

Роль лептину та поліморфізмів гена його рецептора в розвитку ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних порушень у дітей та підлітків (огляд літератури та власні дані)



О.В. Большова¹, Т.М. Маліновська¹,
Д.А. Кваченюк¹, М.О. Ризничук²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Мета — на основі літературних і власних даних визначити роль лептину та поліморфізмів гена його рецептора (*LEPR*) у розвитку ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних порушень у дітей та підлітків.

Проведено пошук літератури з використанням ключових слів «лептин», «поліморфізми гена *LEPR*», «ожиріння», «інсулінорезистентність», «цукровий діабет 2 типу», «дисфункція гіпоталамуса», «діти та підлітки» в пошукових системах PubMed, Scopus і Google Scholar. Для аналізу відібрано 80 літературних джерел. Проведено генотипування в 36 дітей української популяції з ожирінням та дисфункцією гіпоталамуса. Середній вік — (14,53 ± 2,24) року. Поліморфізми гена *LEPR* Q223R (rs1137101) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх за допомогою електрофорезу в агарозному гелі.

Доведено тонічну дію лептину як аферентного сигналу від жирової тканини до мозку та його важливу роль у регуляції маси тіла через механізм негативного зв'язку між жировою тканиною та гіпоталамусом. Розподіл гена *LEPR* у тканинах організму сприяє його плейотропним ефектам. Більшість досліджень продемонстрували зв'язок між поліморфізмом гена *LEPR* і ризиком надлишкової маси тіла, ожиріння, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу в різних популяціях. У дітей із ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса частка гетерозиготного генотипу А/Г була в 1,6 рази більшою, ніж у контрольній групі (відношення шансів (ВШ) — 2,89, 95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,32–6,31; p = 0,008), тоді як гомозиготний генотип А/А траплявся рідше (ВШ — 0,15; p = 0,003). Аallel G частіше виявляли в основній групі (pG = 0,5694), але асоціація не була статистично значущою (ВШ — 1,21; p = 0,57). Розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга.

Висновки. Із генетичних чинників у регуляції енергетичного гомеостазу провідну роль відіграють гени, що кодують лептин, зокрема поліморфізми гена *LEPR*. Варіанти гена *LEPR* можуть бути ключовими чинниками в розвитку низки патологічних станів, таких як ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних порушень. У контексті гіпоталамічного ожиріння отримані нами дані свідчать про асоціацію генотипу А/Г поліморфізму *LEPR* Q223R із підвищеним ризиком ожиріння, тоді як гомозигота А/А має захисний ефект. Аallel G може бути потенційним генетичним маркером схильності до порушення енергетичного гомеостазу при гіпоталамічній дисфункції.

Ключові слова: лептин, поліморфізми гена *LEPR*, ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, дисфункція гіпоталамуса, діти та підлітки.

За даними міжнародного дослідження, у 2022 р. понад 360 млн дітей і підлітків віком 5–19 років мали надлишкову масу тіла (МТ), а 160 млн з них — ожиріння, у 2024 р. 35 млн дітей віком до 5 років мали надлишкову МТ [22]. Понад 7 % дітей мали ожиріння у 2016 р. порівняно з < 1 % у 1975 р. [51]. Дитяче та підліткове ожиріння є актуальною проблемою в багатьох країнах через високий ризик виникнення серйозних короткострокових і віддалених медичних та соціальних наслідків. Діти з ожирінням мають ризик розвитку дисліпідемії, інсулінорезистентності (ІР), гіпертензії, цукрового діабету 2 типу (ЦД2), неалкогольної жирової хвороби печінки, обструктивного апное уві сні, психосоціальних порушень, погіршення якості життя й скорочення його тривалості [34].

Важливу роль у розвитку ожиріння, поряд із впливом чинників довкілля, відіграють генетичні детермінанти [37]. Більшість метаболічних порушень зумовлені генетичними чинниками — 80 % варіацій індексу маси тіла (ІМТ), 50 % ризику ЦД2 і 10–30 % ризику метаболічного синдрому пояснюються генетичними варіаціями, зокрема однонуклеотидними поліморфізмами (SNP), які можуть визначати схильність людини до певних метаболічних захворювань [48]. Тому вивчення механізмів, за допомогою яких гормони та нейромедіатори впливають на енергетичний баланс, є предметом інтенсивних досліджень особливо в молодому віці.

Лептин секретується жировою тканиною та регулює енергетичний гомеостаз, нейроендокринну функцію, метаболізм, імунну функцію та інші системи через вплив на центральну нервову систему (ЦНС) і периферичні тканини [61]. Лептин реалізує біологічну дію шляхом зв'язування зі специфічними лептиновими рецепторами (*LEP*, *LEPR*). Поліморфізми в генах, що кодують лептин і його рецептори, мають зв'язок із маркерами ожиріння та метаболічними порушеннями. Змінена експресія лептину та його рецептора призводить до резистентності до лептину, яка відіграє провідну роль в ускладненнях, пов'язаних з ожирінням [27, 32]. Варіанти гена *LEPR* можуть бути ключовими чинниками в розвитку низки патологічних станів. Із генетичних чинників гени, що кодують лептин і його рецептор, відіграють провідну роль у регуляції енергетичного гомеостазу. Однонуклеотидні поліморфізми у генах *LEP* та *LEPR*, що регулюють МТ й енергетичний гомеостаз, можуть впливати на схильність до ожиріння. Становить інтерес вивчення зв'язку SNP у гені *LEPR* із підвищеним ризиком розвитку ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних порушень.

Ожиріння — це хронічне метаболічне захворювання, що характеризується надмірним накопиченням жирової тканини. Зазвичай асоціюється з гіперінсулінемією, ІР, дисліпідемією, порушеною толерантністю до глюкози, часто пов'язане із серцево-судинними захворюваннями, ЦД2, гіпотиреозом,

остеоартритом, астмою, гастроєзофагеальним рефлюксом і деякими видами раку [21]. Ожиріння розглядають як важливий чинник ризику зменшення тривалості життя [46].

Запаси жиру в організмі контролюються комплексом гормонів і відповідних генів (орексигенних, антиорексигенних), до якого входять гормони лептин та грелін — два ключових гормони, які значною мірою впливають на енергетичний баланс і відіграють протилежні ролі в регуляції апетиту й МТ [10]. Лептин є медіатором довгострокової регуляції енергетичного балансу, пригнічуючи споживання їжі, що спричиняє втрату МТ. Грелін відіграє провідну роль у короткостроковій регуляції апетиту та довгостроковій регуляції МТ [12]. Доведено наявність оберненої залежності між лептином і греліном [63].

Установлено, що лептин регулює споживання їжі, МТ, репродуктивну функцію, а також відіграє певну роль у рості плода, прозапальних імунних реакціях, ангиогенезі та ліполізі. Основна роль лептину полягає в регулюванні МТ через механізм зворотного зв'язку між жировою тканиною та центром насичення в гіпоталамусі [43]. Відсутність лептину призводить до неконтрольованого споживання їжі та зрештою — до ожиріння.

Лептин — це анорексигенний гормон, пептид із 167 амінокислотних залишків, кодований геном ожиріння (*ob*) [11, 78], експресується переважно в білій жировій тканині, пригнічує споживання їжі, одночасно збільшуючи витрати енергії [3]. Лептин також міститься в інших тканинах (плацента, молочна залоза, яєчники, скелетні м'язи, шлунок, гіпофіз і лімфоїдна тканина) [40]. Оскільки лептин є продуктом гена *ob*, концентрація лептину безпосередньо залежить від його транскрипції, що корелює з розміром адипоцитів і вмістом ліпідів.

Розподіл *LEPR* у тканинах організму сприяє плейотропним ефектам лептину, відіграючи провідну роль у регуляції МТ через механізм негативного зв'язку між жировою тканиною та гіпоталамусом. *LEPR* існує в кількох варіантах альтернативного сплайсингу, позначених як *LEPR-a*, *LEPR-b*, *LEPR-c*, *LEPR-d*, *LEPR-e* та *LEPR-f* [49, 67]. Виділяють три типи ізоформ *LEPR*: короткі, довгі та секреторні [17].

Установлено, що довга b-ізоформа *LEPR* (*LEPR-b*) в ядрах вентромедіального гіпоталамуса, аркуатному ядрі (ARC), ядрах латерального та дорзомедіального гіпоталамуса відіграє критичну роль у регуляції енергетичного балансу й МТ [15]. Прикладами орексигенних нейропептидів є нейропептид Y (NPY) та білок, пов'язаний із агуті (AgRP). Натомість α -меланоцитстимулювальний гормон (α -MSH), який є продуктом процесингу проопіомеланокортину (ПОМС), чинить анорексигенну дію [33].

Після синтезу в білій жировій тканині та секреції з адипоцитів лептин зв'язується з рецептором довгої ізоформи *LEPR-b*, змінює продукцію нейро-

пептидів, що беруть участь в енергетичному балансі, впливає на експресію різних генів, які кодують орексигенні та анорексигенні нейропептиди [52]. Транспорт лептину в гіпоталамус опосередковується таніцитами через активацію *LEPR* [4].

У ділянці ARC гіпоталамуса лептин взаємодіє зі складним нейронним ланцюгом для контролю споживання їжі, активуючи анорексигенні нейрони, що синтезують POMC та кокаїн- і амфетамін-регульований транскрипт (CART), та інгібуючи орексигенні нейрони, що синтезують AgRP і NPY. Під час голодування рівень лептину в крові швидко знижується, що стимулює експресію AgRP та NPY і пригнічує POMC та CART, що збільшує споживання їжі та зменшує витрати енергії [28, 64]. Експериментально встановлено, що в латеральному гіпоталамусі лептин також знижує експресію орексигенних нейропептидів меланін-концентруючого гормону [6] та орексину [73]. Виявлено популяцію нейронів, що експресують *LEPR* у латеральному гіпоталамусі, але не експресують α -MSH або орексини. Ці нейрони іннервують вентральну тегментальну ділянку, пов'язуючи лептин із гедоністичним контролем харчування, опосередкованим мезолімбічною дофаміною системою [79]. Лептин також впливає на нейрони вентромедіального гіпоталамуса, які експресують транскрипційний фактор стероїдогенного фактора-1 (SF-1) [30]. Якщо реакція на лептин знижена в одній ділянці мозку, то вона може бути надмірно компенсована в іншій ділянці, що свідчить про скоординоване функціонування [20]. Провідну роль у регуляції енергетичного балансу відіграють нейрони, які продукують як NPY, так і AgRP, а також нейрони, які містять пептиди, похідні від POMC, частково тому, що вони можуть безпосередньо реагувати на лептин, грелін та інсулін [72].

На рівень лептину впливає кількість жиру в організмі. Доведено, що секреція лептину пропорційна загальній кількості жиру в організмі [54]. Установлено сильний позитивний зв'язок між рівнем лептину в плазмі та відсотком жиру в організмі [16]. В осіб із ожирінням рівень анорексигенного гормону лептину в крові підвищується, тоді як вміст орексигенного гормону греліну зменшується [55], за винятком пацієнтів із синдромом Прадера—Віллі [23].

Рівень лептину також регулюється іншими чинниками (інсулін, глюкокортикоїди, статеві стероїди, катехоламіни та цитокіни) [1].

Установлено, що вміст лептину змінюється залежно від стадії статевого дозрівання за J. Tanner незалежно від ожиріння [24]. Крім того, існує статевий диморфізм за рівнем лептину в крові — на стадіях IV та V за J. Tanner у жінок концентрація лептину вища, ніж у чоловіків [35], але не на ранніх стадіях статевого дозрівання [26]. Хоча до початку пубертату за рівнем лептину хлопчики та дівчатка не відрізняються, з початком статевого дозрівання рівні лептину зростають у дівчаток і знижуються у

хлопчиків [19], що, ймовірно, пов'язане з тим, що дівчатка набирають більше жирової маси, ніж хлопчики, тоді як хлопчики набирають більше безжирової маси, що є результатом взаємодії генотипу та статі, опосередкованої тестостероном. Гени, що впливають на варіації рівнів лептину, експресуються по-різному залежно від статі. Установлено різницю за відповіддю на експресію ознаки, пов'язаної з ожирінням, між хлопчиками та дівчатками [42]. Підшкірний жир виробляє більше лептину, ніж вісцеральний жир, що може частково сприяти вищому рівню лептину в жінок порівняно з чоловіками [45].

При ожирінні високий рівень лептину призводить до лептинорезистентності, яку може спричинити гіперактивація транспортера через високий рівень лептину [14]. Термін «лептинорезистентність» було запропоновано невдовзі після відкриття лептину в 1994 р. [77, 78]. Нездатність лептину виявляти анорексигенні ефекти в осіб з ожирінням, а отже, відсутність клінічного ефекту застосування лептину при ожирінні визначають як лептинорезистентність [27].

Доведено, що пацієнти з ожирінням перебувають у стані лептинорезистентності: у них спостерігається підвищена експресія лептину в жировій тканині та зростання рівня циркулюючого лептину, але високі концентрації лептину не зменшують надмірної маси тіла, що свідчить про нечутливість до його дії. Крім того, екзогенне введення лептину мало впливає на вміст жиру в організмі осіб з ожирінням [38]. Лептинорезистентність характеризується зниженим відчуттям насичення, надмірним споживанням поживних речовин і збільшенням загальної МТ. Часто це призводить до ожиріння, що знижує ефективність використання екзогенного лептину як терапевтичного засобу.

Можливими механізмами, що лежать в основі резистентності до лептину, є порушення сигналізації лептину в гіпоталамусі та інших нейронах ЦНС, порушення транспорту лептину крізь гематоенцефалічний бар'єр, нездатність лептину досягати клітин-мішеней, запалення гіпоталамуса, стрес ендоплазматичного ретикулу, автофагія [66], знижена експресія *LEPR* або порушення сигналізації *LEPR*. Вважають, що високий рівень лептину може бути відповідальним за активацію молекулярних механізмів, що лежать в основі лептинорезистентності, тому можливою стратегією є зниження рівня лептину в крові до фізіологічного рівня [27]. Ділянка ARC відіграє певну роль у розвитку резистентності до лептину при ожирінні [8].

Особи з уродженим дефіцитом лептину страждають на гіперфагію та ожиріння, а лікування лептином у цих осіб сприяє значному зниженню споживання енергії, МТ і жиру [70]. Більшість осіб із ожирінням нечутливі до ендогенної гіперлептинемії або лікування екзогенним лептином, що вказує на існування лептинорезистентності при пошире-

них формах ожиріння, спричинених переїданням і малорухливим способом життя [47, 70].

Однонуклеотидні поліморфізми в генах, що регулюють МТ й енергетичний гомеостаз (*LEP* та *LEPR*), можуть впливати на схильність до ожиріння. Досягнення сучасної генетики (Genome-wide association studies (GWAS)), отримані завдяки збільшенню розмірів вибірки й удосконаленню технології секвенування, дали змогу виявити численні генетичні варіанти схильності до ожиріння в різних популяціях [37]. Досліджували поліморфізми *LEPR* (rs10493380, rs1137100, rs1137101, rs12067936, rs1805096, rs2025805, rs3790419, rs3790433, rs6673324, rs8179183). Щодо зв'язку з ожирінням та/або пов'язаними з ним наслідками для здоров'я, або як можливі чинники ризику, варті уваги поліморфізми *LEPR* Q223R, *LEPR* K109R та K656N. Зокрема R. Tabassum і співавт. виявили вірогідний зв'язок між поширеними поліморфними варіантами rs2069845, rs1137100 та rs3801266 і розвитком ожиріння в дітей індійської популяції [65]. Аналіз частоти поєднання алелів rs2069845, rs1137100 та rs3801266 показав, що діти з 5–6 алелями ризику (тобто всі алелі у трьох генах) мали приблизно в чотири рази вищий ризик розвитку ожиріння, ніж діти з 0–1 алелем ризику. Результати дослідження D. Murugesan і співавт., отримані в індійській популяції, підтверджують гіпотезу про те, що поліморфізм Q223R rs1137100 пов'язаний з ожирінням. Припускають, що в представників контрольної групи з тим самим алелем ЦД2 може розвинути на пізніших етапах, а поліморфізм Q223R може бути потужним маркером ЦД2 [50]. В оглядовій статті С.М. Phillips і співавт. показано, що поліморфізм rs3790433 гена *LEPR* (гомозиготність за алелем G) пов'язаний із ризиком метаболічного синдрому й IP [56]. В єгипетській популяції частота поліморфізму rs1137101 гена *LEPR* була значно вищою в осіб з ожирінням порівняно з групою без ожиріння [2].

Наявність поліморфізму гена *LEPR* (rs1137101) в українській популяції вказує на підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому. Також встановлено невірогідний вплив поліморфізму гена *LEPR* (rs1137101) на рівень лептину, греліну, адипонектину та резистину в сироватці крові пацієнтів із діагнозом метаболічного синдрому [57].

Поєднання варіантів *LEPR* (наприклад, K665N та Q223R), а не окремих варіантів, може визначати схильність до втрати МТ у препубертатний період [18]. Дослідження, проведене Thi Tuyet Le та співавт., вказує на синергетичний ефект *LEP* rs7799039 і *LEPR* rs1137101 щодо схильності до ожиріння в дітей дошкільного віку та на можливість розглядати ці поліморфізми як потенційні генетичні маркери для прогнозування дитячого ожиріння у в'єтнамській популяції [68].

Інші дослідження не встановили зв'язку між Gln223Arg *LEPR* та ожирінням та/або надмірною МТ у дітей та/або підлітків [7, 31, 58].

Існує думка, що поліморфізми *LEPR* можуть не лише впливати на виникнення ожиріння та інших метаболічних патологічних станів, а й зумовлювати відповідь пацієнта на низькокалорійну дієту. M. Basic і співавт. показали, що носії алеля С поліморфізму T343C гена *LEPR* втрачають більше МТ у відповідь на низькокалорійну дієту порівняно з особами без зазначеного алеля. Крім того, гомозиготи Lys656 поліморфізму Lys656Asn мали значну втрату МТ, обводу талії, зниження ІМТ, систолічного артеріального тиску та рівня лептину у відповідь на дієтичне втручання порівняно з носіями Asn656 [5].

Переконливі докази генетичного зв'язку rs1137101 (R223Q) *LEPR* зі схильністю до ЦД2 у всіх генетичних моделях наведено в метааналізі Ming Ming Yang і співавт. [44]. Крім того, I. Rudkowska та співавт. вважають, що наявність поліморфізмів Q223R (rs1137101) і K109R гена *LEPR* підвищує ризик розвитку ЦД2, хоча вони не виявили жодного зв'язку цих варіантів із втратою МТ після трирічної програми дієти та фізичних навантажень [60].

Метареультати показали значущий зв'язок між поліморфізмом *LEPR* Pro1019Pro та ризиком розвитку ЦД2 [62]. Кілька досліджень типу «випадок – контроль» продемонстрували зв'язок між поліморфізмом гена *LEPR* і ризиком розвитку ЦД2, хоча результати отримано в різних популяціях. При дослідженнях розподілу генотипу ЦД2 у різних географічних регіонах (Малайзія, Китай, Кувейт, Іран, Монголія, Греція, Саудівська Аравія, Індія (Північна Індія – Пенджабі, Південна Індія – Тамілнаду)) виявлено зв'язок між поліморфізмом гена *LEPR* (rs1137101) і ризиком ЦД2 [59]. На думку Ying Liu та співавт. поліморфізм гена *LEPR* Gln223Arg може не впливати на сприйнятливність до ЦД2 [75].

Виявлена різниця за частотою алелів між особами з ЦД та особами без ЦД щодо ймовірності збільшення ІМТ > 10 %. Установлено, що алель G гена *LEP* Rrs1137101 пов'язаний зі збільшенням МТ/ожирінням [25].

Ген рецептора *LEP* пов'язують також з деякими іншими захворюваннями. Так, при вивченні зв'язку між поліморфізмом *LEPR* і схильністю до остеопорозу встановлено, що з остеопорозом у китайської народності мулао були пов'язані поліморфізми rs1137100, rs2767485 та rs465555 *LEPR* [74], тоді як Lys109Arg (rs1137100) *LEPR* був пов'язаний зі схильністю до склерополікістозу яєчників, а генотип AA розглядають як захисний чинник для склерополікістозу яєчників у китайських жінок [69]. Поліморфізм Gln223Arg гена *LEPR* може сприяти ризику розвитку синдрому обструктивного апное уві сні [80]. Високий рівень лептину через рецептор призводить до розвитку колоректального раку. Результати роботи свідчать про те, що особи з AG, гетерозиготні за варіантом *LEPR* c.326A>G, мають вищий ризик розвитку колоректального раку, тоді як гаплотип AG (c.326A/c.668G) має захисний ефект у мексиканського населення [53]. Існують

Таблиця 1

Розподіл генотипів Q223R (rs1137101) гена *LEPR* у здорових дітей та дітей із ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса

Q223R (rs1137101) <i>LEPR</i>	Гіпоталамічне ожиріння	Контроль*	ВШ (95 % ДІ)	p
A/A	3 (8,34)	54 (37,8)	0,15 (0,04–0,51)	0,003
A/G	25 (69,44)	63 (44,0)	2,89 (1,32–6,31)	0,008
G/G	8 (22,22)	26 (18,2)	1,29 (0,53–3,14)	0,580

Примітка. * Дані з [75]; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 2

Частота алелей А та G у дітей з ожирінням та дисфункцією гіпоталамуса

Група	Алеель	Абс. кількість	Частота	ВШ (95 % ДІ)	p
Пацієнти з дисфункцією гіпоталамуса	A	31	0,4306	0,51 (0,30–0,86)	0,01
	G	41	0,5694	1,97 (1,17–3,32)	0,01
Контрольна*	A	171	0,5979	–	–
	G	115	0,4021	–	–

Примітка. * Дані з [75].

дані, що *LEPR* є геном-кандидатом для прогнозування та лікування раку шлунка [76].

Оцінено вплив поліморфізму Q223R (rs1137101) гена *LEPR* на ризик розвитку ожиріння у 36 дітей і підлітків (середній вік – (14,53 ± 2,24) року) із дисфункцією гіпоталамуса. Контрольну групу утворили 143 здорові дитини із нормальним харчовим статусом без супутніх захворювань. Середній вік у контрольній групі становив (10,25 (1,0–18,0) року [41]. Генотипування поліморфізму *LEPR* Q223R (rs1137101) проводили методом ПЛР з аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

У групі хворих із ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса частка генотипу A/G була в 1,60 разу більшою, ніж у контрольній групі, частка генотипу A/A – у 4,53 разу меншою. Частка пацієнтів із генотипом G/G практично не відрізнялася від такої в контрольній групі (22 і 18 %) (табл. 1).

Наявність гетерозиготного генотипу A/G вірогідно підвищує ризик розвитку гіпоталамічного ожиріння (відношення шансів (ВШ) – 2,89, 95 % ДІ: 1,32–6,31; p = 0,008), за наявності патологічного гомозиготного генотипу G/G ризик розвитку цієї патології підвищується (ВШ – 1,29; 95 % ДІ: 0,53–3,14; p = 0,580), а наявність гомозиготного генотипу A/A відіграє протекторну роль (ВШ – 0,15; 95 % ДІ: 0,04–0,51; p = 0,003).

При аналізі алелей у пацієнтів із гіпоталамічним ожирінням встановлено, що носійство алеля G поліморфного локусу Q223R (rs1137101) гена *LEPR* асоціюється з ризиком цієї патології, але не вірогідно (ВШ – 1,21; 95 % ДІ: 0,62–2,36; p = 0,57).

У контрольній групі переважав алеель А (pA = 0,5979), у групі із дисфункцією гіпоталамуса – алеель G (pG = 0,5694) (табл. 2).

Співвідношення частот алелей у дітей із ожирінням та дисфункцією гіпоталамуса (pA = 0,4306; qG = 0,5694) суттєво не відрізнялося від співвідно-

шення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелей в українській популяції. Частота алелей у пацієнтів із дисфункцією гіпоталамуса практично не відрізнялася від такої у контрольній групі, а розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У когорті українських дітей із ожирінням та дисфункцією гіпоталамуса, як і в контрольній групі, переважали гетерозиготні носії A/G.

Отримані результати підтверджують багатофакторний характер формування ожиріння та участь у цьому процесі поліморфізмів гена *LEPR*. Встановлено, що деякі варіанти *LEPR*, зокрема rs1137101 (Gln223Arg) і K109R, можуть асоціюватися з показниками ІМТ, рівнем лептину, ІР і метаболічними порушеннями, але це залежить від віку, статі, етнічного походження та наявності клінічних симптомів в обстежених груп. Така непостійність асоціацій свідчить про полігенний вплив гена *LEPR* на фенотип ожиріння [9, 13].

При гіпоталамічних ураженнях, травмах або пухлинах основний механізм розвитку ожиріння пов'язаний із порушенням центральних сигнальних шляхів лептину, що зумовлює стійку гіперфагію та зменшення енергетичних витрат. У таких випадках варіації гена *LEPR* не є первинною причиною, але можуть змінювати індивідуальну чутливість до гормону, ступінь лептинорезистентності й виразність метаболічних порушень.

J.H. Kim і співавт. показали, що в осіб із гіпоталамічним ожирінням поліморфізми гена *LEPR* можуть впливати на фенотипічні відмінності між пацієнтами з однаковим ступенем структурного ураження ЦНС. Також вони довели, що в таких пацієнтів наявність варіантів *LEPR* може змінювати рівень циркулюючого лептину та ступінь чутливості до сигналів насичення [29]. Це вказує на потенційну роль гена *LEPR* як генетичного модифікатора, який впливає на виразність фенотипу без

визначення факту захворювання. Цю думку підтримують J. Wauman і співавт. [71], які відзначають складну будову рецепторного комплексу лептин і можливість варіабельної активації сигнальних шляхів унаслідок поліморфізмів, що змінюють афінність або ефективність зв'язування.

У контексті ожиріння при гіпоталамічній дисфункції отримані нами дані підтверджують асоціацію генотипу A/G поліморфізму гена *LEPR* Q223R із підвищеним ризиком ожиріння, тоді як гомозигота A/A має захисний ефект. Цей висновок частково узгоджується з результатами досліджень Н. Marcos-Pasero та співавт. [39], але суперечить деяким даним літератури [62], що вказує на слабку або відсутню асоціацію в загальній популяції та необхідність проведення подальших досліджень. На відміну від загальнопопуляційних вибірок у пацієнтів із гіпоталамічним ушкодженням вплив поліморфізму гена *LEPR* може реалізовуватися через механізми порушення центральної регуляції енергетичного балансу. Це свідчить про важливість урахування клінічного контексту при оцінці ролі генетичних варіантів у патогенезі ожиріння.

Отже, отримані результати підтверджують доцільність використання поліморфізму гена *LEPR* Q223R як молекулярного маркера ризику в комплексній оцінці дітей із гіпоталамічними порушеннями. Отримані нами дані вказують на можливу роль Q223R як «модифікатора ризику» в специфічному клінічному контексті, що потребує проведення досліджень.

Висновки

Енергетичний баланс значною мірою регулюється центральною нервовою системою. Лептин тоніч-

но діє як аферентний сигнал від жирової тканини до мозку, відіграючи провідну роль у регуляції маси тіла через механізм зворотного зв'язку між жировою тканиною та гіпоталамусом. Розподіл гена *LEPR* у тканинах організму сприяє плейотропним ефектам лептину.

Із генетичних чинників у регуляції енергетичного гомеостазу провідну роль відіграють гени, що кодуєть лептин, зокрема поліморфізми гена *LEPR*. Варіанти гена *LEPR* можуть бути ключовими чинниками в розвитку низки патологічних станів (ожиріння та пов'язані з ним метаболічні порушення).

Щодо зв'язку з ожирінням та/або пов'язаними з ним наслідками для здоров'я або як можливими чинниками ризику найбільшу увагу привертають поліморфізми гена *LEPR* Q223R(rs1137101), K109R і K656N. Більшість досліджень продемонстрували зв'язок між поліморфізмом гена *LEPR* і ризиком розвитку надлишкової маси тіла, ожиріння, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу в різних популяціях.

У дітей української популяції із гіпоталамічною дисфункцією та ожирінням виявлено значні відмінності за розподілом генотипів поліморфізму гена *LEPR* Q223R (rs1137101) порівняно з контрольною групою. Гетерозиготний генотип A/G траплявся вірогідно частіше (у 1,6 разу; $p = 0,008$) й асоціювався з підвищеним ризиком розвитку ожиріння (ВШ – 2,89; 95 % ДІ:1,32–6,31), тоді як гомозиготний генотип A/A мав протекторний ефект (ВШ – 0,15; $p = 0,003$). Наявність G-алеля може бути потенційним генетичним чинником схильності до формування гіпоталамічного ожиріння, особливо в носіїв гетерозиготного варіанта A/G.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування рукопису – О.В. Большова; клінічне обстеження пацієнтів, аналіз літератури, інтерпретація даних – Т.М. Маліновська, Д.А. Каченюк; статистичне опрацювання даних – М.О. Ризничук.

ЛІТЕРАТУРА

- Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiology & Behavior*. 2004;81(2):223-41. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.02.014.
- Ali EMM, Diab T, Elsaid A, et al. Fat mass and obesity-associated (FTO) and leptin receptor (LEPR) gene polymorphisms in Egyptian obese subjects *Arch Physiol Biochem*. 2021 Feb;127(1):28-36. doi: 10.1080/13813455.2019.1573841. Epub 2019 Feb 15.
- Asgari R, Caceres-Valdiviezo M, Wu S, et al. Regulation of energy balance by leptin as an adiposity signal and modulator of the reward system. *Mol Metab*. 2025 Jan;91:102078. doi: 10.1016/j.molmet.2024.102078. Epub 2024 Nov 29.
- Balland E, Dam J, Langlet F, et al. Hypothalamic tanycytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain. *Cell Metab*. 2014 Feb 4;19(2):293-301. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.015.
- Basic M, Butorac A, Jurcevic IL, et al. Obesity: genome and environment interactions. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2012;63(3):395-405. doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2244.
- Bayer L, Jacquemard C, Fellmann D, et al. Survival of rat MCH (melanin-concentrating hormone) neurons in hypothalamus slice culture: histological, pharmacological and molecular studies *Cell Tissue Res*. 1999 Jul;297(1):23-33. doi: 10.1007/s004410051330.
- Bender N, Allemann N, Marek D, et al. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study *PLoS One*. 2011;6(10):e26157. doi: 10.1371/journal.pone.0026157.
- Bian J, Bai XM, Zhao YL, et al. Lentiviral Vector-Mediated Knockdown of *Lrb* in the Arcuate Nucleus Promotes Diet-Induced Obesity in Rats. *J Mol Endocrinol*. 2013;51:27-35. doi: 10.1530/JME-12-0212.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
- Bouret SG. Organizational Actions of Metabolic Hormones *Front Neuroendocrinol*. 2013 Jan 25;34(1):18-26. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.01.001.
- Bray GA, York DA. Leptin and Clinical Medicine: A New Piece in the Puzzle of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):2771-6. doi: 10.1210/jcem.82.9.4224.
- Chen CY, Asakawa A, Fujimiya M, et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev*. 2009;61:430-481. doi: 10.1124/pr.109.001958.
- Coşkun S, Şimşek Ş, Camkurt MA, Çim A, Çelik SB. Association of

- polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder. *Gene*. 2016;588(2):109-14. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.004.
14. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B et al. Leptin Resistance in Obesity: An Epigenetic Landscape. *Life Sci*. 2015;140:57-63. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.003.
 15. Fei H, Okano HJ, Li C, et al. Anatomic Localization of Alternatively Spliced Leptin Receptors (Ob-R) in Mouse Brain and Other Tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:7001-5. doi: 10.1073/pnas.94.13.7001.
 16. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-770. doi: 10.1038/2737.
 17. Fruhbeck G. Intracellular Signalling Pathways Activated by Leptin. *Biochem J*. 2006 Jan 1;393(Pt 1):7-20. doi: 10.1042/BJ20051578.
 18. Gajewska J, Kuryłowicz A, Mierzejewska E, et al. Complementary Effects of Genetic Variations in LEPR on Body Composition and Soluble Leptin Receptor Concentration after 3-Month Lifestyle Intervention in Prepubertal Obese Children. *Nutrients*. 2016 May 27;8(6):328. doi: 10.3390/nu8060328.
 19. Galiniak S, Biesiadecki M, Podgórski R, et al. Serum leptin and its relation to body composition, puberty, and metabolism in severe obesity. *Endocr Connect*. 2025 Jul 16;14(7):e250194. doi: 10.1530/EC-25-0194. Print 2025 Jul 1.
 20. Gamber KM, Huo L, Ha S, et al. Over-Expression of Leptin Receptors in Hypothalamic POMC Neurons Increases Susceptibility to Diet-Induced Obesity. *PLoS One*. 2012;7:e30485. doi: 10.1371/journal.pone.0030485. Epub 2012 Jan 20.
 21. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar H, Reitsma B et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. Epub 2017 Jun 12.
 22. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10481):785-812. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00397-6. Epub 2025 Mar 3.
 23. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):174-8. doi: 10.1210/jc.2002-021052.
 24. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics*. 1996. Aug;98(2 Pt 1):201-3.
 25. Heald A, Qin R, Loureiro CM, et al. A study to investigate genetic factors associated with weight gain in people with diabetes: analysis of polymorphisms in four relevant genes Adipocyte. 2023 Dec;12(1):2236757. doi: 10.1080/21623945.2023.2236757.
 26. Horlick MB, Rosenbaum M, Nicolson M, et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2509-18. doi: 10.1210/jcem.85.7.6689.
 27. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019;11:2704. doi: 10.3390/nu11112704.
 28. Jing Chen, Meiting Cai, Cheng Zhan. Neuronal Regulation of Feeding and Energy Metabolism: A Focus on the Hypothalamus and Brainstem. *Neurosci Bull*. 2025 Apr;41(4):665-675. doi: 10.1007/s12264-024-01335-7. Epub 2024 Dec 20.
 29. Kim JH, Choi JH. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(4):161-7. doi: 10.6065/apem.2013.18.4.161. PMID: 24904871;PMCID: PMC4027083.
 30. Kim KW, Sohn JW, Kohno D, et al. Sf-1 in the ventral medial hypothalamic nucleus: A key regulator of homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;336(1-2):219-23. doi: 10.1016/j.mce.2010.11.019.
 31. Komsu-Ornek Z, Demirel F, Dursun A, et al. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2012 Jan-Feb;54(1):20-4.
 32. Landecho MF, Tuero C, Valenti V, et al. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2019 Nov 5;11(11):2664. doi: 10.3390/nu11112664.
 33. Lavoie O, Michael NJ, Caron A. New players in the leptin orchestra: PNOC/NPY neurons tune appetite and obesity. *Neuron*. 2025 Jun 18;113(12):1855-1857. doi: 10.1016/j.neuron.2025.05.026.
 34. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Childhood Obesity: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(1):2-26. doi: 10.2174/1573396318666220801093225.
 35. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4140-4147. doi: 10.1210/jcem.83.11.5291.
 36. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, Inouye M, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008 Jun;40(6):768-75. doi: 10.1038/ng.140. Epub 2008 May 4. PMID: 18454148; PMCID: PMC2669167.
 37. Loos RJ, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022 Feb;23(2):120-133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z. Epub 2021 Sep 23.
 38. Mantzoros CS, Flier JS. Editorial: Leptin as a therapeutic agent-trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4000-2. doi: 10.1210/jcem.85.11.7062.
 39. Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, Colmenarejo G, et al. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):560. doi: 10.3390/genes11050560. PMID: 32429577.
 40. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *International journal of obesity and related metabolic disorders: Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Nov;26(11):1407-33. doi: 10.1038/sj.ijo.0802142.
 41. Mărginean CO, Mărginean C, Voidăzan S, et al. Correlations Between Leptin Gene Polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and Anthropometrical and Biochemical Parameters in Children With Obesity: A Prospective Case-Control Study in a Romanian Population-The Nutrichild Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3115. doi: 10.1097/MD.00000000000003115. PMID: 27015185.
 42. Martin LJ, Mahaney MC, Almasy L, et al. Leptin's sexual dimorphism results from genotype by sex interactions mediated by testosterone. *Obes Res*. 2002 Jan;10(1):14-21. doi: 10.1038/oby.2002.3.
 43. Milosevic V, Vukmirovic F, Zindovic M, et al. Interplay between expression of leptin receptors and mucin histochemical aberrations in colorectal adenocarcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(2 Suppl):709-716.
 44. Ming Ming Yang, Jun Wang, Jiao Jie Fan, et al. Variations in the Obesity Gene «LEPR» Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5412084. doi: 10.1155/2016/5412084.
 45. Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*. 1997;46(3):342-7. doi: 10.2337/diab.46.3.342.
 46. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev*. 2013 Jun;34(3):377-412. doi: 10.1210/er.2012-1053. Epub 2013 Mar 8.
 47. Moon HS, Matarese G, Brennan AM, et al. Efficacy of metreleptin in obese patients with type 2 diabetes: Cellular and molecular pathways underlying leptin tolerance. *Diabetes*. 2011;60(6):1647-56. doi: 10.2337/db10-1791.
 48. MULTI consortium; Anagnostakis F, Ko S, Saadatinia M, et al. Multi-organ metabolome biological age implicates cardiometabolic conditions and mortality risk. *Nat Commun*. 2025 May 26;16(1):4871. doi: 10.1038/s41467-025-59964-z.
 49. Münzberg H, Heymsfield SB, Berthoud H-R, et al. History and future of leptin: Discovery, regulation and signaling. *Metabolism*. 2024 Dec;161:156026. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156026. Epub 2024 Sep 7.
 50. Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, et al. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet*. 2010 May;16(2):72-7. PMID: 21031055; PMCID: PMC2955955.
 51. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
 52. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.

53. Partida M, Gutiérrez M, Ayala ML, et al. LEPR polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with colorectal cancer. *Biomedica*. 2019 Mar 31;39(1):205-211. doi: 10.7705/biomedica.v39i1.4091.
54. Pena-Leon V, Perez-Lois R, Villalon M, et al. Novel mechanisms involved in leptin sensitization in obesity. *Biochem Pharmacol*. 2024 May;223:116129. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116129. Epub 2024 Mar 13.
55. Perakakis N, Mantzoros CS. Evidence from clinical studies of leptin: current and future clinical applications in humans. *Metabolism*. 2024 Dec;161:156053. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156053. Epub 2024 Oct 28.
56. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, et al. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *J Nutr*. 2010 Feb;140(2):238-44. doi: 10.3945/jn.109.115329. Epub 2009 Dec 2.
57. Prodan A, Dzubanovsky I, Kamyshnyi O, et al. GHRL, LEP, LEPR genes polymorphism and their association with the metabolic syndrome in the Ukrainian population. *Endocr Regul*. 2023 Dec 21;57(1):269-278. doi: 10.2478/enr-2023-0030.
58. Pyrzak B, Wisniewska A, Kucharska A, et al. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 4:201-4. doi: 10.1186/2047-783X-14-S4-201.
59. Ramakrishnan V, Alu Alphonsa T, Akram Husain RS, et al. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus - a meta-analysis. *Ann Med*. 2023;55(2):2302520. doi: 10.1080/07853890.2024.2302520.
60. Rudkowska I, Perusse L. Individualized weight management: what can be learned from nutrigenomics and nutrigenetics? *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;108: 347-82. doi: 10.1016/B978-0-12-398397-8.00014-9.
61. Seth MR, Biswas R, Ganguly S, et al. Leptin and obesity. *Physiol Int*. 2020 Dec 22;107(4):455-468. doi: 10.1556/2060.2020.00038.
62. Shu Su, Chunhua Zhang, Fan Zhang, et al. The association between leptin receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Nov;121:49-58. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.008. Epub 2016 Aug 26.
63. Skoracka K, Hryhorowicz S, Schulz P, et al. The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity. *Peptides*. 2025 Apr;186:171367. doi: 10.1016/j.peptides.2025.171367.
64. Solheim MH, Stroganov S, Chen W, et al. Hypothalamic PNO/C/ NPY neurons constitute mediators of leptin-controlled energy homeostasis. *Cell*. 2025 Jun 26;188(13):3550-3566.e22. doi: 10.1016/j.cell.2025.04.001. Epub 2025 Apr 23.
65. Tabassum R, Mahendran Y, Dwivedi OP, et al. Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children. *Diabetes*. 2012;61(3):626-31. doi: 10.2337/db11-1501.
66. Tan B, Hedbacker K, Kelly L, et al. A cellular and molecular basis of leptin resistance. *Cell Metab*. 2025 Mar 4;37(3):723-741.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2025.01.001.
67. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995 Dec 29;83(7):1263-71. doi: 10.1016/0092-8674(95)90151-5.
68. Thi Tuyet Le, Bui Quang Minh Pham, Thi Trung Thu Nguyen, et al. Association of LEPR rs7799039 and LEPR rs1137101 polymorphisms with obesity in Vietnamese preschool children. *Pediatr Neonatol*. 2025 Nov;66(6):522-526. doi: 10.1016/j.pedneo.2024.09.007. Epub 2025 Feb 19.
69. Tu X, Yu C, Gao M, et al. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women. *Per Med*. 2017 Jul;14(4):299-307. doi: 10.2217/pme-2017-0016. Epub 2017 Jun 15.
70. von Schnurbein J, Zorn S, Nunziata A, et al. Classification of Congenital Leptin Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Sep 16;109(10):2602-2616. doi: 10.1210/clinem/dgae149.
71. Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:30. doi: 10.3389/fendo.2017.00030. PMID: 28270795; PMCID: PMC5318964.
72. Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat Neurosci*. 2012 Oct;15(10):1350-5. doi: 10.1038/nn.3217. Epub 2012 Sep 25.
73. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*. 2003 Jun 5;38(5):701-13. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00331-3.
74. Ye G, Huang Y, Yin L, et al. Association between LEPR polymorphism and susceptibility of osteoporosis in Chinese Mulao people. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2022 Dec;50(1):10-16. doi: 10.1080/21691401.2021.2020279.
75. Ying Liu, Shu-Qin Chen, Zhao-Hai Jing, et al. Association of LEPR Gln223Arg polymorphism with T2DM: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Sep;109(3):e21-6. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.042. Epub 2015 May 30.
76. Yu H, Pan R, Qi Y, et al. LEPR hypomethylation is significantly associated with gastric cancer in males. *Exp Mol Pathol*. 2020 Oct;116:104493. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104493.
77. Zhang Y, Chua S. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol*. 2017 Dec 12;8(1):351-369. doi: 10.1002/cphy.c160041.
78. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425-32. doi: 10.1038/372425a0.
79. Zhao Y, Laule C, Rahmoun K. Central leptin pathways in metabolic homeostasis. *Clin Sci (Lond)*. 2025 Nov 17;139(22):1451-1468. doi: 10.1042/CS20257748.3. Asgari R, Caceres-Valdiviezo M, Wu S, et al. Regulation of energy balance by leptin as an adiposity signal and modulator of the reward system. *Mol Metab*. 2025 Jan;91:102078. <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.102078>. Epub 2024 Nov 29.

The role of leptin and its receptor gene polymorphisms in the development of obesity and related metabolic disorders in children and adolescents (literature review and original data)

O.V. Bolshova¹, T.M. Malinovska¹, D.A. Kvachenyuk¹, M.O. Ryznychuk²

¹ SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Objective — to determine the role of leptin and polymorphisms of its receptor gene (*LEPR*) in the development of obesity and related metabolic disorders in children and adolescents based on literature data and original findings

A comprehensive literature review was conducted using keyword searches in the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. Using the keywords «leptin», «*LEPR* gene polymorphisms», «obesity» «insulin resistance», «type 2 diabetes», «hypothalamic dysfunction», and «children and adolescents», 80 sources were selected for in-depth analysis. Genotyping was performed in 36 children from the Ukrainian population with obesity and hypothalamic dysfunction with a mean age of (14.53 ± 2.24) years. The *LEPR* Q223R polymorphism (rs1137101) was determined using polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction fragment length analysis using agarose gel electrophoresis.

The tonic regulatory effect of leptin as an afferent signal from adipose tissue to the brain and its significant role in the regulation of body weight through the mechanism of negative feedback between adipose tissue and the hypothalamus has been established. The widespread expression of the leptin receptor (*LEPR*) in body tissues contributes to the pleiotropic effects of leptin. Most studies have demonstrated an association between *LEPR* gene polymorphisms and the risk of

developing overweight, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus among different populations.

In obese children with hypothalamic dysfunction, the proportion of heterozygous genotype A/G was 1.6 times higher than in controls ($p = 0.008$; OR = 2.89; 95 % CI 1.32–6.31), while the homozygous genotype A/A was less common (OR = 0.15; $p = 0.003$). The G allele frequency was higher in the study group (0.5694) but the association was not statistically significant (OR = 1.21; $p = 0.57$). The distribution of genotypes corresponded to Hardy–Weinberg equilibrium.

Conclusions. Available evidence indicates that genes involved in leptin signaling play a central role in the genetic regulation of energy homeostasis, genes encoding leptin play a central role, particularly polymorphisms of the *LEPR* gene. Variants of the *LEPR* gene may be key factors in the development of a number of pathological conditions, such as obesity and related metabolic disorders. In the context of hypothalamic obesity, our data indicate an association between the A/G genotype of the *LEPR* Q223R polymorphism and an increased risk of obesity, while the A/A homozygote has a protective effect. The G allele may serve as a potential genetic marker of susceptibility to impaired energy homeostasis in hypothalamic dysfunction.

Keywords: leptin, *LEPR* gene polymorphisms, obesity; insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, hypothalamic dysfunction, children and adolescents.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Большова ОВ, Малиновська ТМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Роль лептину та поліморфізмів гена його рецептора в розвитку ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних порушень у дітей та підлітків (огляд літератури та власні дані). Український журнал дитячої ендокринології. 2026;1:4-12. doi: 10.30978/UJPE2026-1-4.
- Bolshova OV, Malinovska TM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. [The role of leptin and its receptor gene polymorphisms in the development of obesity and related metabolic disorders in children and adolescents (literature review and original data)]. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology. 2026;1:4-12. <http://doi.org/10.30978/UJPE2026-1-4>. Ukrainian.