

DOI 10.29254/2077-4214-2022-4-167-9-15

UDC 577.171: 612.015.39

**Aliiev R. B.****CURRENT CONCEPTS ON LEPTIN-MEDIATED REGULATION OF METABOLISM****Bogomoletz Institute of Physiology (Kyiv, Ukraine)****rufat.aliiev.86@gmail.com**

*One of the main adipokines of adipose tissue that directly or indirectly affects metabolism is leptin, the action of which requires its binding to a receptor on the plasma membrane. The plasma membrane leptin receptor isoforms consist of a long isoform and several isoforms that have shorter intracellular domains. Isoforms are expressed in many tissue types throughout the body. Peripheral leptin target tissues include the endocrine pancreas, liver, skeletal muscle, adipose tissue, immune cells, and the cardiovascular system. Leptin plays a dual role as a hormone and cytokine. As a hormone, it affects numerous endocrine functions and bone metabolism. As a cytokine, it promotes inflammatory reactions by stimulating the functional activity of lymphocytes and mononuclear phagocytes, enhancing the production of pro-inflammatory cytokines, and contributing to the dominance of the cell-mediated immune response. It affects the synthesis and activation of markers of generalized non-specific inflammation. The expression of the leptin receptor on many types of immune cells makes leptin activity such that it affects various immune functions. Leptin and its receptors are critical regulators of body weight and energy homeostasis. Regulation of glucose metabolism by leptin is mediated centrally and through peripheral tissues and is influenced by the activation status of insulin signaling pathways. According to many authors, leptin blunts the insulin response in adipocytes, which leads to a decrease in insulin-induced glucose uptake and lipogenesis. The role of leptin in the development and progression of atherosclerosis is still being determined and may occur through several different mechanisms. In physiological concentrations, leptin stimulates ovulation and receptivity of the endometrium, and in high concentrations, it inhibits them.*

**Key words:** leptin, leptin receptors, metabolic regulation mechanisms.

**Connection of the publication with planned research works.**

The work is a fragment of the scientific topic «Molecular-genetic mechanisms of the influence of hypoxia on the course of inflammation and metabolic disorders,» state registration № 0119U103909. The work was supported by the funds of the target program «Support of state-priority scientific research and scientific and technical (experimental) developments of the Department of Biochemistry, Physiology and Molecular Biology of the National Academy of Sciences of Ukraine» according to Resolution of the National Academy of Sciences of Ukraine № 339 dated 18.12.2019 (state registration number of the work 0120U001281).

**Introduction.**

In recent years, more and more data have been accumulated in favor of the fact that adipose tissue is the most important endocrine organ. Furthermore, it has been proven that adipose tissue cells that synthesize adipokines are full-fledged energy organs and not just a source of energy [1, 2]. Adipokines are a large family of biologically active substances with a hormone-like effect, some of which are secreted directly by the cells of abdominal adipose tissue. Others are formed in the cells of some tissues but indirectly affect the functioning and development of adipose tissue. Among them are leptin, adiponectin, ghrelin, resistin, vastin, retinol-binding protein, omentin, and many others [3-5]. The first and most researched specific for adipose tissue is leptin, discovered in 1994 at Rockefeller University by the American geneticist Geoffrey Friedman [6].

**The aim of the study.**

Analyze and generalize literary sources with the study of current information about leptin-dependent

regulation of metabolism, leptin receptors in tissues, and their possible function.

**Object and research methods.**

Analytical and bibliosemantic methods were used in the research. During the scientific search, 36 modern domestic and foreign literature sources were reviewed and analyzed.

**Research results and their discussion.**

Leptin (from the Greek leptos - thin) is a polypeptide hormone with a molecular weight of 16 kDa, consisting of 167 amino acid residues and encoded by the ob/ob gene (obese gene) in human chromosome 7. It has pronounced hydrophilic properties [7, 8].

Most leptin is synthesized by adipose tissue cells and, to a lesser extent, by cells of muscle tissue, stomach, placenta, liver, lungs, mammary glands, and bone marrow [9]. In the blood, this hormone can be in two forms - free and bound to specific binding proteins, where the free is biologically active. The determination of the free leptin index is gaining increasing diagnostic value: the ratio between the levels of leptin and its receptor multiplied by 100 [10].

Leptin receptors (LEPR) are structurally similar to class I cytokine receptors and are transmembrane [7, 8]. Leptin is the only product of a single gene, and its receptor, as a result of the splicing of different transcripts, is represented by several different isoforms that differ in the length of the cytoplasmic domain necessary for signal transduction. All six isoforms of the leptin receptor, known as LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe, and LEPRf, are expressed in the CNS, and other peripheral tissues (liver,  $\beta$ -cells of the pancreas, placenta, heart, muscles, vascular endothelium, taste receptors) have a common leptin binding domain, but differ in intracel-

ular domains [11, 12]. Isoforms are divided into three classes: long, short, and secretory. The long isoform of LEPR (LEPRb) predominates in the hypothalamus. It regulates appetite, body weight, and bone mass, while the short isoform is found in many peripheral tissues and mediates leptin transport and degradation.

Janus kinases (JAK1 and JAK2) are required to signal all leptin receptor isoforms. All LEPR isoforms contain the JAK1-binding domain in their perimembranous region. Activated JAK catalyzes the phosphorylation of STAT proteins (a family of eukaryotic transcription factors involved in signal transmission from a large number of cytokines and growth factors), which after activation, are translocated to the nucleus, where they stimulate the expression of specific genes. LEPR<sub>e</sub> is a soluble isoform of the leptin receptor that lacks a transmembrane domain, allowing it to bind circulating leptin and inhibit its central transport. The cytoplasmic part of LEPR<sub>b</sub> binds to JAK2, which promotes the phosphorylation of JAK2 itself and three tyrosine residues (Y985, Y1077, and Y1138). Also, it allows the activation of other mediators on LEPR<sub>b</sub>, such as STAT3, which in turn regulates the transcription of leptin target genes [13, 14].

Leptin has many endocrine and neuroendocrine functions. It regulates eating behavior and energy metabolism, and the function of the cardiovascular system affects the level of blood glucose and is also involved in oncogenesis, inflammation, and autoimmune aggression [15, 16]. Leptin enters the bloodstream from adipocytes, passes through the blood-brain barrier, and enters the brain region that regulates the hypothalamus's energy balance. There is an opinion that the short isoforms of the receptor can transport leptin through the blood-brain barrier or form heterodimers with other membrane proteins on the cell surface. At the level of the hypothalamus, leptin regulates appetite and metabolism, acts on the satiety and hunger centers, binds to receptors, and triggers the activation of signals that inhibit food intake and increase energy expenditure. Leptin, on the one hand, suppresses the expression and biosynthesis in neurons of genes that stimulate appetite: NPY (neuropeptide Y), AGRP (agouti protein), and MCH (melanin-concentrating hormone), and on the other hand, it activates the expression in neurons of genes that reduce appetite:  $\alpha$ -MSH (alpha-melanocyte-stimulating hormone) and CART (cocaine-amphetamine-regulated transcript). Thus, leptin can inhibit neural pathways activated by appetite stimulants (orexigenic) to reduce energy intake and activate pathways targeted by anorexigenic appetite suppressants [17-19].

Insulin is the primary regulator of leptin synthesis. Usually, leptin prevents a decrease in sensitivity to insulin. Short-term existing hyperinsulinemia does not lead to an increase in the concentration of leptin in the blood plasma, but a long-term one leads to this due to the stimulation of the release of leptin, which indirectly inhibits the secretion of insulin by  $\beta$ -cells of the pancreas. A decrease in the sensitivity of the receptor apparatus of tissues to the action of insulin leads to its increase, which, in turn, increases the content of leptin with the help of reduced regulation of LEPR in the hypothalamus [20, 21].

Leptin inhibits both basal and glucose-stimulated insulin secretion. The mechanism of action of leptin on  $\beta$ -cells of the pancreas is that there is activation

and membrane translocation of ATP-dependent potassium channels, which hyperpolarize the membrane and thereby reduce insulin secretion [22].

Blockade of glucose transport or glycolysis in high insulin levels suppresses leptin expression and secretion in adipocytes. It is known that in mice with a deficiency of LEPR in peripheral tissues, the rate of leptin secretion by white adipose tissue increases, suggesting that leptin has a negative feedback on its secretion in adipocytes. In adipocytes of white adipose tissue, leptin blunts the insulin response, which leads to a decrease in insulin-induced glucose uptake and lipogenesis. In adipocytes of brown adipose tissue, leptin signaling weakens insulin-stimulated glucose uptake by reducing insulin receptor kinase activity [23]. Changes in glucose metabolism due to a high-fat diet are explained by decreased leptin levels in the human bloodstream, contributing to weight gain and obesity. Hyperleptinemia is sufficient and necessary for the induction of leptin resistance, while weight gain and food intake in excessive amounts are independent of the presence or absence of hyperleptinemia [24].

In the liver, leptin promotes the synthesis of lipoproteins from lipids but inhibits the synthesis of lipoproteins from digestion products in the intestine. Therefore, direct leptin signaling in the liver promotes lipid catabolism, similar to the effects of leptin on the liver via the CNS. However, in contrast to the CNS-mediated impact of leptin on the liver, hepatic leptin signaling reduces hepatic insulin sensitivity of glucose metabolism. Leptin enhances the breakdown of triglycerides in skeletal muscle, ketogenesis in the liver, and fatty acid oxidation in skeletal muscle and liver. Accordingly, leptin reduces the size of adipose tissue depots and the lipids' content in skeletal muscles and the liver [25]. Furthermore, leptin inhibits insulin-stimulated lipogenesis in white adipocytes but potentiates insulin-inhibiting hepatic very-low-density lipoprotein (VLDL) synthesis. In addition, insulin reduces lipase activity, which slows down the breakdown of triacylglycerols and activates their synthesis from fatty acids. It follows that the effect of insulin on sensitive tissues is reduced to stimulation of glucose utilization for the synthesis of glycogen and fats [26].

Also, leptin, acting as a cytokine, promotes inflammatory reactions. The evidence for this is that elevated levels of circulating leptin in obese patients significantly contribute to a low-grade inflammatory state, which makes these people more susceptible to the development of cardiovascular diseases, type II diabetes, degenerative and autoimmune diseases [27, 28]. Interestingly, leptin acts on both the innate and the adaptive immune response. In particular, in macrophages, leptin stimulates the expression of CD39, CD69, CD25, CD71, and IL-1, and also has pro-inflammatory properties and activity similar to other acute phase reactants, and increases the secretion of a variety of inflammatory cytokines, including TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12. In neutrophils, leptin promotes chemotaxis and the release of reactive oxygen species [29].

An essential mechanism of action of leptin is the stimulation of the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and cyclooxygenase-2 (COX-2), the production of nitric oxide (NO), prostaglandin E, IL-6, and IL-8. Leptin levels are also positively correlated with fibrinogen levels, plasminogen activator inhibitor-1, von

Willebrand factor, and factor VIIa and negatively correlated with protein C and tissue plasminogen activator. These events are responsible for leptin's stimulation of oxidative stress, and at the cardiovascular level, they lead to vascular inflammation and vascular smooth muscle hypertrophy, which contribute to atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, and thrombosis [30, 31]. The effect of leptin on the vascular wall has not been thoroughly studied. However, there are data in the literature reporting both pro-angiogenic and anti-angiogenic effects of the described substance [32].

Leptin plays an essential role in the regulation of spermatogenesis. Its concentration in semen is negatively correlated with sperm motility, the number, and the volume of ejaculate [33]. Leptin plays a role in sexual function and the regulation of puberty. Thin girls often do not ovulate, or the egg does not leave the ovary during the menstrual cycle. Leptin levels increase in women suffering from premenstrual syndrome. Estrogens and progestins have been found to influence leptin levels and cell sensitivity to this hormone differently, modulating LEPR expression. In women, the concentration of leptin circulating in the blood is higher than in men,

and it changes during the menstrual cycle. It gradually increases from the beginning of the follicular to the middle of the luteal phase and slightly decreases towards the end of the luteal phase. At the same time, the preovulatory peak of leptin concentration is noted in the middle of the cycle. Leptin at low concentrations increases the secretion of follicle-stimulating hormone (FSH), while at higher concentrations, FSH secretion is inhibited [34-36].

#### Conclusions.

Summarizing the above analysis of literature data on the study of current information about leptin receptors in tissues and their possible function, we can conclude that leptin is a universal adipocytokine, which is involved in the regulation of appetite, the level of insulin production in the pathogenesis of the systemic inflammation syndrome and many other processes. However, there are many controversial and not thoroughly studied issues regarding the mechanisms of leptin-dependent regulation of metabolism.

**Prospects for further research** consist in establishing new and detailing the known central and peripheral leptin-dependent mechanisms of metabolic regulation.

DOI 10.29254/2077-4214-2022-4-167-9-15

УДК 577.171: 612.015.39

Алієв Р. Б.

### СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЛЕПТИНЗАЛЕЖНУ РЕГУЛЯЦІЮ МЕТАБОЛІЗМУ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України (м. Київ, Україна)

rufat.aliev.86@gmail.com

*Одним з основних адипокінів жирової тканини, що безпосередньо або опосередковано впливають на обмін речовин, є лептин, дія якого вимагає зв'язування його з рецептором на плазматичній мембрані. Ізоформи рецептора лептину на плазматичній мембрані складаються з довгої ізоформи та декількох ізоформ, які мають більш короткі внутрішньоклітинні домени. Ізоформи експресуються у багатьох типах тканин по всьому організму. Периферичні тканини-мішені лептину включають ендокринну підшлункову залозу, печінку, скелетні м'язи, жирову тканину, імунні клітини та серцево-судинну систему. Лептин грає подвійну роль як гормон та цитокін. Як гормон - впливає на численні ендокринні функції та кістковий метаболізм, а як цитокін - сприяє запальним реакціям стимулюючи функціональну активність лімфоцитів та мононуклеарних фагоцитів, посилюючи продукцію прозапальних цитокінів, та сприяє домінуванню клітинно-опосередкованої імунної відповіді. Він впливає на синтез та активацію маркерів генералізованого неспецифічного запалення. Експресія рецептора лептину на багатьох типах імунних клітин робить активність лептину такою, що впливає на різні імунні функції. Лептин та його рецептори – ключові регулятори маси тіла та енергетичного гомеостазу. Регуляція метаболізму глюкози за допомогою лептину опосередковується як центрально, так і через периферичні тканини, і на неї впливає статус активації сигнальних шляхів інсуліну. За даними багатьох авторів лептин притуплює інсулінову реакцію в адипоцитах, що призводить до зниження індукованого інсуліном поглинання глюкози та ліпогенезу. Роль лептину у розвитку та прогресуванні атеросклерозу все ще визначається і може виявлятися через кілька різних механізмів. У фізіологічних концентраціях лептин стимулює овуляцію та рецептивність ендометрію, а у високих концентраціях їх пригнічує.*

**Ключові слова:** лептин, рецептори лептину, механізми регуляції метаболізму.

#### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Молекулярно-генетичні механізми впливу гіпоксії на перебіг запалення та метаболічних розладів», № державної реєстрації 0119U103909. Робота підтримана коштами цільової програми «Підтримка пріоритетних для держави наукових досліджень і науково-технічних (експериментальних) розробок відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України» за Постановою

НАН України № 339 від 18.12.2019 (державний реєстраційний номер роботи 0120U001281).

#### Вступ.

В останні роки накопичується все більше даних на користь того, що жирова тканина представляє собою найважливіший ендокринний орган. Доведено, що клітини жирової тканини, які синтезують адипокіни є повноцінним енергетичним органом, а не тільки джерелом енергії [1, 2]. Адипокіни – це велике сімейство біологічно активних речовин з гормоноподобними властивостями.

дїбною дїєю, частина з яких секретується безпосередньо клітинами абдомінальної жирової тканини, а інша – утворюється в клітинах деяких тканин, але опосередковано впливають на функціонування та розвиток жирової клітковини. Серед них – лептин, адипонектин, грелін, резистин, вастин, ретинолзв'язуючий протеїн, оментин та багато інших [3-5]. Першим та найбільш дослідженим специфічним для жирової тканини є лептин, який був відкритий у 1994 році в Рокфелерському університеті американським генетиком Джефреєм Фрідманом [6].

#### Мета дослідження.

Провести аналіз та узагальнення літературних джерел з вивченням сучасних відомостей про лептин-залежну регуляцію метаболізму, лептинові рецептори у тканинах та їх можливу функцію.

#### Об'єкт і методи дослідження.

У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 36 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Лептин (від грец. leptos - тонкий) являє собою поліпептидний гормон з молекулярною масою 16 кДа, що складається з 167 амінокислотних залишків та кодується геном *ob/ob* (*obese gene*) у 7 хромосомі людини. Він має виражені гідрофільні властивості [7, 8].

Переважає кількість лептину синтезується клітинами жирової тканини, а в меншій кількості – клітинами м'язової тканини, шлунка, плаценти, печінки, легень, молочних залоз та кісткового мозку [9]. В крові цей гормон може перебувати в двох формах – вільній та зв'язаній з специфічними зв'язуючими білками, де вільна є біологічно активною. Все більшу діагностичну цінність набуває визначення індексу вільного лептину: співвідношення між рівнями лептину та його рецептора, помножене на 100 [10].

Рецептори лептину (LEPR) схожі за структурою з рецепторами цитокінів I класу і є трансмембранними [7, 8]. Лептин є єдиним продуктом єдиного гена, а його рецептор в результаті сплайсингу різних транскриптів представлений декількома різними ізоформами, які відрізняються за довжиною цитоплазматичного домену, необхідного для здійснення сигнальної трансдукції. Всі 6 ізоформ рецептора лептина, відомих як LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe та LEPRf, що експресуються в ЦНС та інших периферичних тканинах (печінці, β-клітинах підшлункової залози, плаценті, серці, м'язах, ендотелії судин, рецепторах смаку) мають загальний домен зв'язування лептина, але відрізняються внутрішньоклітинними доменами [11, 12]. Ізоформи поділяються на 3 класи: довгі, короткі та секреторні. Довга ізоформа LEPR (LEPRb) переважає в гіпоталамусі та регулює апетит, масу тіла та кісткову масу, а коротка знаходиться в багатьох периферичних тканинах і забезпечує транспорт та деградацію лептина.

Для передачі сигналів всім ізоформам рецептора лептину необхідні янус-кінази (JAK1 та JAK2). JAK1-зв'язуючий домен містять всі ізоформи LEPR в своїй навколосмембранній ділянці. Активована JAK каталізує фосфорилування STAT білків (родина факторів транскрипції еукаріотів, які беруть участь у передачі сигналу від великої кількості цитокінів та факторів росту), які після активації транслюються в ядро,

де стимулюють експресію специфічних генів. LEPRe є розчинною ізоформою рецептора лептину, що не має трансмембранного домену, і це дозволяє йому зв'язувати циркулюючий лептин та інгібувати його центральний транспорт. Цитоплазматична частина LEPRb зв'язана з JAK2, що сприяє фосфорилуванню самого JAK2 та трьох залишків тирозина (Y985, Y1077 та Y1138), а також дозволяє активувати інші медіатори на LEPRb, такі як STAT3, який в свою чергу регулює транскрипцію генів-мішеней лептина [13, 14].

Лептин має багато ендокринних та нейроендокринних функцій. Він регулює харчову поведінку, енергетичний обмін, функцію серцево-судинної системи, впливає на рівень глюкози крові, а також залучений до процесів онкогенезу, запалення та аутоімунної агресії [15, 16]. Лептин надходить з адипоцитів в кровотік, проходить через гематоенцефалічний бар'єр і надходить в області мозку, що беруть участь у регулюванні енергетичного балансу гіпоталамуса. Існує думка, що саме короткі ізоформи рецептора можуть транспортувати лептин через гематоенцефалічний бар'єр або утворювати гетеродимери з іншими мембранними білками на поверхні клітини. На рівні гіпоталамуса лептин регулює апетит та метаболізм, де він, впливаючи на центри насичення та голоду, зв'язується з рецепторами та викликає активацію сигналів, які гальмують прийом їжі та підвищують витрати енергії. Лептин, з одного боку, пригнічує експресію та біосинтез у нейронах генів, які стимулюють апетит: NPY (нейропептид Y), AGRP (агуті-білок) та MCH (меланінконцентруючий гормон), а з іншого – активує експресію у нейронах генів, які знижують апетит: *alpha*-MSH (альфа-меланостимулюючий гормон) та CART (транскрипт, регульований кокаїном та амфетаміном). Таким чином лептин може інгібувати нервові шляхи, що активуються стимуляторами апетиту (орексигенними), щоб зменшити споживання енергії та активувати шляхи, на які націлені анорексигенні засоби для пригнічення апетиту [17-19].

Інсулін – основний регулятор синтезу лептину. У нормі лептин перешкоджає зниженню чутливості до інсуліну. Короткочасна існуюча гіперінсулінемія не призводить до підвищення концентрації лептину в плазмі крові, а тривала призводить до цього за рахунок стимуляції вивільнення лептину, який опосередковано пригнічує секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Зниження чутливості рецепторного апарату тканин до дії інсуліну призводить до його підвищення, що, у свою чергу, збільшує зміст лептину за допомогою зниженої регуляції LEPR в гіпоталамусі [20, 21].

Лептин пригнічує як базальну так і глюкозостимульовану секрецію інсуліну. Механізм дії лептину на β-клітини підшлункової залози полягає в тому, що відбувається активація та мембранна транслокація АТФ-залежних калієвих каналів, які гіперполяризують мембрану і тим самим знижують секрецію інсуліну [22].

Блокада транспорту глюкози або гліколізу в присутності високих рівнів інсуліну пригнічує експресію та секрецію лептину в адипоцитах. Відомо, що у мишей з дефіцитом LEPR у периферичних тканинах швидкість секреції лептину білою жировою тканиною збільшується, і це дозволяє припустити, що

лептин має негативний зворотний зв'язок на свою секрецію в адипоцитах. У адипоцитах білої жирової тканини лептин притуплює інсулінову реакцію, що призводить до зниження індукованого інсуліном поглинання глюкози та ліпогенезу, а в адипоцитах бурої жирової тканини передача сигналів лептину послаблює стимульоване інсуліном поглинання глюкози за рахунок зниження активності кінази інсулінового рецептора [23]. Зміни в метаболізмі глюкози через застосування високожирової дієти пояснюють зниженням рівня лептину в кровообігу людини, що сприяє збільшенню ваги та ожирінню. Гіперлептинемія є достатньою і необхідною для індукції резистентності до лептину, при цьому збільшення маси тіла та споживання їжі в надмірних кількостях не залежать від наявності або відсутності гіперлептинемії [24].

У печінці лептин сприяє синтезу ліпопротеїнів з ліпідів, але інгібує такий з продуктів травлення в кишечнику. Отже, пряма передача сигналів лептину в печінці сприяє катаболізмі ліпідів, подібно до дії лептину на печінку через ЦНС. Проте, на відміну від дії лептину на печінку через ЦНС, печінкова передача сигналів лептину знижує чутливість печінки до інсуліну метаболізму глюкози. Лептин посилює розщеплення тригліцеридів у скелетних м'язах, кетогенез у печінці, окислення жирних кислот у скелетних м'язах та печінці. Відповідно, лептин зменшує розмір депо жирової тканини та знижує вміст ліпідів у скелетних м'язах, а також у печінці [25]. Лептин пригнічує стимульований інсуліном ліпогенез у білих адипоцитах, але посилює інгібування інсуліном синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у печінці. Крім цього, інсулін знижує активність ліпази, що призводить до уповільнення розщеплення триацилгліцеринів та активації їх синтезу із жирних кислот. З цього випливає, що дія інсуліну на тропні тканини зводиться до стимуляції утилізації глюкози на синтез глікогену та жирів [26].

Також лептин, діючи як цитокін, сприяє запальним реакціям. Доказом цього є те, що підвищені рівні циркулюючого лептину у пацієнтів з ожирінням значною мірою сприяють низькорівневому (low grade) запальному стану, який робить цих людей більш сприйнятливими до розвитку серцево-судинних захворювань, діабету II типу, дегенеративних та аутоімунних захворювань [27, 28]. Цікаво, що лептин діє як на вроджену, так і на адаптивну імунну відповідь. Зокрема, в макрофагах лептин стимулює експресію CD39, CD69, CD25, CD71 і IL-1, а також має прозапальні властивості та активність, аналогічну іншим реагентам гострої фази, і підвищує секрецію безлічі запальних цитокінів, включаючи TNF- $\alpha$ , IL-6 і IL-12. У нейтрофілах лептин сприяє хемотаксису та вивільненню активних форм кисню [29].

Важливим механізмом дії лептину є стимуляція експресії індубельної синтази оксиду азоту (iNOS) та циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), продукції оксиду азоту (NO), простагландину E, ІЛ-6 та ІЛ-8. Рівні лептину також позитивно корелюють з рівнями фібриногену, інгібітора активатора плазміногену-1, фактору фон Віллебранда та фактору VIIa і негативно корелюють з протеїном С та тканинним активатором плазміногену. Ці події відповідальні за стимуляцію лептином окислювального стресу, а на серцево-судинному рівні вони призводять до запалення судин та гіпертрофії гладких м'язів судин, які сприяють атеросклерозу, гіпертонії, ішемічній хворобі серця та тромбозу [30, 31]. Вплив лептину на судинну стінку остаточно не вивчено. У літературі є дані, що повідомляють як про проангіогенну, так і про антиангіогенну дію описаної речовини [32].

Лептин грає важливу роль у регуляції сперматогенезу. Його концентрація в спермі негативно корелює з рухливістю сперматозоїдів, їх кількістю та обсягом еякуляту [33]. Лептин грає певну роль у сексуальній функції та регуляції настання статевої зрілості. У худих дівчат часто не настає овуляція або яйцеклітина не виходить із яєчника під час менструального циклу. Рівень лептину підвищується у жінок, які страждають на передменструальний синдром. Встановлено, що естрогени та прогестини різноспрямовано впливають на рівень лептину та чутливість клітин до цього гормону, модулюючи експресію LEPR. У жінок концентрація лептину, що циркулює в крові, вища, ніж у чоловіків, і змінюється протягом менструального циклу. Вона плавно наростає від початку фолікулярної до середини лютеїнової фази і дещо знижується до кінця лютеїнової фази. При цьому в середині циклу відзначається передовуляторний пік концентрації лептину. Лептин у низьких концентраціях підвищує секрецію фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), тоді як при підвищенні концентрації секреція ФСГ пригнічується [34-36].

#### Висновки.

Резюмуючи проведений вище аналіз даних літератури з питань вивчення сучасних відомостей про лептинові рецептори у тканинах та їх можливу функцію, можна зробити висновок, що лептин є універсальним адипоцитокіном, який бере участь у регуляції апетиту, рівня продукції інсуліну, у патогенезі синдрому системного запалення та у багатьох інших процесах. Однак існує безліч суперечливих та не повністю вивчених питань щодо механізмів лептинзалежної регуляції метаболізму.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у встановленні нових та деталізації відомих центральних та периферичних лептинзалежних механізмів регуляції метаболізму.

#### References / Література

- Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015;21(1):57-74. DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0037>.
- Choi KM. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2016;31(1):151-154. DOI: [10.3803/EnM.2016.31.1.1](https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.1).
- Hsieh CJ, Wang PW, Chen TY. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014;6(1):49. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-49>.
- Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides. *Dan. Med. J.* 2015;62(11):91-97.

5. Bluher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014;21(1):38-43. DOI: <https://doi.org/10.1097/mol.0b013e3283346ccc>.
6. Dedov II. Ozhireniye i narusheniya lipidnogo obmena: monografiya. M.: MIA; 2011. 57 s.
7. Peelman F, Zabeau L, Moharana K, Savvides SN, Tavernier J. 20 years of leptin: Insights into signaling assemblies of the leptin receptor. *Journal of Endocrinology.* 2014;223(1):9-23. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0264>.
8. Muntzberg KH, Morrison KD. Struktura, proizvodstvo i peredacha signalov leptina. *Metabolizm.* 2015;64(1):13-23. DOI: [10.1016/j.metabol.2014.09.010](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010).
9. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996 Jul 18;382(6588):250-2. DOI: [10.1038/382250a0](https://doi.org/10.1038/382250a0).
10. Baranowska-Bik A, Bik W, Styczynska M, Chodakowska-Zebrowska M, Barcikowska M, Wolinska-Witort E, et al. Plasma leptin levels and free leptin index in women with Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* 2015;52:73-78. DOI: [10.1016/j.npep.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.05.006).
11. Dornbush S, Aeddula NR. *Physiology, Leptin.* StatPearls Publishing: Treasure Island; 2022.
12. Romanova IV, Derkach KV, Mikhrina AL, Sukhov IB, Mikhailova EV, Shpakov AO. The leptin, dopamine and serotonin receptors in hypothalamic POMC-neurons of normal and obese rodents. *Neurochemical Research.* 2018;43(4):821-837. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2485-z>.
13. Muntzberg H, Morrison C. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2015;64(1):13-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>.
14. Shpakov AO. The brain leptin signaling system and its functional state in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2016;52(3):161-176. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022093016030017>.
15. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *The Journal of endocrinology.* 2016;231(3):77-99. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>.
16. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, Ouchi N. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society.* 2017;81(7):920-928. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0458>.
17. Geloneze B, De Lima-Junior JC, Velloso LA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ras) in the brain-adipocyte axis. *Drugs.* 2017;77(5):493-503. DOI: [10.1007/s40265-017-0706-4](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0706-4).
18. Zhang ZY, Dodd GT, Tiganis T. Protein tyrosine phosphatases in hypothalamic insulin and leptin signaling. *Trends in pharmacological sciences.* 2015;36(10):661-674. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.07.003>.
19. Fruhwürth S, Vogel H, Schürmann A, Williams KJ. Novel Insights Into How Overnutrition Disrupts the Hypothalamic Actions of Leptin. *Front Endocrinol.* 2018;9(89):1-4. DOI: [10.3389/fendo.2018.00089](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00089).
20. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annual Review of Physiology.* 2008;70(1):537-556. DOI: [10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707](https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707).
21. Boyeva LN, Yekimov MV, Dogadin SA. Leptin i adiponektin natoshchak i posle glyukozy noy nagruzki u zhenshchin s gipertireozom. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye.* 2012;1(73):11.
22. Campbell JE, Drucker DJ. Islet  $\alpha$  cells and glucagon—critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):329-338. DOI: [10.1038/nrendo.2015.51](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.51).
23. Guo K, McMinn JE, Ludwig T, Yu Y-H, Yang G, Chen L, et al. Disruption of peripheral leptin signaling in mice results in hyperleptinemia without associated metabolic abnormalities. *Endocrinology.* 2007;148(8):3987-3997. DOI: [10.1210/en.2007-0261](https://doi.org/10.1210/en.2007-0261).
24. Gonzalez-Carter D, Goode AE, Fiammengo R, Dunlop IE, Dexter DT, Porter AE. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain Barrier model. *Journal of Neuroendocrinology.* 2016;28(6):53-61. DOI: [10.1111/jne.12392](https://doi.org/10.1111/jne.12392).
25. Metlakunta A, Huang W, Stefanovic-Racic M, Dedouis N, Sipula I, O'Doherty R.M. Kupffer cells facilitate the acute effects of leptin on hepatic lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(1):11-18. DOI: [10.1152/ajpendo.00250.2016](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00250.2016).
26. Tkachuk VA, Voronnikov AV. Molekulyarnyye mekhanizmy razvitiya. rezistentnosti k insulinu. *Sakharnyy diabet.* 2014;17(2):29-40. DOI: [10.14341/DM2014229-40](https://doi.org/10.14341/DM2014229-40).
27. La Cava A. Proinflammatory activities of leptin in non-autoimmune conditions. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012;11(4):298-302. DOI: [10.2174/187152812800959031](https://doi.org/10.2174/187152812800959031).
28. Kiernan K, MacIver NJ. The Role of the Adipokine Leptin in Immune Cell Function in Health and Disease. *Front Immunol.* 2021;11:622468. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622468>.
29. Amarillyo G, Iikuni N, Shi FD, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes lupus T-cell autoimmunity. *Clin Immunol.* 2013;149(3):530-533. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.09.002>.
30. Hutchesson J. Adipokines influence the inflammatory balance in autoimmunity. *Cytokine.* 2015;75(2):272-279. DOI: [10.1016/j.cyto.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.004).
31. Iacobellis G, Diaz S, Mendez A, Goldberg R. Increased epicardial fat and plasma leptin in type 1 diabetes independently of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(7):725-9. DOI: [10.1016/j.numecd.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.11.001).
32. Tahergorabi Z, Khazaei M. Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. *Adv Biomed Res.* 2015;4:79. DOI: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.156526>.
33. Thomas S, Kratzsch D, Schaab M, Scholz M, Grunewald S, Thiery J, et al. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertility and Sterility.* 2013;99(5):1256-1263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.022>.
34. Ahrens K, Mumford SL, Schliep KC, Kissell KA, Wactawski-Wende J, et al. Serum leptin levels and reproductive function during the menstrual cycle. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014;210(3):248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.009>.
35. Bilbao MG, Di Yorio MP, Faletti AG. Different levels of leptin regulate different target enzymes involved in progesterone synthesis. *Fertility and Sterility.* 2013;99(5):1460-1466. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.014>.
36. Di Yorio MP, Bilbao MG, Biagini-Majorel AM, Faletti AG. Ovarian signalling pathways regulated by leptin during the ovulatory process. *Reproduction.* 2013;146(6):647-658. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-13-0257>.

## СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЛЕПТИНЗАЛЕЖНУ РЕГУЛЯЦІЮ МЕТАБОЛІЗМУ

Алієв Р. Б.

**Резюме.** Метаболізм знаходиться під потужним регуляторним впливом гормональних продуктів жирової тканини – адипокінів. Найбільш відомим адипокіном є лептин, який був відкритий у 1994 році. Незважаючи на добре охарактеризовану центральну дію лептину, його периферичний вплив та функція периферичних рецепторів лептину досліджені лише фрагментарно.

**Мета.** Провести аналіз та узагальнення літературних джерел з вивченням сучасних відомостей про лептинозалежну регуляцію метаболізму, лептинові рецептори у тканинах та їх можливу функцію.

**Результати.** Лептин має багато ендокринних та нейроендокринних функцій, які здійснюються на центральному і периферичному рівнях через вплив на специфічні рецептори. Лептин є єдиним продуктом єдиного гена, а його рецептор (LEPR) в результаті сплайсингу різних транскриптів представлений декількома різними ізоформами, які відрізняються за довжиною цитоплазматичного домену, необхідного для здійснення сигнальної трансдукції. Відомо б ізоформ рецептора лептина, що експресуються в ЦНС та інших периферичних тканинах і мають загальний домен зв'язування лептина, але відрізняються внутрішньоклітинними до-

менами. Лептин регулює харчову поведінку, енергетичний обмін, рівень глюкози крові, функцію серцево-судинної системи, печінки, підшлункової залози, репродуктивної системи, тощо, а також залучений до процесів онкогенезу, запалення та аутоімунної патології.

**Висновки.** Резюмуючи проведений вище аналіз даних літератури з питань вивчення сучасних відомостей про лептинові рецептори у тканинах та їх можливу функцію, можна зробити висновок, що лептин є універсальним адипоцитокіном, який бере участь у регуляції апетиту, рівня продукції інсуліну, у патогенезі синдрому системного запалення та у багатьох інших процесах. Однак існує безліч суперечливих та не повністю вивчених питань щодо механізмів лептинзалежної регуляції метаболізму.

**Ключові слова:** лептин, рецептори лептину, механізми регуляції метаболізму.

### CURRENT CONCEPTS ON LEPTIN-MEDIATED REGULATION OF METABOLISM

**Aliiev R. B.**

**Abstract.** Metabolism is under the powerful regulatory influence of hormonal products of adipose tissue – adipokines. The most famous adipokine is leptin, which was discovered in 1994. Despite the well-characterized central action of leptin, its peripheral effects and the function of peripheral leptin receptors have only been partially investigated.

**Aim.** To conduct an analysis and generalization of literary sources with the study of modern information about leptin-dependent regulation of metabolism, leptin receptors in tissues and their possible function.

**Results and discussion.** Leptin has many endocrine and neuroendocrine functions, which are carried out at the central and peripheral levels through the effect on specific receptors. Leptin is the only product of one gene, and its receptor (LEPR) as a result of the splicing of different transcripts is represented by several different isoforms that differ in the length of the cytoplasmic domain necessary for signal transmission. All 6 leptin receptor isoforms expressed in the CNS and other peripheral tissues share a common leptin binding domain but differ in their intracellular domains. Leptin regulates eating behavior, energy metabolism, blood glucose level, the function of the cardiovascular system, liver, pancreas, reproductive system, etc., and is also involved in the processes of oncogenesis, inflammation, and autoimmune pathology.

**Conclusions.** Summarizing the above analysis of literature data regarding the study of modern information about leptin receptors in tissues and their possible function, we can conclude that leptin is a universal adipocytokine, which is involved in the regulation of appetite, the level of insulin production, the pathogenesis of systemic inflammation syndrome and in many other processes. However, there are many controversial and not fully studied issues regarding the mechanisms of leptin-dependent regulation of metabolism.

**Key words:** leptin, leptin receptors, metabolic regulation mechanisms.

### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Aliiev R. B.: [0000-0003-4350-0286](https://orcid.org/0000-0003-4350-0286)<sup>ABCDEF</sup>

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Aliiev Rufat / Алієв Рүфат

Bogomoletz Institute of Physiology / Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Ukraine, 01024, Kyiv, 4 Bohomoltsya str. / Адреса: Україна, 01024, м. Київ, вул. Богомольця 4

Tel.: +380997111504 / Тел.: +380997111504

E-mail: [rufat.aliiev.86@gmail.com](mailto:rufat.aliiev.86@gmail.com)

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

**Received 14.06.2022 / Стаття надійшла 14.06.2022 року**

**Accepted 08.11.2022 / Стаття прийнята до друку 08.11.2022 року**