– Vol. 80, №3. – e12868. doi:10.1111/aji.12868.
33. Schistosome egg antigens elicit a proinflammatory response by trophoblast cells of the human placenta / E.A. McDonald, J.D. Kurtis, L. Acosta [et al.] // Infect. Immun. – 2013. – Vol. 81, №3. – P. 704-712. doi: 10.1128/IAI.01149-12.
34. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation / T. Shimizu //Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2009. – № 49. – P.123-50. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145616.
35. The peroxisome proliferator-activated receptors under epigenetic control in placental metabolism and fetal development / A. Lendvai, M.J. Deutsch, T. Plösch [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 310, №10. – e797-e810. doi:10.1152/ajpendo.00372.2015.
36. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acids / D. Pandya, M.K. Das, A. Sarkar [et al.] // Cell. Biol. Int. – 2016. – Vol. 40, №6. – P. 652-661. doi:10.1002/cbin.10601.

О.В. Кочетова, З.А. Шангареева, Т.В. Викторова, Г. Ф. Корытина

РОЛЬ ГЕНОВ ЛЕПТИНА И РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА ПРИ РАЗВИТИИ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.20201.73.26

УДК - 575.113.2

Проведена оценка роли полиморфных вариантов генов лептина (*LEP rs2167270*) и рецептора лептина (*LEPR rs1137100*) при развитии детского ожирения и пищевого поведения. Ассоциации с развитием ожирения при сравнении детских групп между собой не выявлено. Вместе с тем установлена ассоциация полиморфного локуса гена *LEP* (*rs2167270*) по следующим шкалам опросника CEBQ: «удовольствие от еды, EF», «медлительность в приеме пищи, SE» и уровнем глюкозы. Для локуса *rs1137100* гена *LEPR* ассоциации показаны с такими антропометрическими показателями, как масса тела при рождении, в настоящее время, Z-score, с уровнем перцентилей.

Ключевые слова: ожирение у детей, пищевое поведение, CEBQ, полиморфизм, лептин, рецептор лептина.

The role of polymorphic variants of leptin (*LEP rs2167270*) and leptin receptor (*LEPR rs1137100*) genes in the development of child obesity and eating behavior was estimated. There was no association with the development of obesity when comparing children's groups with each other. At the same time, the association of *LEP* (*rs2167270*) was established according to the following scales of the CEBQ questionnaire: "pleasure of eating, EF", "slowness in eating, SE" and glucose level. For the *rs1137100* locus of the *LEPR* gene, the associations are shown with such anthropometric parameters as birth weight, weight at present, Z-score, and percentile level.

Keywords: obesity in children, eating behavior, CEBQ, polymorphism, leptin, leptin receptor.

Введение. По данным ВОЗ, количество случаев детского ожирения достигло тревожного уровня во многих странах и продолжает расти (https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/ru/). Исследования российских авторов отмечают рост числа детей с ожирением, особенно у мальчиков в возрасте 11 лет [4]. Установлено, что лишь 60% обследуемых школьников имели нормальную массу тела, тогда как 40% имели избыточную массу тела с ожирением, а 10% относились к группе детей с недостаточной массой [4]. Известно, что основной причиной детского ожирения является энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма (ВОЗ https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/ru/). Однако только изменениями физической активности и высоким потреблением жирной пищи нельзя объяснить случаи семейного ожирения, к тому же известно более 79 синдромов, связанных с ожирением. Выявление генов морбидного ожирения позволит проводить корректирующую терапию начиная с детства [9].

Одним из наиболее известных генов ожирения является ген пептидного гормона лептина, отвечающего за анорексигенное действие или подавление аппетита. Лептин, с одной стороны, снижает образование инсулина, с другой - повышает чувствительность клеток к инсулину. В свою очередь это может способствовать развитию резистентности к инсулину и формированию СД2 (сахарного диабета 2-го типа) у обладателей повышенного уровня лептина. Полиморфный маркер *rs2167270* гена *LEP* коррелирует с уровнями лептина, а также ассоциирован с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 14, 16]. Полиморфный маркер, обуславливающий замену *A* на *G* в положении -2548 выше стартового сайта ATG в 5'-области промотора гена лептина, отвечает за измененную экспрессию. Так, по сравнению с аллелем *G* аллель *A* ассоциирован с повышенной в два раза экспрессией гена [18]. Независимо от механизмов, участвующих в возникновении резистентности к лептину у лиц с ожирением, важно отметить наличие как высоких концентраций лептина в крови, так и очень низких. Высокая концентрация может быть причиной резистентности к лептину. И отвечает за активацию молекулярных механизмов, лежащих в основе резистентности к лептину. С другой стороны, известный дефект лептина, приводящий к нарушению структуры, и снижение уровня лептина приводят к постоянному чувству голода у больных, соответственно ожирению.

Проявление лептина также опосредовано связыванием с соответствующим рецептором (*LEPR*), расположенным на мембране гипоталамических клеток [12]. *LEPR* принадлежит к семейству рецепторов цитокинов класса [13]. Известны функционально значимые полиморфные варианты гена рецептора лептина с возможным биологическим воздействием на метаболическую регуляцию. Полиморфный маркер *rs1137100* гена *LEPR* расположен в 4-м экзоне и приводит к замене аминокислоты в белковой последовательности (K109R). В нашем исследовании была выявлена ассоциация локуса *rs1137100* этого гена с уровнем ИМТ в популяции татар с СД2 [1]. Лептин действует с рецепторами гипо-

КОЧЕТОВА Ольга Владимировна – к.б.н., н.с. Института биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, olga_mk78@mail.ru; **ШАНГАРЕЕВА Зиля Асгатовна** – к.м.н., доцент Башкирского ГМУ; **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой БГМУ, **КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна** – д.б.н., с.н.с., зав. лаб. ИБГ УФИЦ РАН.

таламуса, вызывая чувство сытости, ингибируя нейрональную активность орексигенного нейропептида Y (NPY) / агути-родственного пептида (AgRP) и стимулируя анорексигенную активность нейронов.

Пищевое поведение, являющееся основным фактором формирования ожирения, также определяется генетическими факторами [17]. В исследовании Martín-Pérez C. с соавт. было показано нарушение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы при переедании и ожирении у подростков, нарушение пищевого поведения определялось с использованием опросника CEBQ [11].

Целью нашей работы явился анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *LEP (*rs2167270) и *LEPR* (*rs1137100)* с детским ожирением и оценкой пищевого поведения у детей.

Материал и методы исследования. В исследовании были использованы образцы ДНК 380 детей, проживающих в г. Уфа. Из них 170 пациентов с ожирением и избыточной массой тела и 210 детей без признаков ожирения (табл. 1). Средний возраст детей в группе с ожирением составил 7,1±2,3, в контрольной группе 7,3±2,5 года (возраст варьировал от 2 до 10 лет). Антропометрическое измерение было осуществлено в соответствии со стандартными методами. Для оценки антропометрического статуса использовались справочные таблицы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2006 и 2007 гг., которые основаны на Z-баллах для индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от пола и возраста. Для статистического анализа избыточный вес был определен следующим образом: для детей до 5 лет (z>+2 балла) (http://who.int/childgrowth/standards/ru/), для детей в возрасте от 5 до 10 лет (z>+1) (http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html). Выборка сформирована на базе многопрофильного стационара ГКБ №17 г. Уфа.

Генотипирование. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием метода фенольно-хлороформной очистки. Условия проведения ПЦР, последовательности праймеров представлены в работе Крылова М. Ю. с соавт. [2]. Результаты амплификации и рестрикции оценивали при помощи вертикального электрофореза в 6–8%-ном полиакриламидном геле. Гель окрашивали раствором бромистого этидия (0,1 мкг/мл) в течение 15 мин и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Для определения размеров продукта использовали маркер молекулярной массы с шагом 100 пн (СибЭнзим, Россия). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Анализ пищевого поведения (ПП) проводили по опроснику Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) [8], состоящему из 8 шкал, измеряемых в баллах: реагирование на еду (Food responsiveness, FR); удовольствие от еды (Enjoyment of food, EF); ощущение сытости (Satiety responsiveness, SR); медлительность в приеме пищи (Slowness in eating, SE); суетливость, привередливость в еде (Food fussiness, FF); эмоциональное переедание (Emotional over-eating, EOE); эмоциональное недоедание (Emotional under-eating, EUE); желание частого употребления напитков (Desire to drink, DD). Опросник CEBQ обладает хорошими психометрическими свойствами: внутренней согласованностью, надежностью тестирования и стабильностью в динамике. Используется для анализа пищевого поведения детей младшего возраста.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ SPSS Statistics 22. Ассоциацию между полиморфными вариантами исследуемых генов и ожирением оценивали с использованием критерия $\chi 2$-Пирсона. Сравнивали попарно группы пациентов ожирением и детей контрольной группы. Рассчитывали частоту аллелей и генотипов, соответствие распределения частоты генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2 и P). Логистическую регрессию использовали для выявления ассоциации полиморфных вариантов изученных генов с развитием ожирения и пищевого поведения; экспоненту отдельного коэффициента регрессии (beta) интерпретировали как отношение шансов (OR) с расчетом 95%-ного доверительного интервала. Вклад аллельных вариантов изучаемых генов-кандидатов в вариабельность количественных клинико-биохимических показателей (уровень глюкозы) и баллов CEBQ определяли с помощью критерия Крускела–Уоллиса (в случае трех групп) или Манна–Уитни (в случае двух групп).

Результаты и обсуждение. Были проведены анализ на соответствие распределения частоты генотипов полиморфных локусов равновесию Харди–Вайнберга и оценка частоты

Таблица 1

Клиническая и биохимическая характеристика детей

Параметр	Нормальная масса тела (N=210)	Ожирение (N=170)	P
Мальчики,% (N)	118 (56,2%)	92 (54,1%)	0,67
Девочки,% (N)	92 (43,8%)	78 (45,9%)	0,71
Возраст, лет	7,3±2,5	7,1±2,3	0,81
Масса тела, кг	19,7±3,5	22,4±2,6	**0,002**
Рост, см	113,1±8,9	106,8±7,3	0,08
Процентиль	38,9±10,1	92,5±3,2	**0,0001**
ИМТ, кг/м^2	15,5±2,1	19,6±3,4	**0,0001**
Гестационный возраст, недель	39,1±1,1	39,0±1,4	0,78
Масса тела при рождении, г	3313±100	3376±110	0,69
CEBQ			
FR реакция на пищевые продукты	1,9±0,47	2,2±0,77	**0,01**
EOE эмоциональное переедание	1,6±0,54	1,7±0,63	0,89
EF наслаждение пищей (удовольствие от еды)	3,0±0,63	3,35±0,82	**0,03**
DD желание пить	2,9±0,84	2,8±0,81	0,13
SR реакция на насыщение	3,1±0,57	2,99±0,60	0,22
SE медлительность в еде	2,5±0,58	2,6±0,70	0,94
EUE эмоциональное недоедание	2,8±0,78	2,8±0,87	0,87
FF суетливое питание	2,9±0,43	3,1±0,49	0,73

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия, P – уровень значимости.

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей генов *LEP* и *LEPR*

Генотип и аллель	Ожирение (N=170) N (%)	Контроль (N=270) N (%)	P*	P**	P***
	LEP rs2167270				
GG	73 (42,94)	126 (46,67)	0,63		
AG	73 (42,94)	113 (41,85)			
AA	24 (14,12)	31 (11,48)		0,07	0,66
G	219 (64,41)	365 (67,59)			
A	121 (35,59)	175 (32,41)	0,37		
	LEPR rs1137100				
AA	69 (40,59)	125 (46,30)	0,31		
AG	84 (49,41)	127 (47,04)			
GG	17 (10,00)	18 (6,67)		0,13	0,36
A	222 (65,29)	377 (69,81)			
G	118 (34,71)	163 (30,19)	0,19		

Примечание. N - количество индивидов в группе. P* - уровень значимости P при сравнении частоты аллелей или генотипов контрольной группы и группы больных, P**- уровень значимости трендового теста Армитажа, P*** -уровень значимости с учетом пола, возраста гестации, вскармливания. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (P<0,05).

редкого аллеля (minor allele frequency, MAF) в выборках больных и в контроле. Получены следующие результаты при изучении группы контроля: для локуса *rs1137101* гена *LEPR* (PX-B= 0,06, MAF = 0,3019), для локуса *rs2167270* гена *LEP* (P=0,53, MAF=0,3241), в группе больных для локуса *rs1137101* гена *LEPR* (PX-B=0,23, MAF=35,59) и для локуса *rs2167270* гена *LEP* (PX-B=0,23, MAF=35,59).

Анализ шкал опросника CEBQ показал различия в сравниваем группах детей по показателям «реакция на пищевые продукты, FR» (P=0.01) «удовольствие от еды, EF» (P=0.03). Эти показатели определяли низкую степень насыщения, повышенный аппетит и интерес к пище, способствующих развитию избыточной массы тела. Сходные результаты были выявлены в работе Гирш Я. В. с соавт. [3].

При сравнительном анализе частоты аллелей и генотипов по изученным полиморфным маркерам генов *LEP* и *LEPR* между пациентами с ожирением и детьми контрольной группы статистически значимых различий получено не было (табл.2). Далее мы провели анализ количественных параметров ожирения и пищевого поведения (табл. 3). Была установлена ассоциация полиморфных вариантов гена *LEP* с такими параметрами, как «удовольствие от еды, EF» (P=0.03) и «медлительность в приеме пищи, SE»

Таблица 3

Ассоциации полиморфных локусов генов *LEP*, *LEPR*, клинико-антропометрических параметров и шкал пищевого поведения (CEBQ) у детей

Параметр	*LEP rs2167270*			P*	P**	*LEPR rs1137100*			P*	P**
	GG	*AG*	*AA*			*AA*	*AG*	*GG*		
FR, балл	1,82 (0,09)	1,81 (0,1)	1,95 (0,45)	0,89	0,72	1,78 (0,08)	1,90 (0,24)	2 (0,14)	0,51	0,12
EOE, балл	1,53 (0,12)	1,73 (0,14)	1,69 (0,53)	0,58	0,75	1,52 (0,1)	1,86 (0,21)	2 (0,49)	0,16	0,07
EF, балл	2,62 (0,2)	3,04 (0,13)	3,62 (0,41)	**0,03**	**0,04**	2,9 (0,13)	3,08 (0,29)	0,86 (0,75)	0,84	0,12
DD, балл	3,12 (0,22)	2,79 (0,19)	2,92 (0,25)	0,52	0,15	2,87 (0,15)	3,5 (0,25)	2,75 (0,21)	0,34	0,36
SR, балл	3,25 (0,12)	3,12 (0,17)	3,05 (0,39)	0,75	0,79	3,19 (0,11)	3,1 (0,25)	2,95 (0,15)	0,75	0,37
SE, балл	2,92 (0,15)	3,75 (0,37)	2,64 (0,14)	**0,0096**	**0,045**	2,88 (0,12)	2,96 (0,25)	3,19 (0,58)	0,43	0,29
EUE, балл	2,84 (0,19)	2,62 (0,19)	2,81 (0,43)	0,72	0,83	2,76 (0,14)	2,71 (0,31)	2,94 (0,68)	0,80	0,73
FF, балл	3,05 (0,12)	2,81 (0,09)	3,38 (0,22)	0,063	0,19	2,96 (0,09)	3,11 (0,09)	3,12 (0,38)	0,49	0,56
ИМТ, кг/м^2	15,86 (0,31)	20,68 (2,25)	18,24 (1,18)	0,17	0,19	18,35 (2,07)	19,05 (1,38)	18,18 (1,03)	0,96	0,80
Возраст, месяц	52,11 (7,53)	56,55 (7,91)	28,36 (9,42)	0,2	0,14	47,35 (6,41)	63,12 (9,52)	26,58 (7,14)	0,076	0,04
Масса тела при рождении, г	3226,32 (109,4)	3237,17 (112,93)	3282,5 (169,04)	0,97	0,96	3248,19 (110,19)	3264,92 (112,13)	2855,56 (226,15)	**0,02**	**0,03**
Масса тела, кг	18,16 (1,68)	20,92 (2,31)	14,84 (3,47)	0,34	0,32	17,37 (1,52)	23,3 (2,88)	12,38 (1,94)	**0,032**	**0,03**
Z-score	-0,29 (0,3)	0,67 (0,35)	1,01 (0,92)	0,13	0,05	-0,22 (0,31)	0,78 (0,41)	1,53 (0,79)	**0,028**	**0,015**
Прецентили	40,06 (5,02)	55,44 (4,73)	60,13 (10,47)	0,059	0,06	70,74 (9,95)	52,21 (5,43)	44,12 (4,56)	**0,041**	**0,015**
Глюкоза, ммоль/л	5,32 (0,23)	5,18 (0,16)	6,25 (0,45)	**0,032**	**0,04**	5,35 (0,18)	5,46 (0,22)	5,1 (0,38)	0,73	0,46

Примечание. P*-уровень значимости, P**- уровень значимости с поправками на пол, срок рождения, кормление.

(P=0.0096). Носители аллеля *A* имели более высокие баллы по параметру EF и низкие по параметру SE (табл. 3). Ассоциация для локуса *rs2167270* гена *LEP* была установлена при анализе уровня глюкозы-натощак (P=0.032). Носители генотипа *AA* имели высокий уровень глюкозы крови, достигавший 6.25 ммоль/л. Можно предположить, что аллель *A* является аллелем риска при формировании нарушений пищевого поведения у детей, а также приводит к развитию инсулиновой резистентности. В работе Poitou C. с соавт. было выявлено снижение уровня лептина у детей с морбидным ожирением носителей генотипов *GG* (*rs2167270*) [15]. По данным других авторов, аллель *G* ассоциировал с пониженным уровнем лептина в крови [6]. Наше исследование подтверждает отсутствие взаимосвязи полиморфного локуса *rs2167270* гена *LEP* с риском развития ожирения у детей [7] и указывает на неоднозначность получаемых результатов.

Ассоциации с массой тела при рождении, массой тела в настоящее время, показателями Z-score и уровнем перцентилей были установлены для локуса *rs1137100* гена *LEPR* (P=0.02, P=0.032, P=0.028, P=0.04) (табл. 3). Носители аллеля *A* (генотипы *AA* и *AG*) имели более высокую массу при рождении и в настоящее время, высокие показатели Z-score и уровня перцентилей. По этому локусу получены неоднозначные результаты. Ассоциация с ожирением у подростков выявляется как с аллелем *A,* так и *G* [10]. Для аллеля *A* локуса *rs1137100* гена *LEPR* показано наличие повышенного уровня лептина и нарушения толерантности к глюкозе у девочек с андроидным морфотипом, для аллеля *G* выявлена ассоциация у девочек с гиноидным морфотипом ожирения [10].

В ряде исследований была показана выраженная резистентность к лептину у лиц с ожирением, его уровень намного превышал у таких пациентов. Скорее всего, ассоциация связана с лептиновой резистентностью, обусловленной рецептором лептина.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлена ассоциация локуса *rs2167270* гена *LEP* с пищевыми особенностями детей (CEBQ) и уровнем глюкозы. Выявлена ассоциация с антропометрическими характеристиками у детей по локусу *rs1137100* гена *LEPR.*

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350031-4) и при частичной поддержке грантов РФФИ (проект №20-013-00261).

Литература

1. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228) и LPL (rs320) с риском развития сахарного диабета 2-го типа / О. В. Кочетова, Д. Ш. Авзалетдинова, Л. Ф. Шарипова [и др.] // Генетика. - 2019. - Т. 55. - №4. - С. 458-467.

Analysis of associations of polymorphic variants of LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus / O. V. Kochetova, D. S. Avzaletdinova, L. F. Sharipova [et al.] // Russian Journal of Genetics. - 2019. – V. 55.- №.4. -P. 495-503.

2. Крылов М. Ю. Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы Gln223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе / М.Ю. Крылов, Л.И. Беневоленская, В.А. Мякоткин // Научно-практическая ревматология. - 2010. - №.5. – С. 27—31.

Krylov M.Yu. Leptin A19G polymorphism and Leptin receptor Gln223Arg and Lys109Arg polymorphisms in postmenopausal osteoporosis/ M.Yu. Krylov, L.I. Benevolenskaya, V.A. Myakotkin //Scientific-practical rheumatology. - 2010. - №.5. – P. 27—31.

3. Особенности пищевого поведения детей младшей возрастной группы, проживающих в условиях урбанизированного города и районных центров / Я.В. Гирш, Т.А. Юдицкая, А.А. Тепляков [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018.- №2.- С. 47-51.

Food behavior features of children of younger age group living in urbanized cities and district centers / Y.V. Girsh, T.A. Yuditskaya, A.A. Teplyakov [et al.]// Vestnik SurGU. Medicina. – 2018 - № 2. – P. 47-51.

4. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования / Л.С. Намазова-Баранова, К.А. Елецкая, Е.В. Кайтукова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – V.15. - №4. – С. 333–342.

Namazova-Baranova L.S. Assessment of the physical development of children of middle and senior school age: analysis of the results of a cross-sectional study/ L.S. Namazova-Baranova, K.A. Eletskaya, E.V. Kaitukova [et al.] // Pediatric Pharmacology. 2018. – V.15. - №4. – P. 333–342.

5. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus / M. Romanowski, V. Dziedziejko, A Maciejewska-Karlowska [et al.] // Pharmacogenomics. – 2015. V.16. - №11. -P. 1243-51.

6. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low Leptin levels / J. Hager, K. Clement, S. Francke [et al.] // Int J Obes. – 1998. – V. 22. – P. 200–5.

7. Associations of maternal diet and placenta leptin methylation / T.E. Daniels, A.I. Sadovnikoff, K.K. Ridout [et al.] // Mol Cell Endocrinol. - 2020. - V. 505.- P.110739.

8. Carnell S. Measuring behavioural susceptibility to obesity: Validation of the child eating behaviour questionnaire / S. Carnell, J. Wardle // Appetite. - 2007. - V. 48. - №1. P. 104-113.

9. Comprehensive identification of pleiotropic loci for body fat distribution using the NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies / Y. Kaur, D.X. Wang, H.Y. Liu [et al]. // Obes Rev. -2019. – V. 20. - №3.- P. 385-406.

10. GP222 Clinical and metabolic parameters in girls-carriers of LEPR rs1137100 with android and gynoid obesity / E. Sheneman, T. Bairova, K. Ievleva, L. Rychkova [et al.]// ADC. – 2019. - 104. Suppl 3 - A1–A428.

11. Hypothalamic Networks in Adolescents With Excess Weight: Stress-Related Connectivity and Associations With Emotional Eating/ C. Martín-Pérez, O. Contreras-Rodríguez, R. Vilar-López [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 2019. – V. 58. - №2.- P. 211-220.e5.

12. Lavens D. Review: negative regulation of leptin receptor signaling/ D. Lavens, J. Piessevaux, J. Tavernier // Eur Cytokine Netw. – 2006. -V.17.- P. 211-219.

13. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice / C. Vaisse, J.L. Halaas, C.M. Horvath [et al.] // Nat Genet. – 1996. –V.14.- P. 95-97.

14. Leptin and incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S.S. Martin, M.J. Blaha, E.D. Muse [et al.] // Atherosclerosis. - 2014. –V. 239. - №1.- P 67–72.

15. Relationship between single nucleotide polymorphisms in Leptin, IL6 and Adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery / C. Poitou, J.M. Lacorte, M. Coupaye [et al.] // Obes Surg. – 2005. – V.15. - №1.- P. 11–23.

16. The effect of leptin promoter and leptin receptor gene polymorphisms on lipid profile among the diabetic population: modulations by atorvastatin treatment and environmental factors / S.I. Al-Azzam, O.F. Khabour, K.H. Alzoubi [et al.] // J. Endocrinol. Invest. - 2014. – V. 37.- №9.- P. 835–842.

17. M.B. Van den Bree. Genetic and environmental influences on eating patterns of twins aged >50 y/ M.B. Van den Bree, L.J. Eaves, J.T. Dwyer // Am J Clin Nutr. - 1999. – V. 70. -P. 456 - 465.

18. Wu L. Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis/ L. Wu, D. Sun // Int J Environ Res Public Health. – 2017. –V. 14.- №4.- P. 375.