

УДК 616.8-053.2:612.018:577.121.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-21-25

## Участие лептина в процессах передачи нервного импульса и его влияние на формирование нервно-психического развития детей

Г.О. Момот<sup>1,2</sup>, Е.В. Крукович<sup>2</sup>, Т.Н. Суровенко<sup>2</sup><sup>1</sup> Краевая детская клиническая больница № 2, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Обзор публикаций о функциональных свойствах лептина в центральной нервной системе у детей. Рассмотрена история открытия, молекулярные свойства и классические функции лептина. Отдельно проанализированы вопросы метаболизма лептина в формировании нервного импульса и процессах формирования памяти. Раскрываются возможные взаимосвязи нарушений метаболизма липидов и когнитивных процессов, в том числе при ожирении.

**Ключевые слова:** лептин, дети, нервно-психическое развитие, центральная нервная система, когнитивные функции

Поступила в редакцию 06.10.2021. Получена после доработки 08.11.2021. Принята к печати 16.11.2021.

**Для цитирования:** Момот Г.О., Крукович Е.В., Суровенко Т.Н. Участие лептина в процессах передачи нервного импульса и его влияние на формирование нервно-психического развития детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4: 21–25. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-21-25

**Для корреспонденции:** Момот Герман Олегович – врач-невролог КДКБ № 2, аспирант Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-6082-0033; e-mail: Garimg12@gmail.com.

## Leptin participation in the processes of nervous impulse transmission and its influence on the formation of neuro-mental development of children

G.O. Momot<sup>1,2</sup>, E.V. Krukovich<sup>2</sup>, T.N. Surovenko<sup>2</sup><sup>1</sup> Children regional clinical hospital No. 2, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Summary:** Review of publications on the functional features of leptin in the central nervous system in children. The participation of leptin mechanisms in the transmission of nerve impulses, the effect of leptin on cognitive functions in children. The article reveals the general mechanisms of maturation of the central nervous system in children, the participation of leptin and leptin receptors in the formation of cognitive abilities in children. Possible interrelationships of impairments in cognitive development and lipid metabolism including obesity are revealed.

**Keywords:** leptin, children, central nervous system, development of cognitive functions

Received 06 October 2021; Revised 08 November 2021; Accepted 16 November 2021

**For citation:** Momot G.O., Krukovich E.V., Surovenko T.N. Leptin participation in the processes of nervous impulse transmission and its influence on the formation of neuro-mental development of children. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:21–25. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-21-25

**Corresponding author:** German O. Momot, physician-neurologist Children regional clinical hospital No. 2, postgraduate student of the Institute of Pediatrics of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6082-0033; e-mail: Garimg12@gmail.com

Созревание и нормальное функционирование центральной нервной системы (ЦНС) является сложным многоплановым процессом, зависящим от множества различных факторов. В настоящее время у детей отмечается рост заболеваний по классу VI (нервная система), что делает чрезвычайно важной их профилактику, в том числе путем изучения факторов риска [1, 2]. Одним из перспективных направлений исследований в этой области является изучение генетических аспектов регуляции метаболизма липидов и биосинтеза адипопродуцирующих гормонов, таких как лептин, а также выявление их роли в развитии заболеваний нервной системы, в том числе на фоне ожирения [3, 4]. Во многих актуальных исследованиях появляется все больше данных о негативном влиянии нарушений обмена лептина на метаболические и когнитивные

процессы в головном мозге [3,5,6]. Однако точные патофизиологические и генетические механизмы изучены недостаточно.

В настоящей работе представлен критический анализ данных о механизмах участия лептина и его рецепторов в процессах передачи нервного импульса, а также его влияния на когнитивные функции у детей.

### История открытия и свойства лептина

В середине XX века в лаборатории Джексона (JAX) была выведена линия мутантных мышей с тяжелым ожирением, гиперфагией и снижением основного обмена. В дальнейшем скрещивание мышей с ожирением с мышами дикого типа приводило к получению нормального потомства, что позволило предположить наличие у мутантных мышей некоторого генетического

фактора «насыщения», однако идентифицировать ген, ответственный за ожирение удалось только в 1994 году. Им оказался ген *ob*, который в гомозиготном состоянии (*ob/ob*) приводил к развитию заболевания. Продукт экспрессии гена *ob* впоследствии был назван лептином (от греч. *λεπτός* – «тонкий») [7, 8, 9].

Лептин – пептидный гормон жировой ткани, основной функцией которого является регуляция энергетического обмена. Относится к семейству длинноцепочечных спиральных цитокинов и сходен по структуре с цилиарным нейротрофическим фактором и гормоном роста человека. Лептин – достаточно консервативный пептид, состоящий из 167 аминокислот с молекулярной массой 16 кДа. Данный белок продуцируется преимущественно адипоцитами, хотя имеются данные о том, что гормон может продуцироваться в костном мозге, яичниках, желудке и лимфоидной ткани [7]. Мутации гена лептина у человека очень редки и проявляются тяжелым ранним ожирением, гиперфагией, а также гипоталамическим гипогонадизмом. Естественно, было предположено, что у людей с ожирением уровень лептина должен быть низким, однако в исследовании 1995 года взаимосвязи между массой тела и структурой гена лептина выявлено не было. Более того, у лиц с ожирением уровень мРНК лептина оказался очень высоким, это позволило допустить, что ожирение связано не с дефицитом самого лептина, а со снижением количества или дефектом структуры рецепторов к лептину [7,8].

Рецепторы к лептину относятся к семейству цитоклиновых рецепторов класса I и кодируются геном *db*. Существует, как минимум, пять изоформ рецептора лептина (*Ob-Ra*, *Pb-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd* и *Ob-Rf*), имеющих трансмембранные домены, однако лишь полно-размерная форма *Ob-Rb* содержит внутриклеточный мотив, необходимый для активации JAK / STAT пути трансдукции сигнала в клетку. Именно данная изоформа отвечает за большинство эффектов лептина. Шестой тип рецепторов *Ob-Re* не имеет ни трансмембранного, ни внутриклеточного домена и циркулирует как растворимый фактор [10]. В 2015 году была разработана математическая модель диагностики резистентности к лептину, основанная на способности лептина к авторегулированию активности своих рецепторов. На данной модели было продемонстрировано, что при нормальном количестве жировой ткани постоянные инфузии лептина приводят к ослаблению чувствительности организма к нему вследствие снижения плотности лептиновых рецепторов, что в конечном итоге влечет за собой увеличение потребления пищи и ожирение [8].

При дальнейшем изучении лептина было установлено, что он обладает широким спектром функций, как связанных непосредственно с энергетическим обменом, таких как способность ингибировать высвобождение инсулина и мобилизовать жирные кислоты, так и не связанные напрямую с ним, такие как влияние на реакции стресса, функционирование

иммунной, сердечно-сосудистой, женской репродуктивной систем [7, 9].

Одной из нетипичных функций лептина считается его способность воздействовать на процессы обучения, памяти и нервно-психического развития (НПР). Большинство исследований в данном направлении проводилось на экспериментальных животных. Также есть единичные публикации по исследованию влияния лептина на когнитивные функции взрослых пациентов с факторами риска развития нейродегенеративных заболеваний [8, 9, 11].

#### Лептиновая система головного мозга

Лептиновая сигнальная система головного мозга играет ключевую роль в регуляции пищевого поведения, метаболизма и функций нейро-эндокринной системы. Установлено, что низкие физиологические дозы лептина способствуют улучшению пространственного обучения и долговременной памяти, высокие – ухудшают эти показатели [6]. Синаптическим коррелятом долговременной памяти является долговременная потенция (ДВП) – временное усиление синаптической передачи между нейронами, которое возникает при сочетанном возбуждении афферентных волокон [12, 13]. Установлена способность лептина ингибировать блокаду ДВП в срезах гиппокампа, которая возникает при отложении  $\beta$ -амилоида у пациентов с болезнью Альцгеймера [14, 15]. Экспериментально подтверждено, что интравентрикулярные инъекции лептина улучшают пространственную и рабочую память, а также индуцируют позднюю фазу ДВП, которая постоянно регистрируется в гиппокампе у крыс на модели болезни Альцгеймера [16].

Лептин проникает через гематоэнцефалический барьер через активацию укороченных подтипов рецепторов OBR и эндоцитоза [9, 10]. В ЦНС основная масса рецепторов лептина расположена в гиппокампе и гипоталамо-гипофизарной системе [17]. Наличие в гиппокампе высокой экспрессии OBR свидетельствует о важной роли лептина в формировании памяти и процессах обучения. Повышенная плотность лептиновых рецепторов в гипоталамо-гипофизарной системе хорошо соотносится с ее энергетическими функциями [17].

В исследовании, проведенном А.Л. Проскурой [11], рассмотрены биохимические механизмы взаимодействия глутаматных рецепторов (GluR1,2,3), поля CA1 гипоталамуса и комплексов лептин-рецептор лептина (LepR) и показано, что лептин способствует поддержанию на синапсах плотности рецепторов GluR2-AMPA, которые обеспечивают как базовую нейротрансмиссию, так и ее изменение после индукции ДВП. Кроме того, экспериментально установлено, что в гиппокампе лептин может влиять на активность глутаматных рецепторов, тем самым обеспечивая функцию регуляции возбуждающей нейротрансмиссии [18].

Лептин облегчает пресинаптическое высвобождение нейротрансмиттеров и повышает постсинаптическую чувствительность к ним в гиппокампальных нейронах [3, 5]. В экспериментах на мышах было выяснено, что прямое введение в мозг лептина способствовало формированию и потенциации пространственной памяти [18]. В другом исследовании на животных (на крысах Zucker fa/fa и мышах ad/db с дефицитом рецепторов лептина) отмечалось нарушение формирования долговременной памяти и недостаточность нейрональной и поведенческой пластичности [3, 5].

Лептин снижает возбудимость синаптической мембраны, способствует быстрым динамичным перестройкам актинового цитоскелета и росту филоподий на гиппокампальных нейронах [19]. Известно, что эффекты лептина опосредованы сигнальным каскадом фосфоинозито-3-киназы 1 класса и связаны с усилением синаптической эффективности при реализации высших когнитивных функций [19].

Получены данные об участии лептина в процессах взрослого нейрогенеза в зубчатой извилине путем пролиферации недифференцированных клеток при их стимуляции протеинкиназой Akt [5, 20]. Влияние лептина на синаптическую пластичность обусловлено его свойством подавлять апоптоз путем стимуляции 3-фосфоинозитидного пути и способностью оказывать нейротрофическое действие на нейроны [21]. Лептин также способен предотвращать деградацию дофаминэргических нейронов [22], что было также подтверждено на экспериментальной модели Ler ob/ob мышей с ожирением, у которых наблюдалось снижение количества дофамина в ЦНС из-за уменьшения количества активных дофаминэргических нейронов [22]. Лептин обеспечивает аддитивный эффект физической нагрузки и антиоксидантов на индукцию нейрогенеза и улучшение когнитивных функций у взрослых, однако данный механизм необходимо изучить и у детей [23].

В гипоталамо-гипофизарной области основной мишенью лептина служит аркуатное ядро, где выявляется наибольшая концентрация полноразмерных OBRb-рецепторов. Лептин, наряду с инсулином, регулирует здесь возбудимость нейронов, модулируя синаптическую пластичность при реализации когнитивных функций, обучения и формирования памяти [3, 5].

Лептин можно рассматривать как фактор развития психических заболеваний. В ряде работ установлено повышение содержания лептина и положительная корреляция между его уровнем, концентрацией холестерина, избыточной массы тела (МТ) при шизофрении, когда отмечается феномен инсулино- и лептинорезистентности, который ведет к высокой коморбидности и снижению продолжительности жизни. У этих пациентов также обнаруживается значимая отрицательная корреляция между уровнем лептина и выраженностью суицидального поведения [24].

Влияние нарушений обмена лептина на нервно-психическое развитие (НПР) у детей

Представления о взаимодействии нервной и эндокринной систем в регуляции генетических процессов и их влиянии на физическое и НПР у детей сложились в 50-60-х годах в исследованиях отечественных генетиков М.Е. Лобашева, В.В. Пономаренко, Н.Г. Лопатиной и актуальны в настоящее время.

В работах Г.Ф. Елиневской с соавт. [25] показано, что у младенцев, родившихся у матерей с метаболическим синдромом (МС), отмечались гипоксически-ишемические нарушения ЦНС легкой (25%) и средней степеней тяжести (75%). Диагностированы синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионный синдром и синдром угнетения. Структурно-морфологические изменения в головном мозге, по данным нейросонографии, наблюдались у 85%–90% новорожденных, а к концу 1-го месяца жизни в данной группе НПР у детей отставало в среднем на 15–21 балл. По классам неврологических нарушений у всех обследованных детей отмечалось отставание/нарушение тонкой и грубой моторики [25]. В популяционном исследовании немецких ученых [26] указано, что распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) была значительно выше у детей с избыточной МТ/ожирением (7%), чем у сверстников с нормальной МТ (3,5%) и пониженной МТ (4,9%). Дети с избыточным весом (с учетом социально-экономического статуса) имеют в два раза больше шансов получить диагноз СДВГ (OR = 2,0) [31]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о высоком сочетании детского ожирения и эмоциональных нарушений, в том числе депрессивных симптомов [25, 27, 28]. У детей школьного возраста с ожирением установлено более выраженное негативное восприятие окружающего мира с формированием эмоциональных расстройств по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела [27]. В большинстве популяционных и клинических исследований у детей с ожирением были выявлены эмоциональные и поведенческие проблемы по шкале общих психических и поведенческих нарушений [29, 30]. В этом случае чаще всего проявляются эмоциональные расстройства (тревога и депрессия, социальная изоляция) [30, 32].

В работах последних лет среди психологических факторов детского ожирения исследователи чаще стали указывать на импульсивность в структуре СДВГ, неконтролируемое пищевое поведение [31], имеются данные о взаимосвязи между продолжительностью и качеством сна и риском развития ожирения [33]. Выявлена статистически значимая взаимосвязь негативного отношения к собственному телу с общим уровнем тревожности, переживанием социального стресса, фрустрацией потребности в достижении успеха, страхом самовыражения и страхом не соответствовать ожиданиям окружающих, а также связь

искаженного образа собственного тела с переживанием социального стресса у младших школьников [34,35]. Дети 14-15 лет с морбидными формами ожирения имеют достоверно высокие показатели социальной отчужденности, тревожно-депрессивной симптоматики, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [36, 37].

#### Заключение

Лептин и его рецепторы играют важную роль в процессах нейрогенеза, и наряду с инсулином, регулируют возбудимость нейронов гипоталамуса, модулируют синаптическую пластичность, участвуют в формировании памяти и процессов обучения. Нарушения обмена лептина и его регуляции являются фактором риска когнитивной дисфункции и нервно-психической патологии у детей.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** научное исследование выполняется при финансовой поддержке гранта ФГОУ ВО ТГМУ Минздрава России «Сывороточные адипокины и риск развития метаболических нарушений у здоровых и больных детей (при заболеваниях нервной, костно-мышечной, бронхолегочной системы)».

#### Литература / References

1. Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Соколовская Т.А., Матвеев Э.Н. Тенденции заболеваемости и динамика хронизации патологии у детей 0–14 лет в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2019; 65(5):10. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1105/30/lang,ru/> doi. org: 10.21045/ 2071-5021-2019-65-5-10. [Bant'yeva M.N., Manoshekina E.M., Sokolovskaya T.A., Matveev E.N. Trends in morbidity and dynamics of chronicity of pathology in children 0–14 years old in the Russian Federation. *Social aspects of public health [online edition]*. 2019; 65 (5): 10. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1105/30/lang,ru/> doi. org: 10.21045 / 2071-5021-2019-65-5-10]
2. Осмоловский С.В., Колпаков С.Л., Осмоловский Д.С. Факторы риска заболеваемости детей Приморского края болезнями нервной системы. *Детская и подростковая реабилитация*. 2019; 1 (37): 38–44. [Osmolovskiy S.V., Kolpakov S.L., Osmolovskiy D.S. Risk factors for the incidence of diseases of the nervous system in children of the Primorsky Territory. *Rehabilitation for children and adolescents*. 2019; 1 (37): 38–44(In Russ).]
3. Li X. L., Aou S., Oomura Y., Hori N., Fukunaga K., Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor – deficient rodents. *Neurosci*. 2002; 113: 607–615. doi. org: 10.1016/s0306-4522(02)00162-8
4. Shimizu Y, Son C, Aotani D, Nomura H, Hikida T, Hosoda K, Nakao K. Role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient ob/ob mice. *Neurosci Lett*. 2017 Feb 15;640:60–63. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.033.
5. Ramos-Rodriguez J. J., Molina-Gil S., Orti-Barajas O., Jimenez-Palomares M., Perdomo G., Cozar-Castellano I., Lechuga-Sancho A.M., Garcia-Alloza M. Central proliferation and neurogenesis is impaired in type 2 diabetes and prediabetes animal models. *PLoS One*. 2014; 9: e89229. doi.org/10.1371/journal.pone.0089229
6. Oomura Y, Aou S, Fukunaga K. Prandial increase of leptin in the brain activates spatial learning and memory. *Pathophysiology*. 2010; 17: 119–127. doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.04.004
7. Белик Е.В., Груздева О.В., Паличева Е.И. Инсулин и лептин: спорные и нерешенные вопросы их взаимодействия. *Атеросклероз*. 2019;15(1):49–57. doi.org/10.15372/ATER20190107. [Belik E.V., Gruzdeva O.V., Palicheva E.I. Insulin and leptin: controversial and unresolved issues of their interaction. *Atherosclerosis*. 2019; 15 (1): 49–57 (In Russ). doi.org/10.15372/ ATER20190107]
8. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Белик Е.В., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):62–66. doi. org/10. 14341/probl8740. [Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Belik E.V., Palicheva E.I., Barbarash O.L. Leptin resistance, unresolved diagnostic issues. *Endocrinology Problems*. 2018; 64 (1): 62–66 (In Russ). doi. org/10. 14341 / probl8740]
9. Алипкина С.И., Налобин Д.С., Галиакберова А.А., Трошев Д.В., Краснов М.С., Богуславский Д.В., Глазко Т.Т., Глазко В.И., Косовский Г.Ю. Лептин и его рецептор в норме и при патологии. *Успехи современной биологии*. 2019; 139 (4): 352–364. doi. org:10.1134/S0042132419040033. [Alipkina S.I., Nalobin D.S., Galiakberova A.A., Troshev D.V., Krasnov M.S., Boguslavsky D.V., Glazko T.T., Glazko V.I., Kosovskiy G. NS. Leptin and its receptor in health and disease. *Advances in modern biology*. 2019; 139 (4): 352–364 (In Russ).]. doi. org: 10.1134 / S0042132419040033]
10. Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы. *Окружающая среда и энергетическое*. 2019;2:55–82. [Osipova A.A. The role of leptin in the regulation of energy metabolism and the functioning of living organisms. *Environment and Energy Science*. 2019; 2: 55–82 (In Russ).]
11. Проскура А.Л., Вечкапова С.О., Исламова М.Ю., Ратушняк А.С. Эффекты лептина и инсулина на синаптическую пластичность в гиппокампе. *Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. Сборник статей*. Под редакцией А.В. Бережнова, В.П. Зинченко. Пушино, 2021. Стр.: 458–462. [Proskura A.L., Vechkapova S.O., Islamova M.YU., Ratushnyak A.S. Effekty leptina i insulina na sinapticheskuyu plastichnost' v gippokampe. *Receptory i vnutrikletchnaya signalizaciya. Digest of articles*. In A.V. Berezhnova, V.P. Zinchenko, editors. Pushchino, 2021. P.: 458–462 (In Russ).]
12. Bogatov N.M., Grigoryan L.R., Ponetaeva E.G., Sinisyn A.S. Calculation of action potential propagation in nerve fiber. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2014; 114: 170–174. doi. org: 10.1016/j.pbiomolbio .2014.03.002
13. Lomo T. The discovery of long – term potentiation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological*. 2003 Apr 29; 358(1432): 617–620. doi. org: 10.1098/rstb.2002.1226
14. Shankar G., Li S., Mehta T., Garcia-Munoz A., Shepardson N.E., Smith I., Brett F.M., Farrell M.A., Rowan M.J., Lemere C.A., Regan C.M., C.M. Walsh C.M., Sabatini B.L., Selkoe D.J. Amyloid- $\beta$  protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*. 14, 837–842 (2008). <https://doi.org/10.1038/nm1782>
15. Doherty G. H., Beccano-Kelly D., Yan S.D., Gunn-Moore F. J., Harvey, J. Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid  $\beta$ . *Neurobiology of Aging*, 2013;34(1): 226–237. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.003
16. Tong J.Q., Zhang J., Hao M., Yang J., Han Y.F., Liu X.J., Shi H., Wu M.N., Liu Q.S., Qi J.S. Leptin attenuates the detrimental effects of  $\beta$ -amyloid on spatial memory and hippocampal late-phase long term potentiation in rats. *Hormones and Behavior* 2015;73:125–30. doi: 10.1016/j.yhbeh. 2015. 06.013. 2015.
17. Ha S., Baver S., Huo L., Gata A., Hairston J., Huntoon N., Li W., Zhang T., Benecchi E.J., Ericsson M., Hentges S.T., Bjørbaek, C. Somato-dendritic localization and signaling by leptin receptors in hypothalamic POMC and AgRP neurons. *PLoS one* 8(10), e77622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077622>

18. Harvey J., Solovyova N., Irving A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Prog Lipid Res.* 2006 Sep;45(5):369–78. doi: 10.1016/j.plipres.2006.03.001.
19. Sahin G.S., Luis Rodriguez-Llamas J., Dillon C., Medina I., Appleyard S.M., Gaiarsa J.L., Wayman G.A. Leptin increases GABAergic synaptogenesis through the Rho guanine exchange factor  $\beta$ -PIX in developing hippocampal neurons. *Science Signaling.* 2021;14(683):eabe4111. doi: 10.1126/scisignal.abe4111.
20. Проскура А.Л., Малахин И.А., Турнаев И.И., Суслов В.В., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Межмолекулярные взаимодействия в функциональных системах нейрона. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2013; 17(4): 1–7. [Proskura A.L., Malakhin I.A., Turnaev I.I., Suslov V.V., Zapara T.A., Ratushnyak A.S. Intermolecular interactions in functional systems of a neuron. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2013; 17(4): 1–7 (In Russ).]
21. Morton G. J., Gelling R. W., Niswender K. D., Morrison C. D., Rhodes C. J., Schwartz M. W. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metabolism* 2005;2:411–420. doi.org/10.1016/j.cmet.2005.10.009
22. Roseberry A. G., Painter T., Mark G. P., Williams J. T. Decreased vesicular somatodendritic dopamine stores in leptin-deficient mice. *J. Neurosci.* 2007; 27:7021–7027. doi.org/10.3410/f.717147836.792402998
23. Yook J.S., Rakwal R., Shibato J., Takahashi K., Koizumi H., Shima T., Ikemoto M.J., Oharomari L.K., McEwen B.S., Soya H. Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 May 28;116(22): 10988–10993. doi: 10.1073/pnas.1815197116.
24. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией. *Доктор. Ру.* 2020; 19(4): 50–54. doi.org: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-50-54. [Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V. The role of adipokines in the formation of metabolic disorders in patients with schizophrenia. *Doctor. RU.* 2020; 19 (4): 50–54 (In Russ).] doi.org: 10.31550 / 1727-2378-2020-19-4-50-54]
25. Елиневская Г.Ф., Прилуцкая В.А., Елиневский В.Б. Влияние метаболических нарушений у матерей на состояние здоровья детей периода новорожденности. *Медицинский журнал. Белорусский государственный медицинский университет.* 2012; 1: 12–15. [Elinevskaya G.F., Prilutskaya V.A., Elinevskiy V.B. Influence of metabolic disorders in mothers on the health status of children of the neonatal period. *Medical journal. Belarusian State Medical University.* 2012; 1: 12–15 (In Russ).]
26. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, Cortet B. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2703–13. doi: 10.1210/jc.2011–0047.
27. Ахмедов Ш., Вахобов Л., Абдурахимов А., Нугманов О. Взаимозависимость лептина, инсулиновых гормонов и ожирения. *Re-Health Journal.* 2020;2–3(6):148–151. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10100. [Akhmedov Sh., Vakhobov L., Abdurakhimov A., Nugmanov O. Interdependence of leptin, insulin hormones and obesity. *Re-Health Journal.* 2020; 2-3 (6): 148–151 (In Russ).] doi: 10.24411 / 2181-0443 / 2020-10100]
28. Ахмедова Р. М., Софронова Л. В. Ожирение у детей: оценка качества жизни. *Медицинский альманах.* 2012; 5 (24) : 20-24. [Akhmedova R. M., Sofronova L. V. Obesity in children: an assessment of the quality of life. *Medical almanac.* 2012; 5 (24) : 20–24 (In Russ).].
29. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63.: 824–830. doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824
30. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(1):30–34; https://doi.org/10.14341/omet.2017130-34. [Smirnova E.N., Shulkina S.G. The content of leptin, soluble leptin receptors and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2017; 14 (1): 30-34 (In Russ).]
31. Erhart M., Herpertz-Dahlmann B., Wille N., Sawitzky-Rose B., Holling H., Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention – deficit /hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(1):39–49. doi.org/10.26226/morressier.5971be87d462b80290b53306
32. Ткаченко Н.В. Заика В.Г., Андреева В. О. Психопатологические нарушения у девочек-подростков с ожирением и роль нейробиохимических механизмов в их развитии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018; 13(2):352–355. doi.org/10.14300/ mnnc.2018. 13047 ISSN – 2073–8137. [Tkachenko N.V., Zaika V.G., Andreeva V.O. Psychopathological disorders in adolescent girls with obesity and the role of neurobiochemical mechanisms in their development. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2018; 13 (2): 352–355 (In Russ). doi.org/10.14300/mnnc.2018.13047 ISSN – 2073–8137]
33. Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Бабыкина Е.Г., Николаенко О.В., Ковин Е.А., Баженова О.В., Береснева В.Э., Бухарова С.Ю. Интеракции между нарушениями сна, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(4):25–30. https://doi.org/10.14341/omet.9963. [Brodovskaya T.O., Grishina I.F., Babykina E.G., Nikolaenko O.V., Kovin E.A., Bazhenova O.V., Beresneva V.E., Bukharova S.Yu. Interactions between sleep disorders, obesity and type 2 diabetes. *Obesity and Metabolism.* 2019; 16 (4): 25–30 (In Russ). https://doi.org/10.14341/omet.9963]
34. Pizzi M.A., Vroman K. Childhood obesity: effects on children's participation, mental health, and psychosocial development. *Occupational Therapy In Health Care.* 2013; 27(2):99–112 doi.org/10.3109/07380577.2013.784839
35. Hjern A., Alfven G., Ostberg V. School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. *Acta Paediatr.* 2008;97(1):112–117. doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00585.x
36. Несват В.А. Проблема ожирения и индивидуально-психологические особенности больных ожирением. *Международный научный альманах.* 2016; 2 : 89–94. [V.A. Nesvat Obesity problem and individual-psychological characteristics of obese patients. *International Scientific Almanac.* 2016; 2 : 89–94 25–30 (In Russ).].
37. Белых Н.А., Блохова Е.Э., Фролов А.И., Рогова П.А. Психологические особенности личности детей с избыточной массой тела и ожирением. *Сетевой научный журнал «личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие» [сетевое издание].* 2019;7.3(26): 491–500. URL: www.humjournal.rzgmu.ru. doi: 10.23888/humJ20193491-500. [Belykh N.A., Blokhova E.E., Frolov A.I., Rogova P.A. Psychological characteristics of the personality of children with overweight and obesity. Online scientific journal "Personality in a Changing World: Health, Adaptation, Development" [online edition]. 2019; 7.3 (26): 491-500. URL: www.humjournal.rzgmu.ru. doi: 10.23888 / humJ20193491-500.]