang L., Pourbahrami T., Li C. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors *in vitro* and *in vivo* // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 48. P. 45898–45903.
- Getchell T.V., Kwong K., Saunders C.P. et al. Leptin regulates olfactory-mediated behavior in *ob/ob* mice // *Physiol. Behav.* 2006. V. 87. P. 848–856.
- Giesbertz P., Padberg I., Rein D. et al. Metabolite profiling in plasma and tissues of *ob/ob* and *db/db* mice identifies novel markers of obesity and type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2015. V. 58. P. 2133–2143.
- Gioldasi S., Karvela A., Rojas-Gil A.P. et al. Metabolic association between leptin and the corticotropin releasing hormone // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2019.
- Gisou M., Rasi S., Nasser N. Evaluation of the effect of intrahippocampal injection of leptin on spatial memory // *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2014. V. 3. № 9. P. 443–448.
- Glasow A., Kiess W., Andereg U. et al. Expression of leptin (Ob) and leptin receptor (Ob-R) in human fibroblasts: regulation of leptin secretion by insulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. P. 4472–4479.
- Goren I., Pfeilschifter J., Frank S. Determination of leptin signaling pathways in human and murine keratinocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 303. P. 1080–1085.

- Guo Y., Chen H., Lan X. et al. Novel SNPs of the bovine *LEPR* gene and their association with growth traits // *Biochem. Genet.* 2008. V. 46. P. 828–834.
- Hung J., Al-Nakkash L., Broderick T.L. et al. Leptin-deficient mice have altered three-dimensional growth plate histomorphometry // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. V. 11. № 8. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0402-5>
- Iguchi M., Aiba S., Yoshimo Y., Tagami H. Human follicular papilla cells carry out non-adipose tissue production of leptin // *J. Invest. Dermatol.* 2001. V. 117. P. 1349–1356.
- Jiao H., Xiao E., Graves D.T. Diabetes and its effect on bone and fracture healing // *Curr. Osteopor. Rep.* 2015. V. 13. P. 327–335.
- Kalra S.P. Central leptin gene therapy ameliorates diabetes type 1 and 2 through two independent hypothalamic relays: a benefit beyond weight and appetite regulation // *Peptides.* 2009. V. 30. P. 1957–1963.
- Kasiappan R., Sun Y., Lungchukiet P. et al. Vitamin D suppresses leptin stimulation of cancer growth through microRNA // *Canc. Res.* 2014. V. 74. № 21. P. 6194–6204.
- Kieffer T.J., Heller R.S., Leech C.A. et al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 1087–1093.
- Klötting N., Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014. V. 15. P. 277–287.
- Knights A.J., Funnell A.P., Pearson R.C. et al. Adipokines and insulin action: a sensitive issue // *Adipocyte.* 2014. V. 3. № 2. P. 88–96.
- Kratzsch J., Lammert A., Bottner A. et al. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2002. V. 87. № 10. P. 4587–4594.
- Kulkarni R.N., Wang Z.L., Wang R.M. et al. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, *in vivo*, in mice // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 100. P. 2729–2736.
- Landgraf R., Wigger A., Holsboer F. et al. Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behavior // *J. Neuroendocrinol.* 1999. V. 11. № 6. P. 405–407.
- Lee G.H., Proenca R., Montez J.M. et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice // *Nature.* 1996. V. 379. № 6566. P. 632–635.
- Li X.L., Aou S., Oomura Y. et al. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents // *Neuroscience.* 2002. V. 113. P. 607–615.
- Li Y.Y., Wang H., Yang X.X. et al. *LEPR* gene Gln223Arg polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 3,367 subjects // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 37. P. 61927–61934.
- Lin J., Yan G. Roles of leptin-mediated intracellular signaling pathways on wound healing // *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2007. V. 21. № 11. P. 1254–1258.
- Liu D.W., Du Y.J., Zang H. Identification of single nucleotide polymorphisms of the leptin gene and their effects on swine growth and carcass traits // *Food Agric. Organ. U. N.* 2008. V. 27. P. 89–96.
- Liu J., Garza J.C., Bronner J. et al. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine // *Psychopharmacology.* 2010. V. 207. P. 535–545.
- Lu J., Park C.S., Lee S.K. et al. Leptin inhibits 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced cell death in SH-SY5Y cells // *Neurosci. Lett.* 2006. V. 407. P. 240–243.
- Mace K.A., Yu D.H., Praydar K.Z., Boudreau N. Sustained expression of Hif-1 α in the diabetic environment promotes angiogenesis and cutaneous wound repair // *Wound Rep. Reg.* 2007. V. 15. P. 636–645.
- Macht V., Vazquez M., Petyak C. et al. Leptin resistance elicits depressive-like behaviors in rats // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 60. P. 151–160.
- Mantzoros C.S., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 301. № 4. P. 567–584.
- Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int. J. Obes. Rel. Metab. Disord.* 2002. V. 26. № 11. P. 1407–1433.
- Marusyn O.V. The relationship between obesity, glycemia and leptin level of type 2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome // *Wiad. Lek.* 2018. V. 71. № 6. P. 1165–1168.
- Mattson M.P., Duan W., Guo Z. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms // *J. Neurochem.* 2003. V. 84. P. 417–431.
- Michelin R.M., Al-Nakkash L., Broderick T.L., Plochocki J.H. Genistein treatment increases bone mass in obese, hyperglycemic mice // *Diab. Metab. Syndr. Obes.* 2016. V. 9. P. 63–70.
- Michels N., Sioen I., Ruige J. et al. Children's psychosocial stress and emotional eating: a role for leptin? // *Int. J. Eat. Dis.* 2017. V. 50. № 5. P. 471–480.
- Migdal L., Koziol K., Palka S. et al. Mutations in leptin (*LEP*) gene are associated with carcass and meat quality traits in crossbreed rabbits // *Anim. Biotechnol.* 2018. V. 29. № 2. P. 153–159.
- Morrison S.F. Activation of 5-HT_{1A} receptors in raphe pallidus inhibits leptin-evoked increases in brown adipose tissue thermogenesis // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. V. 286. № 5. P. 832–837.
- Morton G.J., Gelling R.W., Niswender K.D. et al. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons // *Cell Metab.* 2005. V. 2. P. 411–420.
- Murad A., Nath A.K., Cha S.T. et al. Leptin is an autocrine/paracrine regulator of wound healing // *FASEB J.* 2003. V. 17. P. 1895–1897.
- Nactias B., Ricca V., Tedde A. et al. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa // *Neurosci. Lett.* 1999. V. 277. № 2. P. 134–136.
- Nalobin D.S., Galiakberova A.A., Alipkina S.I., Glukhov A.I. Regulation of telomerase activity // *Biol. Bull. Rev.* 2018. V. 8. № 2. P. 142–154.
- Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice // *Science.* 1995. V. 269. P. 540–543.
- Pérez-Montarelo D., Fernández A., Folch J.M. et al. Joint effects of porcine leptin and leptin receptor polymor-

- phisms on productivity and quality traits // *Anim. Genet.* 2012. V. 43. P. 805–809.
- Perry R.J., Zhang X.M., Zhang D. et al. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Nat. Med.* 2014. V. 20. № 7. P. 759–763.
- Poeggeler B., Schulz C., Pappolla M.A. et al. Leptin and the skin: a new frontier // *Exp. Dermatol.* 2010. V. 19. № 1. P. 12–18.
- Rahmouni K., Haynes W.G. Leptin and the cardiovascular system // *Recent. Prog. Horm. Res.* 2004. V. 59. P. 225–244.
- Ray A. Cancer and comorbidity: the role of leptin in breast cancer and associated pathologies // *World J. Clin. Cases.* 2018. V. 6. № 12. P. 483–492.
- Reicher S., Gertler A., Seroussi E. et al. Biochemical and in significance of natural sequence variation in the ovine leptin gene // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2011. V. 173. P. 636–667.
- Ren H., Zhao T., Wang X. et al. Leptin upregulates telomerase activity and transcription of human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. V. 394. № 1. P. 59–63.
- Roh J.I., Lee J., Park S.U. et al. CRISPR-Cas9-mediated generation of obese and diabetic mouse models // *Exp. Anim.* 2018. V. 67. № 2. P. 229–237.
- Rondinone C.M. Kinase-dependent pathways and the development of insulin resistance in hepatocytes // *Exp. Rev. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 2. P. 195–203.
- Schwartz M.W., Peskind E., Raskind M. et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans // *J. Nat. Med.* 1996. V. 2. № 5. P. 589–593.
- Scolaro L., Cassone M., Kolaczynski J.W. et al. Leptin-based therapeutics // *Exp. Rev. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 5. P. 875–884.
- Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory // *Nat. Med.* 2008. V. 14. P. 837–842.
- Shanley L.J., Irving A.J., Harvey J. Leptin enhances NMDA function and modulates hippocampal synaptic plasticity // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. P. 1–6.
- Shimizu Y., Son C., Aotani D. et al. Neuroscience letters role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient *ob/ob* mice // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 640. P. 60–63.
- Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *Eur. J. Endocrinol.* 2003. V. 149. P. 331–335.
- Stefanou N., Papanikolaou V., Furukawa Y. et al. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase // *BMC Cancer.* 2010. V. 19. № 10. P. 442.
- Sumikawa Y., Nakajima T., Inui S., Itami S. Leptin is a paracrine regulator of hair cycle // *J. Invest. Dermatol.* 2008. V. 128. P. S146–S187.
- Sun G., Rutter G.A. Targeting the AMP-regulated kinase family to treat diabetes: a research update // *Diab. Self Manag.* 2011. V. 1. P. 333–347.
- Shewczyk-Golec K., Woźniak A., Reiter R.J. Interrelationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity // *J. Pineal. Res.* 2015. V. 59. № 3. P. 277–291.
- Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // *Cell.* 1995. V. 83. № 7. P. 1263–1271.
- Tibaldi J. Preserving insulin secretion in type 2 diabetes mellitus // *Exp. Rev. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 3. P. 147–159.
- Tong J., Zhang J., Hao M. et al. Hormones and behavior leptin attenuates the detrimental effects of β -amyloid on spatial memory and hippocampal later-phase long term potentiation in rats // *Horm. Behav.* 2015. V. 73. P. 125–130.
- Tyree S.M., Munn R.G.K., McNaughton N. Anxiolytic-like effects of leptin on fixed interval responding // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2016. V. 148. P. 15–20.
- Uemoto Y., Kikuchi T., Nakano H. et al. Effects of porcine leptin receptor gene polymorphisms on backfat thickness, fat area ratios by image analysis, and serum leptin concentrations in a Duroc purebred population // *Anim. Sci. J.* 2012. V. 83. P. 375–385.
- Upadhyay J., Farr O.M., Mantzoros C.S. The role of leptin in regulating bone metabolism // *Metabolism.* 2015. V. 64. P. 105–113.
- Wang Z.W., Pan W.T., Lee Y. et al. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of aging // *FASEB J.* 2001. V. 15. P. 108–114.
- Wayner M.J., Armstrong D.L., Phelix C.F. et al. Orexin-A (hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats *in vivo* // *Peptide.* 2004. V. 25. P. 991–996.
- Yang G., Ge H., Boucher A. et al. Modulation of direct leptin signaling by soluble leptin receptor // *Mol. Endocrinol.* 2004. V. 18. № 6. P. 1354–1362.
- Yang J.L., Liu D.X., Jiang H. et al. The effects of high-fat diet combined with chronic unpredictable mild stress on depression-like behavior and leptin/LepRb in male rats // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Art. 35239.
- Ying J., Shi N.S., Pan R.W. et al. Association between Gln223Arg and type 2 diabetes in Zhejiang // *Chin. Gerontol.* 2009. V. 29. P. 858–860.
- Zhang J., Scarpace P.J. The soluble leptin receptor neutralizes leptin-mediated STAT3 signalling and anorexic responses *in vivo* // *Brit. J. Pharmacol.* 2009. V. 158. № 2. P. 475–482.
- Zhang M., Bai X.J. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms are correlated with production performance in the Arctic fox // *Genet. Mol. Res.* 2015. V. 14. № 2. P. 5560–5570.
- Zhang F., Basinski M.B., Beals J.M. et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100 // *Nature.* 1997. V. 387. № 6629. P. 206–209.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* 1994. V. 372. № 6505. P. 425–432.
- Zhao F.-Q., Keating A. Functional properties and genomics of glucose transporters // *Curr. Genomics.* 2007. V. 8. P. 113–128.

Leptin and its Receptors in Normal and Pathological Conditions

S. I. Alipkina^{a, b, *}, D. S. Nalobin^{a, b}, A. A. Galiakberova^{a, b}, D. V. Troshev^{a, b}, M. S. Krasnov^{a, c},
D. V. Boguslavsky^{a, d}, T. T. Glazko^{a, e}, V. I. Glazko^{a, e}, G. Yu. Kosovsky^a

^aAfanasyev Research Institute for Fur Farming and Rabbit Research, Rodniki, Moscow Region, Russia

^bLomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^cNesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^dKoltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^eRussian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia

*e-mail: Svetlana.Alipkina@gmail.com

Received April 5, 2019

Revised April 8, 2019

Accepted April 8, 2019

One of the problems of modern genomics is search for key systems that would allow to correct and obtain the desired phenotypes. Of particular importance is the work with agricultural species of animals. There are two directions in this area: genomic selection, due to the capabilities of genome-wide sequencing and the identification of mononucleotide polymorphism complexes associated with the variability of phenotypic traits, and the other, based on the search for genes of candidates for their control. The implementation of these areas is complicated by the lack of information on both the contributions of mononucleotide polymorphisms to phenotypic variability and the involvement of candidate genes to control the variability of desired traits in various metabolic pathways of multicellular organisms. Leptin is one of these candidate genes, which is a systemic regulator of lipid metabolism. In order to generalize the information accumulated to date about the polymorphism of the genes encoding leptin and its receptor, this review examines examples of their involvement in the metabolic pathways underlying the variability of a number of phenotypic characters. The main accumulated data on the role of this hormone in the regulation of certain physiological and pathological states, interactions with the key links of the neuroendocrine system, in the control of cell proliferation and some links in the general metabolism are summarized. The accumulated data provide the necessary information for planning experimental work related to the involvement of leptin, its receptor, in the variability of a number of phenotypic traits.

Keywords: leptin, leptin receptor, diabetes, obesity, metabolic syndrome, polymorphism