

УДК 575.174.015.3:612.018

ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Сазонова Т. М., Христенко О. В., Федота О. М.

Пошта для листування: sazovovataya@gmail.com

Резюме: *Порушення енергетичного обміну людини та його гормональної регуляції асоціюється з багатьма хронічними захворюваннями. За даними ВООЗ, у світі налічується вже більше 300 млн осіб з ожирінням, в Україні на ожиріння страждають 24,1% населення. Надмірна вага є одним з головних факторів розвитку цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних і онкологічних захворювань, патології опорно-рухової і травної системи, а також репродуктивної дисфункції. Ожиріння – мультифакторіальне захворювання. Згідно результатів, представлених у літературі, накопичення жиру в підшкірній і вісцеральній області супроводжується зміною експресії генів, які кодують білки, що регулюють енергетичний обмін. Лептин відноситься до групи гормонів адіпоцитів підшкірної жирової клітковини. Експресія лептину регулюється кількома гормонами, включаючи інсулін та глюкокортикоїди, також голодування призводить до зниження концентрації лептину в плазмі. Лептин призводить до зниження почуття голоду, активує використання жирів в енергетичному обміні і гальмує надмірне накопичення жирових запасів. Резистентність до лептину може бути обумовлена наявністю мутацій або поліморфних варіантів в гені його рецептора. Одним з найбільш вивчених і клінічно значущих поліморфних варіантів гена рецептора лептину (LEPR) є заміна глутамінової амінокислоти на аргінін в положенні 223 (Q223R), що призводить до зниження чутливості рецептора до лептину. Мутації в гені проопіомеланокортину (POMC) призводять до ожиріння, яке супроводжується атрофією кори надниркових залоз і множинними порушеннями фізіологічних функцій. Мутації в гені рецептора меланокортину (MC4R) призводять до ожиріння пацієнтів, але забезпечують нормальний статевий розвиток та адекватне функціонування ендокринних залоз. У теперішній час активно розробляються методи боротьби з ожирінням, які засновані на стимуляції функціонування каскадів лептин-залежної сигналізації.*

Ключові слова: ожиріння, лептин, LEPR, POMC, MC4R, мутації

Інформація про авторів

Сазонова Таїсія Михайлівна, студентка медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, 61022 sazovovataya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5084-5085>

Христенко Олена Вікторівна, лікар-ендокринолог, КНП "Міська поліклініка №8" Харківської міської ради, проспект Перемоги, 53, Харків, 61000
alenakhristenko28@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5640-8193>

Федота Олена Михайлівна, доктор біологічних наук, професор кафедри акушерства та гінекології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна майдан Свободи, 6, Харків, 61022, omfedota@karazin.ua
<http://orcid.org/0000-0001-9659-383X>

Вступ

Порушення енергетичного обміну людини та його гормональної регуляції асоціюється з багатьма хронічними захворюваннями. Стрімке зростання кількості людей, наприклад, з надмірною вагою стає серйозною соціальною проблемою. За даними ВООЗ, у світі налічується вже більше 300 млн осіб з ожирінням, причому в окремих розвинутих країнах їх кількість перевищує 30% населення. Дослідження, проведене в США в 2003- 2006 рр., виявило 66% людей з надмірною масою тіла (ІМТ > 25) і серед них 32% - з явним ожирінням (ІМТ > 30) [1,2]. В Україні на ожиріння страждають 24,1% населення, а надмірна вага спостерігається у 58%. Схожа картина зберігається в інших

регіонах світу, що дозволило ВООЗ оголосити про епідемію ожиріння, яке стає більш серйозною проблемою, ніж інфекційні захворювання та голод [3].

Потреба в їжі - базова потреба, спрямована на підтримання гомеостазу та отримання енергії і харчових нутрієнтів, необхідних для життя. Однак харчова поведінка у більшості людей визначається не тільки потребами організму, але і соціально-культурними стереотипами, особливостями виховання і способами реагування на зовнішні обставини, впливом засобів масової інформації та ін. Порушення харчової поведінки, що представляють собою психогенно обумовлені порушення в прийомі їжі і проявляються у

вигляді специфічних поведінкових синдромів, відмічена у близько 92% пацієнтів з ожирінням [4, 5, 6]. Найбільш часто акцент зміщується на збільшення раціону харчування, яке може формуватися в результаті різних конституційно-біологічних і соціально-психологічних чинників, під впливом яких у пацієнта відбувається дерегуляція харчового центру, що сприяє неадекватній стимуляції почуття голоду [7, 8, 9].

Перш за все, надмірне накопичення жирових запасів в організмі викликається надмірним споживанням калорій, що перевершує їх витрату [10]. В результаті отримана в надлишку їжа не використовується для підтримки життя, а запасється у вигляді жирових відкладень [11].

Ожиріння є одним з головних факторів розвитку цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних і онкологічних захворювань, патології опорно-рухової і травної системи, а також репродуктивної дисфункції, як у жінок, так і у чоловіків [12, 13, 14, 15, 16].

Мета роботи

Вивчення генетичних особливостей гормональної регуляції енергетичного обміну.

Матеріали та методи дослідження

Інформаційно-аналітичний аналіз новітніх методів особливостей гормональної регуляції енергетичного обміну.

Результати

Ожиріння відносять до мультифакторіальних захворювань, а вивчення причин, що його викликають, є актуальною проблемою [17]. Згідно результатів, представлених у літературі, накопичення жиру в підшкірній і вісцеральній області супроводжується зміною експресії генів, які кодують білки, що регулюють енергетичний обмін. До таких білків належать окремі гормони, рецептори і переносники гормональних сигналів [18,19]. Речовинами, що знижують споживання їжі і перешкоджають ожирінню, є CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript) (OMIM:602606), лептин (OMIM:164160), холецистокінін (OMIM:118440), панкреатичний пептид (OMIM:167780), циліарний нейротрофний фактор (Ciliary Neural Trophic Factor - CNTF) (OMIM:118945), глюкагоноподібний пептид-1 (OMIM:138030), пептид YY (OMIM:600781),

а стимулятором апетиту – грелін (OMIM:605353), орексин (OMIM:602358), галаніноподібний пептид (OMIM:611178), рецептор, що активується проліфератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - PPAR α) (OMIM:604517), та ін. [20]. Генетичні особливості і порушення експресії генів групи білків, що знижують споживання їжі, асоціюються з ожирінням та іншими патологіями [21]. Оскільки кожен з них, крім регулювання споживання їжі, виконує інші фізіологічні функції, то ожиріння, яке індуковане особливостями структури та функціонування генів, супроводжується різними формами патології, характер яких визначається характером біологічної дії відповідних продуктів.

Лептин відноситься до групи гормонів адіпоцитів підшкірної жирової клітковини. Він являє собою поліпептид, що складається з 167 амінокислотних залишків. Експресія лептину регулюється кількома гормонами, включаючи інсулін та глюкокортикоїди [22]. FOS-подібний антиген 2 (FOSL2) є ключовим фактором транскрипції, який регулює експресію лептину в білій жировій тканині [23]. Концентрації циркулюючого лептину також відображають стан харчування, і було показано, що голодування призводить до зниження концентрації лептину в плазмі [24]. Також повідомлялося про експресію лептину в інших тканинах, таких, як кістковий мозок, яєчники, шлунок і лімфоїдна тканина [25].

Підвищення рівня лептину в крові сприяє виділенню інсуліну з β -клітин підшлункової залози у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові після прийому їжі. Отже, запаси жиру, енергії і секреція інсуліну грають важливу роль в індукції синтезу лептину. На експресію і вивільнення лептину можуть впливати інші чинники, такі, як, наприклад, кортикостерон та естрогени [26-28]. Експресія мРНК лептину також виявлена в плаценті і слизовій оболонці шлунка.

Лептин регулює багато фізіологічних функцій після зв'язування в нейронах гіпоталамуса і різних тканинах з рецептором лептину, який за хімічною структурою і механізмом функціонування відноситься до групи рецепторів гормону росту (ГР), пролактину, еритропоєтину і багатьох цитокінів. Гормон ак-

тивує експресію різних генів, в тому числі - гена проопіомеланокортину (POMC, POMK) [29]. З проопіомеланокортину після протеолітичного розщеплення звільняється меланоцитстимулюючий гормон (МСГ) (ОМІМ: 176830) - провідник гормонального сигналу лептину. МСГ взаємодіє з постсинаптичними мембранами нейронів за допомогою рецепторів МК3Р і МК4Р і викликає у тварин і людини зниження почуття голоду, активує використання жирів в енергетичному обміні і гальмує надмірне накопичення жирових запасів.

У 1995 році рецептор лептину (LepR) був вперше виділений з судинного сплетення миші [30]. LepR належить до сімейства рецепторів цитокінів-1, які включають інтерлейкін 6 (IL-6), фактор, що інгібує лейкемію, гранулоцитколонієстимулюючий фактор і глікопротеїн 130.

Мутації в генах рецептора лептину (LEPR), лептину (LEP), POMC або в гені рецептора меланокортину - МК4Р (MC4R) порушують їх експресію, обумовлюють недостатність білків, збільшують споживання їжі і викликають ожиріння [31]. Більше 20 мутацій виявлено в гені POMC і найбільше - понад 60 мутацій - в гені MC4R. Вони викликають важке ожиріння у гомозигот, а також часто асоціюються з підвищеним накопиченням жирових запасів і ожирінням у гетерозигот.

Резистентність до лептину може бути обумовлена наявністю мутації або поліморфних варіантів в гені його рецептора. Одним з найбільш вивчених і клінічно значущих поліморфних варіантів гена рецептора лептину (LEPR) є заміна глутамінової амінокислоти на аргінін в положенні 223 (Q223R), що призводить до зниження чутливості рецептора до лептину [32]. В результаті при експресії мутантного LEPR синтезується укорочений рецептор, який не вбудовується в клітинну мембрану і не здатний проводити гормональний сигнал лептину. У пацієнтів - гомозигот по поліморфному алелю в гені LEPR розвивається важке ожиріння, оскільки лептин втрачає здатність виконувати свою функцію [33]. Порушення ліпідного обміну, викликане відсутністю рецептору до лептину LEPR, супроводжується гіпогонадизмом, затримкою статевого розвитку, зниженням секреції

гормону росту, тиреотропного та інших гормонів, що свідчить про гальмування нормального функціонування передньої долі гіпофіза, ймовірно, внаслідок нездатності лептину проявляти біологічну дію.

Вітчизняними дослідниками була проаналізована структура української популяції за SNP rs1137101 гена рецептора лептину LEPR. Методом ПЦР-ПДРФ серед слов'янського населення України було вивчено розподіл однонуклеотидного поліморфізму C/G гена рецептора лептину LEPR. Авторами було доведено, що поліморфізм C/G призводить до амінокислотної заміни Q/R. Мажорним алелем в досліджуваному населенні є Q, його частота $p=0,57$ (у чоловіків 0,59, у жінок 0,56). У чоловіків частка гомозигот QQ на 30%, а гомозигот RR у 2,5 рази більше, ніж при панміксії. У жінок гомозигот QQ на 40%, а гомозигот RR майже на 80% більше, ніж теоретично очікуване значення при випадковому схрещуванні. За даними авторів, гетерозиготи QR становлять 36% (у чоловіків) і 41% (у жінок) від теоретично очікуваного при стані рівноваги [34]. Дослідниками встановлено, що генотип RR збільшує ймовірність захворіти на цукровий діабет 2 типу (відносний ризик (RR) = 1,44), тоді як генотип QQ зменшує цю ймовірність (RR = 0,45). На основі даних вчених відомо, що поліморфізм гена LEPR rs1137101 (Q223R) пов'язаний із сприйнятливістю до діабету 2 типу та може представляти генетичний маркер ризику діабету другого типу [35].

Серед багатьох генів, що відносяться до генної мережі ожиріння та порушення експресії яких поєднується з його розвитком, доцільно також виділити гени: FTO (fat mass and obesity associated gene), POMC та MC4R, причетність яких до порушень ліпідного обміну підтверджується практично всіма дослідженнями [36]. В той же час молекулярні механізми участі FTO в регуляції жирового і енергетичного обміну поки залишаються недостатньо вивченими.

Відомо, що у гомозигот за мутаціями в гені POMC спостерігається ожиріння, яке супроводжується атрофією кори надниркових залоз і множинними порушеннями фізіологічних функцій. У деяких пацієнтів спостерігаються конвульсії, гіпоглікемія, дефі-

цит гонадотропінів, гормонів росту, тиреотропного гормону [37]. На відміну від гомозигот, приблизно у двох третин носіїв мутацій в гені проопіомеланокортину в гетерозиготному стані розвивається ожиріння без порушень інших фізіологічних функцій. Характер успадкування ожиріння, що викликається мутаціями в гені POMC, може бути пов'язаний з тим, що пептиди проопіомеланокортину - α -, β - і γ -МСГ - є провідниками сигналів не тільки лептину, але також інших гормонів, які теж беруть участь в регуляції споживання їжі і енергетичного балансу [38].

Мутації в гені рецептора меланокортина, на відміну від POMC, навіть в гомозиготному стані не можуть викликати атрофію кори надниркових залоз, оскільки ліквідація MC4R не впливає на синтез АКТГ, який звільняється з POMC в гіпофізі і інших тканинах. Мутації в гені MC4R викликають ожиріння як в гомо-, так і в гетерозиготному станах і супроводжуються підвищенням рівня лептину, який ефективно регулює інші фізіологічні функції в тканинах і органах, де експресується LEPR. Можна припускати, що при дефіциті MC4R в гіпоталамусі не гальмується продукція ліберинів, які продовжують активно синтезуватися та регулювати секрецію гормонів передньої долі гіпофіза. Тому носії мутацій в гені рецептора меланокортину демонструють нормальний статевий розвиток, ефективну функцію гіпофіза, гонад, щитовидної залози [39-41].

Незважаючи на те, що в процесах розвитку ожиріння і надмірної маси тіла відмічено значну генетичну компоненту, до інших факторів також відносять неадекватну дієту та зниження фізичної активності [42-44]. Тому на сьогоднішній день використання низько енергетичної дієти та помірних фізичних навантажень є основою лікування ожиріння. На жаль, ефективність однієї дієтотерапії обмежена, так як при досягненні наміченої маси тіла не завжди вдається утримати досягнутий ефект [45]. Обмежений ефект дієтотерапії у хворих на ожиріння ініціює пошук сучасних медикаментозних підходів до лікування.

Відомо, що ефективна стратегія боротьби з ожирінням передбачає, в першу чергу,

усунення причин, а не наслідків надмірної маси тіла. Одним з нових підходів виявилася оцінка дії лікарських сполук на рецептори лептину та лептин-сигнальні структури клітини. Лікарські засоби, які стимулюють функціонування каскадів лептин-залежної сигналізації, можуть призводити до гальмування апоптозу, підвищення рівня реакцій метаболізму адипоцитів і втрати жирової маси [46].

При розвитку ожиріння в результаті зниження чутливості клітин гіпоталамуса до лептину низькомолекулярні лікарські сполуки, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр і речовини, які діють на рецептори лептину безпосередньо або опосередковано через лептин-сигнальні системи, можуть в перспективі мати терапевтичні властивості. Вплив лептину на рецептори мозку активує сигналізацію гормональної та нервової системи до периферичних жирових депо. Ці сигнали ініціюють каскад реакцій, що включають підвищення продукції і активації PPAR γ , зниження продукції білка C/EBP (OMIM: 116897), порушення метаболізму мітохондрій і підвищення продукції активних форм кисню, що призводить до підвищення транскрипції і активації ендонуклеаз, протеаз, фосфорилаз, що сприяють ініціації та розвитку апоптичних реакцій в жирових клітинах [47-51].

Висновки

Отже, в останні роки дослідження генетичних основ схильності до ожиріння виконуються шляхом пошуку асоціації однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) різних генів з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, серцево-судинними порушеннями і іншими захворюваннями. Для цих цілей створюються міжнародні консорціуми, і дослідження проводяться на багатьох тисячах пацієнтів із залученням фахівців з різних регіонів світу. Лептин – гормон жирової тканини, грає значну роль в регуляції енергетичного обміну в організмі людини. Встановлено, що мутації в генах лептину та його медіаторів індукують ожиріння і порушення інших фізіологічних функцій. Дослідження підтверджують зв'язок між генами FTO, POMC та MC4R та порушеннями ліпідного обміну. Участь цих генів в регуляції жирового та енергетичного

обміну, механізми їх експресії, функціонування кодованих ними білків викликають інтерес та залишаються актуальним напрямком роботи для вчених. Вважається, що ця інформація буде важлива для розуміння патогенезу ожиріння і порушень апетиту та може бути використана при розробці нових методів боротьби з надлишковою масою тіла.

Список літератури

1. Yang L., Colditz G. A. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 2007-2012. *JAMA internal medicine*. 2015. Vol. 175(8). P.1412-1413.
2. Skinner A. C., Ravanbakht S. N., Skelton J. A., Perrin E. M., Armstrong, S. C. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2016. *Pediatrics*. 2018. 141(3). e20173459.
3. Alamuddin N., Bakizada Z., Wadden T. A. Management of obesity. *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34(35). P. 4295-4305.
4. Vilchis-Gil J., Galván-Portillo M., Klünder-Klünder M., Cruz M., Flores-Huerta, S. Food habits, physical activities and sedentary lifestyles of eutrophic and obese school children: a case-control study. *BMC public health*. 2015. Vol. 15(1). P.124.
5. Popovic-Lipovac A., Strasser B. A review on changes in food habits among immigrant women and implications for health. *Journal of immigrant and minority health*. 2015. Vol. 17(2). P. 582-590.
6. Hemmingsson E. Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Current obesity reports*. 2018. Vol. 7(2). P. 204-209.
7. Isachenkova O. G. A. Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases. *Obesity and metabolis*. 2015. Vol. 12(4). P.14-17.
8. Nguyen J. (2018). Childhood Obesity: United States. Mode of access: <https://digitalcommons.augustana.edu/pubh100issues/4>
9. Lam U. (2018). How To Prevent Childhood Obesity. https://dune.une.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1026&context=an_studedres
10. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019. Vol. 15(5). P. 288-298. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8.1.
11. Oussaada S. M., Van Galen K. A., Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., ... & Serlie M. J. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 26-36.
12. Samaras K., Tevaearai Stahel H., Goldman M., le Coutre J., Holly J. M. With Obesity Becoming the New Normal, What Should We Do? *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 250.
13. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42(Supplement 1), P. 81-S89.
14. Ferguson L. D., Sattar N. Impact of Obesity on Cardiovascular Disease. *Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2019. P. 273-293.
15. Li L., Chen K., Wang A. P., Gao J. Q., Zhao K., Wang H. B. & Yang L. L. Cardiovascular disease outcomes in metabolically healthy obesity in communities of Beijing cohort study. *International journal of clinical practice*. 2015. Vol. 73(3), e13279.
16. Snider A. P., Wood J. R. Obesity Induces Ovarian Inflammation and Reduces Oocyte Quality. *Reproduction*. 2019. 1(aop).
17. van der Valk E. S., van den Akker E. L., Savas M., Kleinendorst L., Visser J. A., Van Haelst M. M., ... & van Rossum E. F. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obesity Reviews*. 2019. Vol. 20(6). P. 795-804.
18. Leeners B., Geary N., Tobler P. N., Asarian, L. Ovarian hormones and obesity. *Human reproduction update*. 2017. Vol. 23(3). P. 300-321.
19. Hendricks A. E., Bochukova E. G., Marenne G., Keogh J. M., Atanassova N., Bounds R., ... & Muddymann D. Rare variant analysis of human and rodent obesity genes in individuals with severe childhood obesity. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7(1). P. 4394.
20. Sáinz N., Barrenetxe J., Moreno-Aliaga M. J., Martínez, J. A. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 2015. Vol. 64(1). P. 35-46.
21. Hosoi T. et al. Key role of heat shock protein 90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation. *British journal of pharmacology*. 2016. Vol. 173(15). P. 2434-2445.
22. Park H. K., Ahima R. S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015. Vol. 64(1). P. 24-34.
23. Wrann C. D., Eguchi J., Bozec A., Xu Z., Mikkelsen T., Gimble J., ... & Rosen E. D. FOSL2 promotes leptin gene expression in human and mouse adipocytes. *The Journal of clinical investigation*. 2012. Vol. 122(3).
24. Mora-Muñoz L., Guerrero-Naranjo A., Rodríguez-Jimenez E. A., Mastronardi C. A., Velez-van-Meerbeke, A. Leptin: role over central nervous system in epilepsy. *BMC neuroscience*. 2018. Vol. 19(1). P. 1-9.
25. Ahima R. S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E., Flier J. S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996. Vol. 382(6588), P.250.
26. Abella V., Scotecce M., Conde J., Pino J., Gonzalez-Gay M. A., Gomez-Reino J. J., ... & Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. Vol. 13(2). P.100.
27. You Z. B., Wang B., Gardner E. L., Wise R. A. Cocaine and cocaine expectancy increase growth hormone, ghrelin, GLP-1, IGF-1, adiponectin, and corticosterone while decreasing leptin, insulin, GIP, and prolactin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2019. Vol. 176. P.53-56.
28. Dodd G. T., Decherf S., Loh K., Simonds S. E., Wiede F., Balland E. & Neel B. G. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*. 2015. Vol. 160(1-2). P. 88-104.
29. Zhang Z. Y., Dodd G. T., & Tiganis T. Protein tyrosine phosphatases in hypothalamic insulin and leptin signaling. *Trends in pharmacological sciences*. 2015. Vol. 36(10). P. 661-674.

30. Hommel J. D., Trinko R., Sears R. M., Georgescu D., Liu Z. W., Gao X. B., ... & DiLeone R. J. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*. 2006. Vol. 51(6). P.801-810.
31. Tartaglia L. A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., ... & Muir C. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995. Vol. 83(7). P. 1263-1271.
32. Dos Santos Rocha A., de Cássia Ribeiro-Silva R., Nunes de Oliveira Costa G., Alexandrina Figueiredo C., Cunha Rodrigues L., Maria Alvim Matos S., ... & Lima Barreto M. Food Consumption as a Modifier of the Association between LEPR Gene Variants and Excess Body Weight in Children and Adolescents: A Study of the SCAALA Cohort. *Nutrients*. 2018. Vol. 10(8). P. 1117.
33. Clement K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto, D., & Basdevant, A. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998. Vol. 392(6674). P. 398.
34. Ghali Z. H., Ahmed I. H., Gorshunskaya M. Y., Pochernyaev A. K., Atramentova L. A. Structure of Ukrainian population on SNP rs1137101 of leptin receptor gene LEPR. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: biology*. 2012. Vol. 15. 94-98.
35. Ahmed I. H., Ghali Z. H. SNP rs1137101 Leptin Receptor Gene LEPR as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)*. 2017. Vol. 38(2). P. 341-347.
36. Loos R. J., Lindgren C. M., Li S., Wheeler E., Zhao J. H., Prokopenko I. & Berndt S. I. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature genetics*. 2008. Vol. 40(6). P. 768.
37. Kühnen P., Handke D., Waterland R. A., Hennig B. J., Silver M., Fulford A. J. & Hinney A. Interindividual variation in DNA methylation at a putative POMC metastable epiallele is associated with obesity. *Cell metabolism*. 2016. Vol. 24(3). P. 502-509.
38. Ibars M., Ardid-Ruiz A., Suárez M., Muguera B., Bladé C., Aragonès G. Proanthocyanidins potentiate hypothalamic leptin/STAT3 signalling and Pomc gene expression in rats with diet-induced obesity. *International Journal of Obesity*. 2017. Vol. 41(1). P. 129.
39. Resende C. M. M., Durso D. F., Borges K. B. G., Pereira R. M., Rodrigues G. K. D., Rodrigues K. F., ... & Alvarez-Leite J. I. The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months. *Clinical Nutrition*. 2018. Vol. 37(4). P. 1286-1292.
40. Le Beyec-Le Bihan J., Poitou-Bernert C., Karsenty A., Pelloux V., Lacorte J. M., Tounian P. Dubern B. Variants in genes of the leptin/melanocortin pathway are involved in 3% of cases of early-onset severe obesity. In *21st European Congress of Endocrinology*. 2019. Vol. 63. BioScientifica.
41. Siljee J. E., Wang Y., Bernard A. A., Ersoy B. A., Zhang S., Marley A. & Vaisse C. Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. *Nature genetics*. 2018. Vol. 50(2). P. 180.
42. Wadden T. A., Bray G. A. (Eds.). *Handbook of obesity treatment*. Guilford Publications. 2018.
43. Olson K. Behavioral approaches to the treatment of obesity. *Rhode Island Medical Journal*. 2017. Vol. 100(3). P. 21.
44. Fitzpatrick S. L., Wischenka D., Appelhans B. M., Pbert L., Wang M., Wilson D. K., Pagoto S. L. An evidence-based guide for obesity treatment in primary care. *The American journal of medicine*. 2016. Vol. 129(1). P. 115-e1.
45. Chao A. M., Wadden T. A., Tronieri J. S., Pearl R. L., Alamuddin N., Bakizada Z. M., & Berkowitz R. I. Effects of addictive-like eating behaviors on weight loss with behavioral obesity treatment. *Journal of behavioral medicine*. 2019. Vol. 42(2). P. 246-255.
46. Paz-Filho G., Mastrorandi C. A., Licinio, J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism*. 2015. Vol. 64(1). P. 146-156.
47. Ottaway N., Mahbod P., Rivero B., Norman L. A., Gertler A., D'Alessio D. A., Perez-Tilve D. Diet-induced obese mice retain endogenous leptin action. *Cell metabolism*. 2015. Vol. 21(6). P. 877-882.
48. Quarta C., Sánchez-Garrido M. A., Tschöp M. H., Clemmensen C. Renaissance of leptin for obesity therapy. *Diabetologia*. 2016. Vol.59 (5). P. 920-927.
49. Szweczyk-Golec K., Woźniak A., Reiter R. J. Interrelationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *Journal of pineal research*. 2015. Vol. 59(3). P. 277-291.
50. Wabitsch M., Funcke J. B., Lennerz B., Kuhnle-Krahl U., Lahr G., Debatin K. M., ... & Fischer-Posovszky P. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372(1). P. 48-54.
51. Altirriba J., Poher A. L., Rohner-Jeanrenaud F. Chronic oxytocin administration as a treatment against impaired leptin signaling or leptin resistance in obesity. *Frontiers in endocrinology*. 2015. Vol. 6. P. 119.

References

1. Yang, L., Colditz, G. A. (2015). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 2007-2012. *JAMA internal medicine*, 175(8), 1412-1413.
2. Skinner, A. C., Ravanbakht, S. N., Skelton, J. A., Perrin, E. M., Armstrong, S. C. (2018). Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2016. *Pediatrics*, 141(3), e20173459.
3. Alamuddin, N., Bakizada, Z., Wadden, T. A. (2016). Management of obesity. *Journal of Clinical Oncology*, 34(35), 4295-4305.
4. Vilchis-Gil, J., Galván-Portillo, M., Klünder-Klünder, M., Cruz, M., Flores-Huerta, S. (2015). Food habits, physical activities and sedentary lifestyles of eutrophic and obese school children: a case-control study. *BMC public health*, 15(1), 124.
5. Popovic-Lipovac, A., & Strasser, B. (2015). A review on changes in food habits among immigrant women and implications for health. *Journal of immigrant and minority health*, 17(2), 582-590.
6. Hemmingsson, E. (2018). Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Current obesity reports*, 7(2), 204-209.
7. Isachenkova, O. G. A. (2015). Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases. *Obesity and metabolism*, 12(4), 14-17.

8. Nguyen, J. (2018). Childhood Obesity: United States. <https://digitalcommons.augustana.edu/pubh100/issues/4>
9. Lam, U. (2018). How To Prevent Childhood Obesity. https://dune.une.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1026&context=an_studedres
10. Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 1.
11. Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., & Serlie, M. J. (2019). The pathogenesis of obesity. *Metabolism*, 92, 26-36.
12. Samaras, K., Tevaearai Stahel, H., Goldman, M., le Coutre, J., & Holly, J. M. (2019). With Obesity Becoming the New Normal, What Should We Do? *Frontiers in endocrinology*, 10, 250.
13. American Diabetes Association. (2019). Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), 81-89.
14. Ferguson, L. D., Sattar, N. (2019). Impact of Obesity on Cardiovascular Disease. *Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*, 273-293.
15. Li, L., Chen, K., Wang, A. P., Gao, J. Q., Zhao, K., Wang, H. B., & Yang, L. L. (2019). Cardiovascular disease outcomes in metabolically healthy obesity in communities of Beijing cohort study. *International journal of clinical practice*, 73(3), e13279. doi: 10.1111/ijcp.13279.
16. Snider, A. P., Wood, J. R. (2019). Obesity Induces Ovarian Inflammation and Reduces Oocyte Quality. *Reproduction*, 1(aop). doi: 10.1530/REP-18-0583.
17. van der Valk, E. S., van den Akker, E. L., Savas, M., Kleinendorst, L., Visser, J. A., Van Haelst, M. M., ... & van Rossum, E. F. (2019). A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obesity Reviews*, 20(6), 795-804.
18. Leeners, B., Geary, N., Tobler, P. N., & Asarian, L. (2017). Ovarian hormones and obesity. *Human reproduction update*, 23(3), 300-321.
19. Hendricks, A. E., Bochukova, E. G., Marenne, G., Keogh, J. M., Atanassova, N., Bounds, R., & Muddiman, D. (2017). Rare variant analysis of human and rodent obesity genes in individuals with severe childhood obesity. *Scientific reports*, 7(1), 4394.
20. Sáinz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M. J., & Martínez, J. A. (2015). Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*, 64(1), 35-46.
21. Hosoi, T., Kohda, T., Matsuzaki, S., Ishiguchi, M., Kuwamura, A., Akita, T., & Ozawa, K. (2016). Key role of heat shock protein 90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation. *British journal of pharmacology*, 173(15), 2434-2445.
22. Park, H. K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, 64(1), 24-34.
23. Wrann, C. D., Eguchi, J., Bozec, A., Xu, Z., Mikkelsen, T., Gimble, J. & Rosen, E. D. (2012). FOSL2 promotes leptin gene expression in human and mouse adipocytes. *The Journal of clinical investigation*, 122(3).
24. Mora-Muñoz, L., Guerrero-Naranjo, A., Rodríguez-Jimenez, E. A., Mastronardi, C. A., & Velez-van-Meerbeke, A. (2018). Leptin: role over central nervous system in epilepsy. *BMC neuroscience*, 19(1), 1-9.
25. Ahima, R. S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E., & Flier, J. S. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382(6588), 250.
26. Abella, V., Scotece, M., Conde, J., Pino, J., Gonzalez-Gay, M. A., Gomez-Reino, J. J. & Gualillo, O. (2017). Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(2), 100.
27. You, Z. B., Wang, B., Gardner, E. L., & Wise, R. A. (2019). Cocaine and cocaine expectancy increase growth hormone, ghrelin, GLP-1, IGF-1, adiponectin, and corticosterone while decreasing leptin, insulin, GIP, and prolactin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 176, 53-56.
28. Dodd, G. T., Decherf, S., Loh, K., Simonds, S. E., Wiede, F., Balland, E., & Neel, B. G. (2015). Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*, 160(1-2), 88-104.
29. Zhang, Z. Y., Dodd, G. T., & Tiganis, T. (2015). Protein tyrosine phosphatases in hypothalamic insulin and leptin signaling. *Trends in pharmacological sciences*, 36(10), 661-674.
30. Hommel, J. D., Trinko, R., Sears, R. M., Georgescu, D., Liu, Z. W., Gao, X. B., ... & DiLeone, R. J. (2006). Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, 51(6), 801-810.
31. Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R. & Muir, C. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83(7), 1263-1271.
32. dos Santos Rocha, A., de Cássia Ribeiro-Silva, R., Nunes de Oliveira Costa, G., Alexandrina Figueiredo, C., Cunha Rodrigues, L., Maria Alvim Matos, S., ... & Lima Barreto, M. (2018). Food Consumption as a Modifier of the Association between LEPR Gene Variants and Excess Body Weight in Children and Adolescents: A Study of the SCAALA Cohort. *Nutrients*, 10(8), 1117.
33. Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., & Basdevant, A. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392(6674), 398.
34. Ghali, Z. H., Ahmed, I. H., Gorshunskaya, M. Y., Pochernyaev, A. K., Atramentova, L. A. (2012). Structure of Ukrainian population on SNP rs1137101 of leptin receptor gene LEPR. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: biology*, 15, 94-98.
35. Ahmed, I. H., Ghali, Z. H. (2017). SNP rs1137101 Leptin Receptor Gene LEPR as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)*, 38(2), 341-347.
36. Loos, R. J., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I. & Berndt, S. I. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature genetics*, 40(6), 768.
37. Kühnen, P., Handke, D., Waterland, R. A., Hennig, B. J., Silver, M., Fulford, A. J. & Hinney, A. (2016). Interindividual variation in DNA methylation at a putative

- POMC metastable epiallele is associated with obesity. *Cell metabolism*, 24(3), 502-509.
- potentiate hypothalamic leptin/STAT3 signalling and Pomc gene expression in rats with diet-induced obesity. *International Journal of Obesity*, 41(1), 129.
39. Resende, C. M. M., Durso, D. F., Borges, K. B. G., Pereira, R. M., Rodrigues, G. K. D., Rodrigues, K. F., ... & Alvarez-Leite, J. I. (2018). The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months. *Clinical Nutrition*, 37(4), 1286-1292.
40. Le Beyec-Le Bihan, J., Poitou-Bernert, C., Karsenty, A., Pelloux, V., Lacorte, J. M., Tounian, P. & Dubern, B. (2019, May). Variants in genes of the leptin/melanocortin pathway are involved in 3% of cases of early-onset severe obesity. In *21st European Congress of Endocrinology, BioScientifica*, 63.
41. Siljee, J. E., Wang, Y., Bernard, A. A., Ersoy, B. A., Zhang, S., Marley, A. & Vaisse, C. (2018). Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. *Nature genetics*, 50(2), 180.
42. Wadden, T. A., & Bray, G. A. (Eds.). (2018). *Handbook of obesity treatment*. Guilford Publications, 716.
43. Olson, K. (2017). Behavioral approaches to the treatment of obesity. *Rhode Island Medical Journal*, 100(3), 21.
44. Fitzpatrick, S. L., Wischenka, D., Appelhans, B. M., Pbert, L., Wang, M., Wilson, D. K., & Pagoto, S. L. (2016). An evidence-based guide for obesity treatment in primary care. *The American journal of medicine*, 129(1), 115-e1.
38. Ibars, M., Ardid-Ruiz, A., Suárez, M., Muguerza, B., Bladé, C., & Aragonès, G. (2017). Proanthocyanidins
45. Chao, A. M., Wadden, T. A., Tronieri, J. S., Pearl, R. L., Alamuddin, N., Bakizada, Z. M., & Berkowitz, R. I. (2019). Effects of addictive-like eating behaviors on weight loss with behavioral obesity treatment. *Journal of behavioral medicine*, 42(2), 246-255.
46. Paz-Filho, G., Mastronardi, C. A., & Licinio, J. (2015). Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism*, 64(1), 146-156.
47. Ottaway, N., Mahbod, P., Rivero, B., Norman, L. A., Gertler, A., D'Alessio, D. A., & Perez-Tilve, D. (2015). Diet-induced obese mice retain endogenous leptin action. *Cell metabolism*, 21(6), 877-882.
48. Quarta, C., Sánchez-Garrido, M. A., Tschöp, M. H., & Clemmensen, C. (2016). Renaissance of leptin for obesity therapy. *Diabetologia*, 59(5), 920-927.
49. Szewczyk-Golec, K., Woźniak, A., & Reiter, R. J. (2015). Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *Journal of pineal research*, 59(3), 277-291.
50. Wabitsch, M., Funcke, J. B., Lennerz, B., Kuhnle-Krahl, U., Lahr, G., Debatin, K. M. & Fischer-Posovszky, P. (2015). Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 48-54.
51. Altirriba, J., Poher, A. L., Rohner-Jeanrenaud, F. (2015). Chronic oxytocin administration as a treatment against impaired leptin signaling or leptin resistance in obesity. *Frontiers in endocrinology*, 6, 119.

GENETIC FEATURES OF HORMONAL REGULATION OF ENERGY METABOLISM (LITERATURE REVIEW)

Taisiia Sazonova, Olena Khrystenko, Olena Fedota

Mail for correspondence: sazonoataya@gmail.com

Summary: Many chronic diseases are associated with impaired human energy metabolism and its hormonal regulation. According to the WHO, there are more than 300 million people with obesity in the world, 24.1% of the population are suffering from obesity in Ukraine. Being overweight is one of the main factors in the development of type 2 diabetes, cardiovascular and oncological diseases, pathology of the musculoskeletal and digestive systems, as well as reproductive dysfunction. Obesity is a multifactorial disease. According to the results presented in the literature, the accumulation of fat in the subcutaneous and visceral region will lead to a change in the expression of genes encoding proteins that regulate energy metabolism. Leptin belongs to the group of adipocyte hormones of subcutaneous fat. The expression of leptin is regulated by several hormones, including insulin and glucocorticoids, and starvation also leads to a decrease of leptin concentration in plasma. Leptin reduces hunger, activates the use of fats in energy metabolism and inhibits the excessive accumulation of fat reserves. Leptin resistance may occur due to the presence of a mutation or polymorphic variation in its receptor gene. One of the most studied and clinically significant polymorphic variants of the leptin receptor gene (LEPR) is the replacement of glutamine amino acid with arginine at 223 positions (Q223R), which leads to a decrease in the sensitivity of receptors to leptin. Mutations in POMC lead to obesity, which is accompanied by atrophy of the adrenal cortex and multiple disorders. Mutations in MC4R lead to obesity in patients but ensure normal sexual development and adequate functioning of the endocrine glands. Now scientists on the whole world are actively developing methods to fight obesity, based on stimulating the functioning of cascades of leptin-dependent signaling

Key words: obesity, leptin, LEPR, POMC, MC4R, mutations

Information about author

Taisiia Sazonova, student of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University, Freedom Square, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022
sazonovataya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5084-5085>

Khrystenko Olena, endocrinologist, Kharkov city polyclinic №8 Pobedy avenue, 53, Kharkiv, Ukraine, 61000
alenakhristenko28@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5640-8193>

Olena Fedota, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of V.N. Karazin Kharkiv National University, Freedom Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022
amsfedota@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9659-383X>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сазонова Т. М., Христенко Е. В., Федота А. М.

Почта для переписки: sazonovataya@gmail.com

Резюме: *Нарушение энергетического обмена человека и его гормональной регуляции ассоциируется со многими хроническими заболеваниями. По данным ВОЗ, в мире насчитывается уже более 300 млн человек с ожирением, в Украине ожирением страдают 24,1% населения. Избыточный вес является одним из главных факторов развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, патологии опорно-двигательной и пищеварительной системы, а также репродуктивной дисфункции. Ожирение - мультифакториальное заболевание. Согласно результатам, представленным в литературе, накопление жира в подкожной и висцеральной области сопровождается изменением экспрессии генов, кодирующих белки, регулирующие энергетический обмен. Лептин относится к группе гормонов адипоцитов подкожной жировой клетчатки. Экспрессия лептина регулируется несколькими гормонами, включая инсулин и глюкокортикоиды, также голодание приводит к снижению концентрации лептина в плазме. Лептин приводит к снижению чувства голода, активизирует использование жиров в энергетическом обмене и тормозит чрезмерное накопление жировых запасов. Резистентность к лептину может быть обусловлена наличием мутации или полиморфных вариантов в гене его рецептора. Одним из наиболее изученных и клинически значимых полиморфных вариантов гена рецептора лептина (LEPR) является замена глутаминовой аминокислоты на аргинин в положении 223 (Q223R), что приводит к снижению чувствительности рецепторов к лептину. Мутации в гене проопиомеланокортина (POMC) приводят к ожирению, которое сопровождается атрофией коры надпочечников и множественными нарушениями физиологических функций. Мутации в гене рецептора меланокортина (MC4R) приводят к ожирению пациентов, но обеспечивают нормальное половое развитие и адекватное функционирование эндокринных желез. Сейчас в мире активно разрабатываются методы борьбы с ожирением, которые основаны на стимуляции функционирования каскадов лептин-зависимой сигнализации.*

Ключевые слова ожирение, лептин, LEPR, POMC, MC4R, мутации

Информация об авторах

Сазонова Таисия Михайловна, студентка медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 4, Харьков, 61022
sazonovataya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5084-5085>

Христенко Елена Викторовна, врач-эндокринолог КНП «Городская поликлиника № 8» Харьковского городского совета, проспект Победы, 53, Харьков, 61000
alenakhristenko28@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5640-8193>

Федота Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, 61022
amsfedota@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9659-383X>

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.