

А. Е. БАРТОШ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛЕПТИНА В НОРМЕ И ПРИ ОЖИРЕНИИ: ВЛИЯНИЕ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

*Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук
Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь*

В статье представлены сведения о функциях лептина в организме. Рассматриваются физиологические эффекты лептина в норме и при ожирении. Проводится анализ современных данных о влиянии лептина на сигнальные пути в ядрах гипоталамуса и других отделах мозга. Приводятся сведения о роли лептина в реализации когнитивных функций в норме и при нейродегенеративных заболеваниях, связанных с ожирением.

Ключевые слова: лептин, лептинорезистентность, когнитивные функции, инсулинорезистентность, ожирение, гиппокамп.

Введение. В современном мире увеличивается доля людей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом. Ожирение представляет собой полиэтиологическое заболевание, которое часто приводит к различным осложнениям и сопутствующим заболеваниям. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество людей с избыточной массой тела и ожирением продолжает нарастать в течение последних 10 лет. По состоянию на 2022 год избыточную массу тела имели 2,5 миллиарда (43 %) взрослых в возрасте от 18 лет и старше; из них более 890 миллионов (16 %) страдали ожирением. Количество детей младше 5 лет с избыточной массой тела составляло примерно 37 миллионов. Среди детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет 390 миллионов (20 %) имели избыточную массу тела, из них 160 миллионов (8 %) страдали ожирением [1].

Целый ряд хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, артрит и некоторые виды рака могут являться последствиями ожирения [2]. Избыток жировой ткани повышает нагрузку на сердце и приводит к его анатомическим изменениям [3]. Одним из последствий ожирения является метаболический синдром, который обусловлен увеличением массы висцерального жира и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, т.е. инсулинорезистентностью (ИР). Это состояние формирует гиперинсулинемию, нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена, а также артериальную гипертензию [4]. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах белой жировой ткани, уменьшая образование свободных жирных кислот (СЖК), а ИР проявляется увеличением поступления СЖК в кровь. Избыток СЖК активизирует процессы глюконеогенеза, приводит к повышенному образованию липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов [4, 5].

Наряду с инсулинорезистентностью развивается и лептинорезистентность (ЛР), что приводит к нарушению передачи сигнала гормона, который в норме регулирует потребление пищи [6].

Лептин – это гормон, который секретируется адипоцитами соразмерно объему жировой ткани и осуществляет передачу сигнала об энергетическом статусе организма в мозг. Кратковременное повышение уровня лептина отмечается после приема пищи, а существенное нарастание его продукции обусловлено значительным приростом жировой массы и, соответственно стабильно повышенным уровнем триглицеридов в крови [7]. Секреция лептина, как и других гормонов, непостоянна: пик активности наблюдается около полудня, а минимальный уровень – около полуночи. Связано это с регулятором циркадных ритмов – мелатонином [8].

Структура молекулы лептина и его физиологические эффекты. Молекула лептина имеет молекулярную массу 16 кДа и состоит из 167 аминокислот, а по своей структуре напоминает цитокины класса I. Структурно относится к группе α -спиральных белков, в которую также входят гормон роста, пролактин, эритропоэтин, а также интерлейкины (IL) 2, 3, 4, 5, 10. Однако гомология первичной последовательности с другими цитокинами отсутствует [9, 10].

Расшифрован аминокислотный состав молекулы лептина и установлено, что фрагмент 22–56 является наиболее активным, значительно снижая потребление пищи, фрагмент 116–167 снижает аппетит в меньшей степени, а пептид 57–92 не оказывает влияния на аппетит [11].

Известно, что лептин вырабатывается преимущественно в белой жировой ткани [12, 13]. Небольшие количества лептина синтезируется также в бурой жировой ткани и в других органах и тканях, включая мозг, желудок, скелетные мышцы, молочные железы, плаценту и яичники [14].

В составе молекулы лептина разных животных присутствуют сходные аминокислотные последовательности. Человеческий лептин разделяет 84 % гомологии с мышинным и 83 % с крысиным лептином [9].

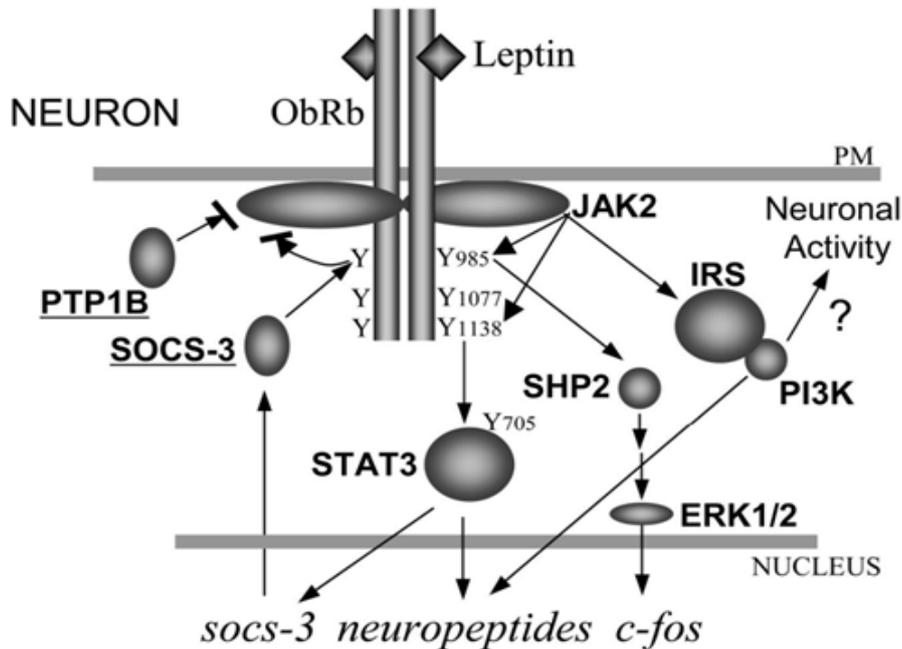
Лептин транспортируется в крови в свободном или связанном с белками плазмы состоянии. У людей с минимальным количеством жировой ткани большая часть лептина циркулирует в связанной с белками крови форме, тогда как у пациентов с ожирением основная часть лептина циркулирует в свободном виде. Общая концентрация лептина в плазме варьирует от 5 нг/мл при нормальной массе тела до 25–100 нг/мл при ожирении [12]. Гормон имеет короткий период полураспада – 25 мин. Основным местом метаболизма лептина являются почки, на долю которых приходится более 80 % всего клиренса из плазмы [15, 16].

Лептин действует системно во всем организме, влияя на метаболические процессы через свои специфические клеточные рецепторы. Рецептор лептина (LEPR) экспрессируется в центральной нервной системе, а также в большинстве периферических тканей, включая кроветворную и иммунную системы. По своей структуре относится к семейству цитокиновых рецепторов I класса. Рецептор лептина существует в нескольких изоформах, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга гена LEPR. Эти изоформы отличаются длиной внутриклеточного домена и, следовательно, сигнальными возможностями. Известные изоформы: LEPRa, b, c, d f и e. Из них LEPRb наиболее функционально значимая изоформа, она содержит полный внутриклеточный домен с мотивами, необходимыми для активации сигнальных путей (JAK-STAT, MAPK, PI3K). LEPRb основной медиатор эффектов лептина в гипоталамусе. LEPRa имеет укороченный внутриклеточный домен и участвует в транспорте лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). LEPRc, d и f так же имеют укороченные внутриклеточные домены. Предполагается, что они играют роль в связывании и депонировании лептина, а также участвуют в модуляции активности LEPRb. LEPRe является растворимой изоформой, не имеющей трансмембранного и внутриклеточного доменов [17–19]. Связываясь с циркулирующим лептином и действуя как буфер, изоформа LEPRe играет важную роль в регуляции уровня лептина в кровотоке [20, 21].

Эти структурные особенности лептина и его рецептора обеспечивают многогранное действие лептина, как гормона и адипоцитокина [22]. Выполняя функции гормона, лептин служит важным регулятором потребления пищи и участвует в регуляции обмена веществ. В качестве адипоцитокина лептин усиливает пролиферацию Th1-клеток и выработку провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α), подавляет активность регуляторных T-клеток [23].

Основные сигнальные пути лептина в нейронах гипоталамуса. Путь Jak/STAT является основным внутриклеточным сигнальным каскадом лептина, связанным с LEPRb (ObRb) (рисунок 1).

Однако LEPRb и, в меньшей степени, LRPRa (ObRa) могут также активировать альтернативные пути, такие как пути PI3K и MAPK [24–26].



JAK2 – янус-киназа-2, PTP1B – протеин-тирозинфосфатаза 1B, SOCS-3 – супрессор цитокиновой сигнализации 3, STAT3 – передатчик сигнала и активатор транскрипции 3, SHP2 – тирозиновая фосфатаза, IRS – субстрат инсулинового рецептора, PI3K – фосфатидил-инозитол-3-киназа, ERK1/2 – внеклеточные сигнальные киназы, c-fos – фактор транскрипции, Y – клеточные субстраты [24, 19]

Рисунок 1. Сигнальный каскад лептина

После связывания лептина с LEPRb происходит димеризация рецептора и активация JAK2, которая фосфорилирует тирозиновые остатки в цитоплазматическом домене рецептора. Фосфорилированный LEPRb рекрутирует STAT3. STAT3 фосфорилируется JAK2, димеризуется и перемещается в ядро, где регулирует экспрессию генов, повышая образование POMC (подавляет аппетит) и снижая выработку NPY/AgRP (стимулируют аппетит).

PI3K путь активируется через IRS, что приводит к фосфорилированию АКТ и модуляции активности нейронов.

LEPRb-опосредованная сигнализация регулируется активацией SOCS3 и PTP1B по принципу отрицательной обратной связи [27].

Регуляторные эффекты лептина в ядрах гипоталамуса. Гипоталамус является важнейшей областью мозга, которая получает информацию об энергетическом состоянии организма и трансформирует эти сигналы в реакции нейроэндокринной системы, направленные на регуляцию потребления пищи и энергетических затрат в организме.

Рецепторы лептина в структурах мозга были изучены с использованием молекулярных методов. С помощью анализа гибридизации *in situ* было продемонстрировано наличие мРНК LEPRb в различных структурах мозга, при этом с высокими концентрациями в ядрах гипоталамуса, таких как дугообразное ядро (ARC), паравентрикулярное ядро (PVN), дорсомедиальное гипоталамическое ядро (DMH), вентромедиальное гипоталамическое ядро (VMH) и латеральная гипоталамическая область (LH) [28].

Установлено, что инъекции лептина в дорсомедиальное гипоталамическое ядро у грызунов повышают температуру тела, частоту сердечных сокращений и артериальное давление [29, 30]. Аналогичные эффекты наблюдались также у тучных мышей, устойчивых к анорексигенным эффектам лептина [31]. Активация нейронов дорсомедиального гипоталамического ядра стимулирует термогенез в бурой жировой ткани, расход энергии и повышает температуру тела, при этом не оказывая влияния на потребление пищи. Эти эффекты впоследствии приводят к снижению массы тела [30].

Эффекты инфузии лептина в VMH указывают на то, что чувствительные к лептину нейроны в VMH могут увеличивать активность симпатических нервов, которые регулируют секрецию катехоламинов [29, 32]. На основе этих экспериментов было установлено, что VMH является важнейшей зоной воздействия лептина на симпатическую нервную систему [33].

Ряд работ был посвящен изучению роли нейронов VMH, экспрессирующих стероидогенный фактор 1 (SF1-нейроны), в регуляции термогенеза. Эти нейроны также экспрессируют рецепторы лептина. Мыши с пониженной экспрессией рецепторов лептина на SF1-нейронах демонстрируют склонность к ожирению без изменений в пищевом поведении, что позволяет предположить, что ожирение у этих мышей объясняется более низкими затратами энергии [34–37].

Установлено, что транскрипционный фактор forkhead protein (FOXO1) путем отрицательной обратной связи регулирует эффекты лептина в нейронах, синтезирующих Агути-родственный пептид (AgRP) [38]. Этот механизм так же оказывает действие на термогенные эффекты лептина в вентромедиальных гипоталамических нейронах SF-1. Более того, у мышей с нокаутом FOXO1 была повышена чувствительность к лептину и повышен расход энергии в условиях диеты с высоким содержанием жиров. Таким образом, блокада FOXO1 в VMH стимулирует термогенез, увеличивая расход энергии. Последнее приводит к появлению устойчивости к диет-индуцированному ожирению у мышей. При введении лептина мышам, у которых отсутствует FOXO1 в нейронах SF-1, они существенно снижают массу тела из-за повышенного расхода энергии [39]. В совокупности эти исследования показывают, что лептиновая сигнализация в зоне VMH защищает от развития диет-индуцированного ожирения.

Важную роль в регуляции энергетического обмена играет паравентрикулярное ядро (PVH) гипоталамуса. Нарушение функции PVH приводит к снижению расхода энергии [40]. Лептин в PVH активирует нейроны, ответственные за синтез окситоцина и тиреотропин-рилизинг-гормона, которые регулируют энергетический обмен в организме.

Дугообразное ядро гипоталамуса (ARC) наиболее тесно связано с эффектами лептина, затрагивающими энергетический обмен. Важным фактором является то, что ARC примыкает к срединному возвышению, которое не имеет гематоэнцефалического барьера.

В дугообразном ядре выделяются две ключевые субпопуляции нейронов, регулирующих энергетический баланс: нейроны, экспрессирующие проопиомеланокортин (POMC-нейроны), и нейроны, которые одновременно экспрессируют нейропептид Y (NPY) и агути-родственный пептид (NPY/AgRP-нейроны).

Известно, что лептин неоднозначно влияет на активность нейронов POMC и NPY/AgRP. Например, лептин увеличивает уровни мРНК POMC, одновременно снижая мРНК NPY/AgRP. Помимо регуляции транскрипции, лептин активирует нейроны POMC, одновременно инактивируя нейроны NPY/AgRP [41].

Следует отметить, что проопиомеланокортин предшественник нескольких важных биологически активных пептидов: α -, β -, γ -меланоцитстимулирующего гормона (MSH), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и β -эндорфина. Классическая активация нейронов POMC приводит к образованию и высвобождению α -меланоцитстимулирующего гормона (α -MSH), который связывается с нейронами, экспрессирующими рецепторы меланокортина 3 и 4 (MC3/4R). Это приводит к уменьшению потребления пищи и модулирует пути автономной нервной системы, контролирующие термогенез в жировой ткани и расход энергии [42]. Активность этих нейронов модулируется и многочисленными периферическими гормональными сигналами, включая инсулин, глюкокортикоиды и гормоны щитовидной железы [43]. AgRP-нейроны в свою очередь ингибируют POMC-нейроны, а также нисходящие пути меланокортина, что, увеличивает потребление пищи и снижает расход энергии.

Нейропептид Y является стимулятором голода, а AgRP-нейроны блокируют MC4R, являясь антагонистом α -MSH. Действуя на AgRP/NPY-нейроны лептин, подавляет их активность и таким образом снижает чувство голода.

В дополнение к нейропептидам нейроны POMC могут высвобождать аминокислотные трансмиттеры глутамат и γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) для быстрой передачи сигнала [44]. У грызунов имеются функционально различные подгруппы глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов POMC, небольшой процент из них одновременно выделяет оба нейротрансмиттера. Эти субпопуляции имеют четкую локализацию в ARC, получают отдельные гормональные и нейронные входы и отправляют исходящие сигналы в разные регионы мозга [45].

Известно, что ожирение нарушает нормальное функционирование нейронных сетей ARC, контролирующей энергетический баланс. Длительное применение диеты с высоким содержанием жиров вызывает у мышей фенотип ожирения, связанный со снижением активности POMC-нейронов и резистентностью к лептину. В свою очередь AgRP/NPY-нейроны находятся в состоянии повышенной активности, это приводит к сильному чувству голода [41].

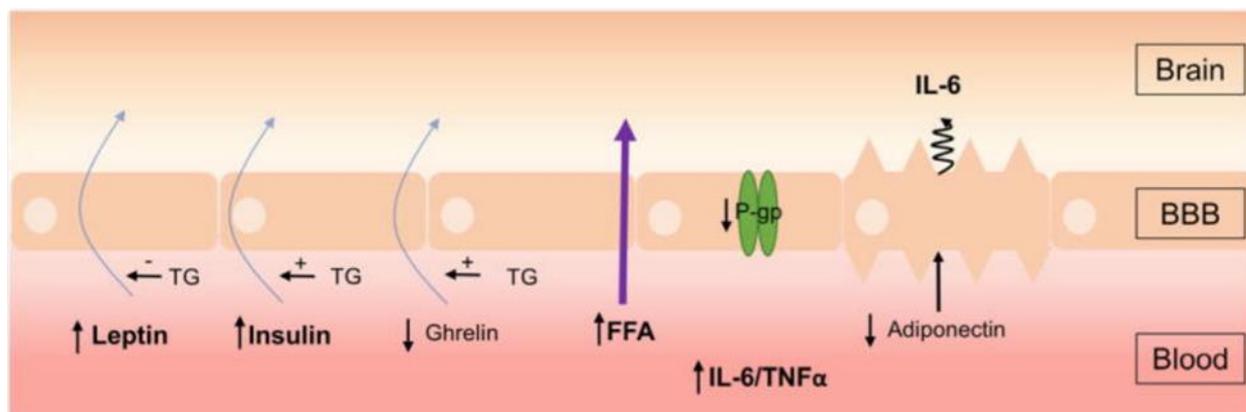
Сниженная активность нейронов POMC при ожирении объясняется многочисленными факторами, включая воспаление, образование активных форм кислорода, стресс эндоплазматического ретикула [46] и уменьшение аутофагии в нейронах гипоталамуса [47]. Ожирение также связано с пониженной активностью бурой жировой ткани и ослаблением метаболических реакций организма на лептин [31, 43, 48].

Когнитивные функции при ожирении. При ожирении когнитивные функции страдают из-за метаболических, воспалительных и сосудистых нарушений в ткани мозга. Развивается снижение барьерной функции ГЭБ, что способствует проникновению в мозг периферических провоспалительных цитокинов, которые инициируют хроническое нейровоспаление. Воспаление ускоряет апоптоз нервных клеток, особенно в гиппокампе и префронтальной коре [49].

Высококалорийная диета (ВКД) вызывает понижение экспрессии белков в ГЭБ, обеспечивающих его целостность и функциональность. В первую очередь, это белки плотных контактов (окклюдин, клаудины, ZO-1) и транспортные белки (P-гликопротеин и глюкозный транспортер GLUT1). Также снижается экспрессия белков адгезии (JAM-1) и нейропротективных факторов (SIRT1). Механизмами, обуславливающими подавление экспрессии вышеперечисленных белков, являются воспаление, окислительный стресс и гипергликемия. Как следствие развивается повышенная проницаемость ГЭБ для провоспалительных молекул, бактериальных токсинов и жирных кислот, а также накопление β -амилоида и повышение риска развития болезни Альцгеймера [50].

Для лептина проникновение через ГЭБ является ключевым этапом реализации его метаболических эффектов. В норме транспорт лептина является насыщаемым и регулируемым процессом. После связывания со своим рецептором на эндотелиальных клетках ГЭБ лептин подвергается трансцитозу и попадает в интерстициальную жидкость мозга, где может взаимодействовать с нейронами гипоталамуса [51].

При ожирении ГЭБ подвергается воздействию повышенных концентраций лептина, инсулина и свободных жирных кислот (рисунок 2), тогда как уровни грелина и адипонектина снижаются. Транспорт лептина, инсулина и грелина из крови в мозг снижается, а транспорт свободных жирных кислот увеличивается.



(FFA – свободные жирные кислоты, TNF α – фактор некроза опухоли α , IL-6 – интерлейкин 6, TG – триглицериды, BBB – ГЭБ, P-gp - P-гликопротеин) [52]

Рисунок 2. Транспорт веществ через гематоэнцефалический барьер при ожирении

Показано, что ожирение и хроническая ВКД связаны со снижением когнитивных функций как у людей, так и у животных [53, 54, 49]. Нейронные популяции в гиппокампе имеют особенно высокие метаболические потребности, что делает их уязвимыми для различных внешних (гипоксия, действие токсинов) и внутренних (воспаление, старение) факторов. Несколько исследований на крысах среднего возраста показали, что ВКД ухудшает зависимые от гиппокампа процессы памяти, которые включают обучение и ориентацию в пространстве [55, 56]. Потребление ВКД, вызывая нарушения целостности ГЭБ, влияет на когнитивные функции [57].

Мыши с мутациями в генах лептина (*ob/ob*) или его рецептора (*db/db*) демонстрируют нарушенную пластичность гиппокампа, включая измененную долговременную потенциацию или долговременную депрессию синаптической силы, что коррелирует с нарушениями в пространственном обучении и дефицитом памяти [58]. На мышях с моделью диет-индуцированного ожирения, было установлено, что нарушенная лептиновая сигнализация в гиппокампе ухудшает пространственное обучение и память, а также метаболизм глутамата [59, 60].

У животных с резистентностью к лептину наблюдаются поведенческие отклонения, связанные с нарушением функциональной активности гиппокампа [61, 62]. Например, грызуны с лептинорезистентностью демонстрируют дефекты пространственного обучения и памяти при выполнении задач в лабиринте Морриса, несмотря на нормальную двигательную активность [63].

Важно отметить, что нарушения лептиновой сигнализации и связанное с ними снижение когнитивных функций, наблюдаемые в моделях ожирения на мышях, согласуются с клиническими данными, полученными у людей с ожирением [64, 65].

Резистентность к лептину в гиппокампе и других областях мозга нарушает исполнительные функции, включая принятие решений, контроль и регуляцию внимания, которые жизненно важны для поддержания осознанного пищевого поведения [66, 67]. Эти нарушения становятся еще более выраженными при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера [68, 69].

Резистентность к лептину при ожирении и нарушения его сигнальных путей при болезни Альцгеймера приводят к когнитивному дефициту, затрагивающему память и исполнительные функции [68–70]. Существенная связь лептинорезистентности с патогенезом болезни Альцгеймера позволяет акцентировать внимание на необходимости восстановления центральных эффектов лептина. Поиск путей доставки лептина в мозг может рассматриваться как терапевтическая стратегия для уменьшения когнитивного дефицита и решения метаболических проблем при нейродегенеративных заболеваниях [68–70]. Это

может быть подходом для предотвращения или даже обращения вспять атрофии гиппокампа и снижения когнитивных функций у пациентов с лептинорезистентностью.

За последние годы накапливаются экспериментальные данные, свидетельствующие о терапевтических возможностях интраназально вводимого лептина. В частности, показано, что интраназально вводимый лептин нормализует метаболические последствия ожирения [71–73] и представляет собой перспективный путь фармацевтического воздействия при метаболическом синдроме и связанных с ним заболеваниях, включая сферу когнитивных нарушений.

Заключение. Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся патологическим накоплением жировой ткани, приводящим к системному воспалению, метаболическим нарушениям и органной дисфункции.

Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов при ожирении приводит к дисрегуляции секреции адипокинов (лептин, адипонектин и др.), лептинорезистентности и, как следствие, к нарушению контроля аппетита, термогенеза и энергетического баланса в организме (гипоталамическая дисфункция).

Лептинорезистентность нарушает нормальную функцию гиппокампа и, снижая синаптическую пластичность, приводит к когнитивным отклонениям.

Устранение резистентности к лептину является терапевтической стратегией нормализации метаболизма и дисфункции гиппокампа при ожирении.

Благодарность. Выражаю благодарность своему научному руководителю кандидату биологических наук, доценту Митюковой Татьяне Алексеевне за ценные советы и рекомендации по написанию статьи.

Литература:

- [1]. Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата доступа 03.01.2025).
- [2]. *Piché M.E., Tchernof A., Després J.P.* Obesity Phenotypes, Diabetes, and cardiovascular diseases // *Circulation research*. 2020. Vol. 126. № 11. P. 1477–1500.
- [3]. *Conway B., Rene A.* Obesity as a disease: no lightweight matter // *Obesity reviews*. 2004. Vol. 5. № 3. P. 145–151.
- [4]. *Fahed G., Aoun L., Zerdan M.B. et al.* Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 // *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23. № 2. P. 786.
- [5]. *Boden G.* Obesity and free fatty acids // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008. Vol. 37. № 3. P. 635–646.
- [6]. *Peng J., Yin L., Wang X.* Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise // *Hormones and behavior*. 2021. Vol. 133. P. 1–11.
- [7]. *Banks W.A., Coon A.B., Robinson S.M. et al.* Triglycerides induce leptin resistance at the blood–brain barrier // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 5. P. 1253–1260.
- [8]. *Kus I., Sarsilmaz M., Colakoglu N. et al.* Pinealectomy increases and exogenous melatonin decreases leptin production in rat anterior pituitary cells: an immunohistochemical study // *Physiol Res*. 2004. Vol. 53. № 4. P. 403–408.
- [9]. *Madej T., Boguski M.S., Bryant S.H.* Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine // *FEBS Lett*. 1995. Vol. 373. P. 13–18.
- [10]. *Zhang F., Chen Y., Heiman M. et al.* Leptin: structure, function and biology // *Vitam Horm*. 2005. Vol. 71. P. 345–372.
- [11]. *Терещенко И.В.* Лептин и его роль в организме // *Проблемы Эндокринологии*. 2001. Т. 476 № 4. С. 40–46.
- [12]. *Friedman J.M.* Leptin and the endocrine control of energy balance // *Nat. Metab*. 2019. Vol. 1. P. 754–764.
- [13]. *Coccorello R., Maccarrone M.* Hedonic Eating and the “Delicious Circle”: From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back // *Front. Neurosci*. 2018. Vol. 12. P. 1–20.
- [14]. *Park H.K., Ahima R.S.* Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism // *Metabolism*. 2015. Vol. 64. P. 24–34.
- [15]. *Cumin F., Baum H.P., Levens N.* Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1996. Vol. 20. P. 1120–1126.

- [16]. *Ceccarini G., Flavell R.R., Butelman E.R., et al.* PET imaging of leptin biodistribution and metabolism in rodents and primates // *Cell Metab.* 2009. Vol. 10. № 2. P. 148–159.
- [17]. *Gorska E., Popko K., Stelmaszczyk-Emmel A. et al.* Leptin receptors // *Eur. J. Med. Res.* 2010. Vol. 15. P. 50–54.
- [18]. *Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S. et al.* Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front // Endocrinol.* 2021. Vol. 12. P. 1–14.
- [19]. *Zewdu J.T., Tesfaye G.L.* The Effect of Leptin on the Hypothalamic-Pituitary Gonadal Axis and Puberty // *International Journal of Health Sciences and Research.* 2017. Vol. 7. № 5. P. 332–344.
- [20]. *Lammert A., Kiess W., Bottner A. et al.* Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 283. № 4. P. 982–988.
- [21]. *Chan J.L., Blüher S., Yiannakouris N. et al.* Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: Observational and interventional studies in humans. // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 7. P. 2105–2112.
- [22]. *Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В.* Адипоцитокнины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме // *Проблемы эндокринологии.* 2021. Т. 68. № 1. С. 73–80.
- [23]. *Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S.* Leptin in immunology // *J Immunol.* 2005. Vol. 174. № 6. P. 3137–3142.
- [24]. *Bjørbaek C., Kahn B.B.* Leptin signaling in the central nervous system and the periphery // *Recent Prog. Horm. Res.* 2004. Vol. 59. P. 305–331.
- [25]. *Frühbeck G.* Intracellular signalling pathways activated by leptin // *Biochem. J.* 2006. Vol. 393. № 1. P. 7–20.
- [26]. *Saxton R.A., Caveney N.A., Moya-Garzon M.D. et al.* Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14. P. 1–10.
- [27]. *Cui H, López M, Rahmouni K.* The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity // *Nat Rev Endocrinol.* 2017. Vol. 13. № 6. P. 338–351.
- [28]. *Swieten van M.M.H., Pandit R., Adan R.A.H.* The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus // *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2014. Vol. 61–62. P. 207–220.
- [29]. *Marsh A.J., Fontes M.A., Killinger S.* Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. P. 488–493.
- [30]. *Rezai-Zadeh K., Yu S., Jiang Y. et al.* Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and body weight, but not food intake // *Mol Metab.* 2014. Vol. 3. P. 681–693.
- [31]. *Enriori P.J., Sinnayah P., Simonds S.E. et al.* Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance // *J Neurosci.* 2011. Vol. 31. № 34. P. 12189–12197.
- [32]. *Montanaro M.S., Allen A.M., Oldfield B.J.* Structural and functional evidence supporting a role for leptin in central neural pathways influencing blood pressure in rats // *Exp Physiol.* 2005. Vol. 90. P. 689–696.
- [33]. *Minokoshi Y., Haque M.S., Shimazu T.* Microinjection of leptin into the ventromedial hypothalamus increases glucose uptake in peripheral tissues in rats // *Diabetes.* 1999. Vol. 48. P. 287–291.
- [34]. *Dhillon H., Zigman J.M., Ye C. et al.* Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis // *Neuron.* 2006. Vol. 49. P. 191–203.
- [35]. *Bingham N. C., Anderson K.K, Reuter L.A. et al.* Selective loss of leptin receptors in the ventromedial hypothalamic nucleus results in increased adiposity and a metabolic syndrome // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149. № 5. P. 2138–2148.
- [36]. *Tong Q., Ye C., McCrimmon R.J., Dhillon H. et al.* Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia // *Cell Metab.* 2007. Vol. 5. № 5. P. 383–393.
- [37]. *Cardinal P., André C., Quarta C. et al.* CB1 cannabinoid receptor in SF1-expressing neurons of the ventromedial hypothalamus determines metabolic responses to diet and leptin // *Mol Metab.* 2014. Vol. 13. № 7. P. 705–716.
- [38]. *Kitamura T., Feng Y., Kitamura Y.I. et al.* Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake // *Nat Med.* 2006. Vol. 12. P. 534–540.
- [39]. *Kim K.W., Donato J.Jr., Berglund E.D. et al.* FOXO1 in the ventromedial hypothalamus regulates energy balance // *J Clin Invest.* 2012. Vol. 122. № 7. P. 2578–2589.
- [40]. *De Luca B., Monda M., Amaro S. et al.* Lack of diet-induced thermogenesis following lesions of paraventricular nucleus in rats // *PhysiolBehav.* 1989. Vol. 46. № 4. P. 685–691.
- [41]. *Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M. et al.* Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // *Nature.* 2001. Vol. 411. P. 480–484.

- [42]. *Cai M., Hruby V.J.* The Melanocortin Receptor System: A Target for Multiple Degenerative Diseases // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2016. Vol. 17. P. 488–496.
- [43]. *Vargas-Castillo A., Fuentes-Romero R., Rodriguez-Lopez L.A. et al.* Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning a New Approach to the Treatment of Obesity? // *Arch. Med. Res.* 2017. Vol. 48. P. 401–413.
- [44]. *Mercer A.J., Hentges S.T., Meshul C.K. et al.* Unraveling the Central Proopiomelanocortin Neural Circuits // *Front. Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 1–12.
- [45]. *Wittmann G., Hrabovszky E., Lechan R.M.* Distinct Glutamatergic and GABAergic Subsets of Hypothalamic Pro-Opiomelanocortin Neurons Revealed by in Situ Hybridization in Male Rats and Mice // *J. Comp. Neurol.* 2013. Vol. 521. № 14. P. 3287–3302.
- [46]. *Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельшев А.С.* Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // *Проблемы эндокринологии.* 2012. Т. 58. № 5. С. 57–65.
- [47]. *Toda C., Santoro A., Kim J.D. et al.* POMC Neurons: From Birth to Death // *Annu Rev Physiol.* 2017. Vol. 79. P. 209–236.
- [48]. *Kanoski S.E., Zhang Y., Zheng W. et al.* The effects of a high-energy diet on hippocampal function and blood-brain barrier integrity in the rat // *J Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 21. №1. P. 207–219.
- [49]. *Moraes J.C., Coope A., Morari J. et al.* High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons // *PLoS One.* 2009. Vol. 4. № 4.
- [50]. *Feng Z., Fang C., Ma Y. et al.* Obesity-induced blood-brain barrier dysfunction: phenotypes and mechanisms // *J Neuroinflammation.* 2024. Vol. 21. № 1. P. 1–22.
- [51]. *Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др.* Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики // *Проблемы эндокринологии.* 2018. Т. 64. № 1. С. 62–66.
- [52]. *Rhea E.M., Salameh T.S., Logsdon A.F. et al.* Blood-Brain Barriers in Obesity // *AAPS J.* 2017. Vol. 19. № 4. P. 921–930.
- [53]. *Prickett C, Brennan L, Stolwyk R.* Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review // *Obesity Research & Clinical Practice.* 2015. Vol. 9, № 2. P. 93–113.
- [54]. *Walker J.M., Dixit S., Saulsberry A.C. et al.* Reversal of high fat diet-induced obesity improves glucose tolerance, inflammatory response, beta-amyloid accumulation and cognitive decline in the APP/PSEN1 mouse model of Alzheimer’s disease. // *Neurobiol Dis.* 2017. Vol. 100. P. 87–98.
- [55]. *Granholm A-C, Bimonte-Nelson H.A., Moore A.B. et al.* Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat // *Journal of Alzheimer's disease.* 2008. Vol. 14. № 2. P. 133–145.
- [56]. *Stranahan A.M., Norman E.D., Lee K. et al.* Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats // *Hippocampus.* 2008. Vol. 18. № 11. P. 1085–1092.
- [57]. *Persidsky Y., Ramirez S.H., Haorah J. et al.* Blood–brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions // *J Neuro Immune Pharmacol.* 2006. Vol. 1. № 3. P. 223–236.
- [58]. *Watanabe T.; Sakamoto K.* Meta-analysis of cognitive and behavioral tests in leptin- and leptin receptor-deficient mice // *Neurosci. Res.* 2021. Vol. 170. P. 217–235.
- [59]. *Valladolid-Acebes I., Merino B., Principato A. et al.* High-fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission // *Am. J. Physiol. Endocrinol.* 2012. Vol. 302. P. 396–402.
- [60]. *Kuhn H.G., Skau S., Nyberg J.* A lifetime perspective on risk factors for cognitive decline with a special focus on early events // *Cereb Circ Cogn Behav.* 2024. Vol. 6. P. 1–9.
- [61]. *Kamal A., Ramakers G.M., Gispen W.H. et al.* Hyperinsulinemia in rats causes impairment of spatial memory and learning with defects in hippocampal synaptic plasticity by involvement of postsynaptic mechanisms // *Exp Brain Res.* 2013. Vol. 226, № 1. P. 45–51.
- [62]. *Valladolid-Acebes I., Fole A., Martín. M. et al.* Spatial memory impairment and changes in hippocampal morphology are triggered by high-fat diets in adolescent mice. Is there a role of leptin? // *Neurobiol Learn Mem.* 2013. Vol. 106. P. 18–25.
- [63]. *Sharma A.N., Elased K.M., Garrett T.L. et al.* Neurobehavioral deficits in db/db diabetic mice // *Physiol Behav.* 2010. Vol. 101. № 3. P. 381–388.
- [64]. *Mou Y., Blok E., Barroso M. et al.* Dietary patterns, brain morphology and cognitive performance in children: Results from a prospective population-based study // *Eur. J. Epidemiol.* 2023. Vol. 38. № 6. P. 669–687.
- [65]. *Cao G.Y., Li M., Han L. et al.* Dietary Fat Intake and Cognitive Function among Older Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Prev. Alzheimer’s Dis.* 2019. Vol. 6. P. 204–211.

- [66]. Eichen D.M., Kang Sim D.E., Appleton-Knapp S.L. et al. Adults with overweight or obesity use less efficient memory strategies compared to adults with healthy weight on a verbal list learning task modified with food words // *Appetite*. 2023. Vol. 181. P. 1–16.
- [67]. Higgs S., Spetter M.S., Thomas J.M. et al. Interactions between metabolic, reward and cognitive processes in appetite control: Implications for novel weight management therapies // *J. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 31. № 11. P. 1460–1474.
- [68]. Kommaddi R.P., Gowaikar R., Haseena P.A. et al. Akt activation ameliorates deficits in hippocampal-dependent memory and activity-dependent synaptic protein synthesis in an Alzheimer's disease mouse model // *J. Biol. Chem.* 2024. 300. № 2. P. 1–15.
- [69]. Flores-Cordero J.A., Pérez-Pérez A., Jiménez-Cortegana C. et al. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. № 9. P. 1–22.
- [70]. Maioli S., Lodeiro M., Merino-Serrais P. et al. Alterations in brain leptin signalling in spite of unchanged CSF leptin levels in Alzheimer's disease // *Aging Cell.* 2015. Vol. 14. № 1. 122–129.
- [71]. Schulz C., Paulus K., Jöhren O. et al. Intranasal leptin reduces appetite and induces weight loss in rats with diet-induced obesity (DIO) // *Endocrinology.* 2012. Vol. 153. № 1. P. 143–153.
- [72]. Бахтюков А.А., Лебедев И.А., Кузнецова В.С. и др. Модулирующий эффект фрагмента лептина 116–122 на тестикулярный стероидогенез у самцов крыс // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2023. Т. № 109. № 5. С. 689–700.
- [73]. Yuan D., Yi X., Zhao Y. et al. Intranasal delivery of N-terminal modified leptin-pluronic conjugate for treatment of obesity // *J. Control Release.* 2017. Vol. 10. № 263. P. 172–184.

A. E. BARTOSH

PHYSIOLOGICAL ROLE OF LEPTIN IN NORMAL STATES AND IN OBESITY: INFLUENCE ON COGNITIVE FUNCTIONS

State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Republic of Belarus

Summary

The article provides information about the role of leptin in the body. The physiological effects of leptin in normal conditions and in leptin resistance developing against the background of diet-induced obesity are considered. An analysis of modern data on the signaling pathways of leptin influence in the hypothalamic nuclei and other parts of the brain is conducted. Information is provided on the role of leptin in the implementation of cognitive functions and the development of neurodegenerative diseases associated with obesity.

Keywords: leptin, leptin resistance, cognitive functions, insulin resistance, obesity, hippocampus.