

УДК 575.174.015.3:616-053.2-056.257

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

Поліморфізм гена *LEPR* у дітей із гіпоталамічним ожирінням

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2026. 1(105): 67-73. doi: 10.15574/PP.2026.1(105).6773

For citation: Bolshova OV, Ryznychuk MO, Malinovska TM, Kvachenyuk DA. (2026). Polymorphism of the *LEPR* gene in children with hypothalamic obesity. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(105): 67-73. doi: 10.15574/PP.2026.1(105).6773.

Ожиріння в дітей є складним мультифакторним станом, що формується під впливом генетичних, епігенетичних і середовищних чинників. Важливу роль у регулюванні енергетичного балансу відіграє лептин - гормон, який продукується адипоцитами та реалізує свою дію через лептиновий рецептор (*LEPR*), основна експресія якого відбувається в гіпоталамусі.

Мета – оцінити вплив поліморфізму Q223R (rs 1137101) гена *LEPR* на ризик розвитку гіпоталамічного ожиріння в дітей.**Матеріали і методи.** Обстежено 36 дітей віком 14,53±2,24 року з гіпоталамічним ожирінням. Визначено масу тіла, індекс маси тіла, індекс НОМА-IR за міжнародними стандартами. Проведено генотипування поліморфізму *LEPR* Q223R (rs 1137101) методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Статистичну обробку виконано в Microsoft Excel, розраховано частоти генотипів, алелей і відношення шансів (OR).**Результати.** У дітей із гіпоталамічним ожирінням частка гетерозиготного генотипу A/G була в 1,6 рази вищою порівняно зі здоровими дітьми з нормальним харчовим статусом і без супутніх захворювань (OR=2,89), тоді як гомозиготний генотип A/A траплявся рідше (OR=0,15). Алель G частіше траплявся в дітей із гіпоталамічним ожирінням (pG=0,5694), проте асоціація не була статистично значущою (OR=1,21). Розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.**Висновки.** Поліморфізм *LEPR* Q223R (rs 1137101) пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку гіпоталамічного ожиріння в дітей, особливо в носіїв гетерозиготного варіанта A/G. Алель G може виступати потенційним генетичним маркером схильності до порушення енергетичного гомеостазу при гіпоталамічній дисфункції. Виявлені результати вказують на необхідність урахування клінічного контексту в інтерпретації ролі генетичних варіантів у патогенезі ожиріння.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гіпоталамічне ожиріння, діти, поліморфізм *LEPR* rs 1137101.

Polymorphism of the *LEPR* gene in children with hypothalamic obesity

O.V. Bolshova¹, M.O. Ryznychuk², T.M. Malinovska¹, D.A. Kvachenyuk¹¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Childhood obesity is a complex multifactorial condition that develops under the influence of genetic, epigenetic, and environmental factors. Leptin, a hormone produced by adipocytes, plays a crucial role in the regulation of energy balance and exerts its effects through the leptin receptor (*LEPR*), which is primarily expressed in the hypothalamus.

Aim – to evaluate the impact of the *LEPR* gene Q223R (rs 1137101) polymorphism on the risk of developing hypothalamic obesity in children.**Materials and methods.** The study included 36 children with hypothalamic obesity aged 14.53 ± 2.24 years. Body weight, body mass index, and HOMA-IR index were assessed according to international standards. Genotyping of the *LEPR* Q223R (rs 1137101) polymorphism was performed using the polymerase chain reaction followed by restriction fragment length analysis. Statistical processing was carried out in Microsoft Excel, calculating genotype and allele frequencies as well as odds ratios (OR).**Results.** In children with hypothalamic obesity, the proportion of heterozygous A/G genotype was 1.6 times higher than in healthy children with normal nutritional status and no comorbidities (OR=2,89), while the homozygous A/A genotype occurred less frequently (OR=0,15). The G allele was more common in children with hypothalamic obesity (pG=0.5694), but the association was not statistically significant (OR=1.21). The genotype distribution conformed to Hardy-Weinberg equilibrium.**Conclusions.** The *LEPR* Q223R (rs 1137101) polymorphism is associated with an increased risk of hypothalamic obesity in children, particularly among carriers of the heterozygous A/G genotype. The G allele may serve as a potential genetic marker of susceptibility to energy homeostasis disruption in hypothalamic dysfunction. These findings emphasize the importance of considering the clinical context when interpreting the role of genetic variants in the pathogenesis of obesity.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hypothalamic obesity, children, *LEPR* gene polymorphism, rs 1137101.

Ожиріння в дітей – це складне мультифакторне захворювання, що розвивається внаслідок комплексного впливу генетичних, епігенетичних і середовищних чинників. Одним із ключових компонентів регулювання енергетичного гомеостазу є лептин – гормон, який синтезується адипоцитами і діє через специфічний лептиновий рецептор (LEPR), що експресується переважно в гіпоталамусі [2]. Порушення в сигнальному шляху лептину можуть призводити до зниження чутливості до нього з розвитком лептинорезистентності, що асоціюється з ожирінням у дітей [25].

Серед досліджуваних варіантів гена *LEPR* найбільше уваги привертає поліморфізм Q223R (rs1137101), що полягає в заміні глутаміну на аргінін у позиції 223. Ця амінокислотна заміна впливає на просторову структуру позаклітинного домену рецептора та змінює його зв'язування з лептином, що знижує активність внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [23].

Результати численних досліджень вказують на зв'язок поліморфізму Q223R із показниками маси тіла, індексом маси тіла (ІМТ) і рівнем лептину. У дітей і підлітків носійство алеля Arg (G) (пов'язане з підвищеною схильністю до ожиріння, гіперлептинемії та інсулінорезистентності) [3,24]. Зокрема, M. Dagestani та співавт. (2019) свідчать, що в носіїв алеля G трапляються вищі рівні лептину та більший ІМТ порівняно з носіями гомозиготного варіанта AA [5]. Аналогічні результати наведено в метааналізі, де зазначено статистично значущу асоціацію між Q223R і ризиком ожиріння, особливо в популяціях дітей азійського і близькосхідного походження [21].

Проте деякі дослідження не виявляють чіткої кореляції між генотипом *LEPR* і ступенем ожиріння, що може пояснюватися етнічними відмінностями, впливом інших генетичних варіантів або чинників зовнішнього середовища, таких як харчування, фізична активність і рівень вітаміну D, який також може модулювати чутливість до лептину [7,16,20].

Отже, поліморфізм Q223R гена *LEPR* розглядається як важливий генетичний маркер

схильності до ожиріння в дитячому віці, однак його вплив реалізується у взаємодії з іншими генетичними й середовищними чинниками, що свідчить про необхідність інтеграції генетичних досліджень у концепцію персоналізованого харчування.

Результати досліджень, присвячених впливу поліморфізму rs1137101 гена *LEPR* на розвиток гіпоталамічного ожиріння, є суперечливими, а для української популяції вони взагалі не визначені.

Мета дослідження – вивчити вплив поліморфізму Q223R (rs1137101) гена *LEPR* у дітей із гіпоталамічним ожирінням на ризик його розвитку.

Матеріали і методи дослідження

Проведено генетичне дослідження серед 36 дітей віком $14,53 \pm 2,24$ року з гіпоталамічним ожирінням. За контрольну групу для оцінювання поліморфних варіантів гена *LEPR* Q223R (rs1137101) взято 143 здорові дитини з нормальним харчовим статусом без супутніх захворювань; середній вік у контрольній групі становив 10,25 (1,0–18,0) року [12].

Масу тіла, ІМТ, зріст пацієнтів, індекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) оцінено за міжнародними стандартами [14].

Поліморфізм гена *LEPR*, зокрема, Q223R (rs1137101) визначено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділено з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «Quick-DNA™ Universal Kit» (Zymo Research, США). Для визначення поліморфних варіантів Q223R (rs1137101) гена *LEPR* застосовано метод ПЛР із подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами (Metabion, Німеччина; табл. 1) і комерційним набором «Dream TaqGreen PCR MasterMix» (Thermo Scientific, США).

Таблиця 1

Нуклеотидна послідовність праймерів для ПЛР

Ген, варіант	Праймери
<i>LEPR</i> Q223R (rs1137101)	F - ACCCTTTAAGCTGGGTGTCCCAATAG
	R - AGCTAGCAAATATTTTTGTAAGCAATT

Реакцію ампліфікації проведено з використанням комерційного набору «Dream Taq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, США). Відповідний температурний режим забезпечено за допомогою ампліфікатора «Flex Cycler BU» (Analytik Jena, Німеччина).

Продукти ампліфікації гена *LEPR* піддано гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції «MspI» (Thermo Scientific, США). Реакцію рестрикції проведено в мікротермостаті «TDB-120» (Biosan, Латвія) упродовж 16 годин за температури +37°C. Зупинку рестрикції проведено протягом 20 хвилин за температури +80°C. Візуалізацію рестрикційних фрагментів здійснено у 2-відсотковому агарозному гелі (агароза «CSLAG500», Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія, буфер «10xTBE Electrophoresis Buffer», Thermo Scientific, США) з додаванням етидію броміду як барвника. Довжину рестрикційних фрагментів оцінено за допомогою порівняння з маркером молекулярної маси «Gene Ruler 100 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, США). Зображення гелю зафіксовано за допомогою системи гель-документації «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View» (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія). Інтерпретацію результатів проведено шляхом візуального оцінювання наявності або відсутності фрагментів із відповідною молекулярною масою (табл. 2) [17].

Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою статистичних програм «Microsoft Excel».

Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівняно за законом Харді–Вайнберга (χ^2):

$$p^2 + 2pq + q^2 = 100\%$$

де p^2 – частота, з якою трапляються носії генотипу AA, $2pq$ – генотипів AG, а q^2 – з генотипом GG.

Частоти алелів pA і qG розраховано як:

$$p_A = \frac{2n_{AA} + n_{AG}}{2(n_{AA} + n_{AG} + n_{GG})}; \quad q_G = \frac{2n_{GG} + n_{AG}}{2(n_{GG} + n_{AG} + n_{AA})};$$

де n – кількість осіб із певним генотипом.

Таблиця 2

Молекулярна маса рестрикційних фрагментів

Ген, варіант	Рестрикційні фрагменти
LEPR Q223R (rs1137101)	Генотип AA: 416 п.н. Генотип AG: 416, 291 та 125 п.н. Генотип GG: 2912 та 125 п.н.

Примітка: п.н. – пари нуклеотидів.

Відношення шансів (OR) розраховано як:

$$OR = \frac{ad}{bc},$$

де a – наявність гіпоталамічного жиріння та ознаки, що вивчається, b – наявність гіпоталамічного ожиріння та відсутність ознаки, що вивчається, c – здорові та відсутність ознаки, що вивчається, d – здорові та наявність ознаки, що вивчається.

Довірчий інтервал (CI) розраховано для OR на рівні значущості 95%. Якщо співвідношення шансів <1, то ризик зменшується, якщо =1, то ризику немає, якщо >1, то ризик є. Статистично значущими прийнято розбіжності за рівня статистичної значущості $p < 0,05$. Усі дані проаналізовано непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «MedCalc» (2006).

Дослідження проведено відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» не виявлено порушень моральних і правових норм. Отримано інформовану згоду учасників та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі хворих із гіпоталамічним ожирінням частка генотипу A/G була в 1,60 раза вищою порівняно з контрольною групою, частка генотипу A/A була в 4,53 раза меншою, а процентне співвідношення пацієнтів із генотипом G/G практично не відрізнялося від даних контрольної групи (табл. 3).

Наявність гетерозиготного генотипу A/G достовірно підвищувало ризик розвитку гіпоталамічного ожиріння, OR=2,89 (95% CI: 1,32–6,31; $p=0,008$), за наявності патологічного гомозиготного генотипу G/G ризик розвитку цієї патології підвищувався, але не достовірно, OR=1,29 (95% CI: 0,53–3,14; $p=0,580$), а гомозиготний генотип A/A був протекторним, OR=0,15 (95% CI: 0,04–0,51; $p=0,003$).

За результатами аналізу алелей у пацієнтів із гіпоталамічним ожирінням отримано такі дані: носійство алелі G поліморфного локусу Q223R

Таблиця 3

Розподіл генотипів Q223R (rs1137101) гена *LEPR* в обстежуваних дітей

Q223R (rs1137101) <i>LEPR</i>	Діти з гіпоталамічним ожирінням, абс. (%)	Контрольна група, абс. (%)*	OR (95% CI)	p
A/A	3 (8,34)	54 (37,8)	0,15 (0,04–0,51)	0,003
A/G	25 (69,44)	63 (44,0)	2,89 (1,32–6,31)	0,008
G/G	8 (22,22)	26 (18,2)	1,29 (0,53–3,14)	0,580

Примітка: * – дані з джерела [12].

(rs1137101) гена *LEPR* асоціювалося з ризиком цієї патології OR=1,21 (95% CI: 0,62–2,36; p=0,57), але не достовірно.

Головною алеллю в контрольній групі була А (pA=0,5979), а в групі з гіпоталамічним ожирінням – алель G (pG=0,5694) (табл. 4).

Співвідношення частот алелей у дітей із гіпоталамічним ожирінням (pA=0,4306, pG=0,5694) суттєво не відрізнялося від співвідношення 1:1, що свідчить про збереження частоти алелей в українській популяції.

Частоти алелей у пацієнтів із гіпоталамічним ожирінням практично не відрізнялися від таких у контрольній групі, а розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 5).

У когорті пацієнтів із гіпоталамічним ожирінням, як і в контрольній групі, переважали гетерозиготні носії А/Г.

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

Відомо, що лептин – ключовий гормон, який регулює енергетичний гомеостаз, апетит і витрати енергії, діючи через специфічні рецептори

LEPR у гіпоталамусі. При гіпоталамічних ураженнях, травмах або пухлинах основний механізм розвитку ожиріння пов'язаний із порушенням центральних сигнальних шляхів лептину, що зумовлює стійку гіперфагію та зниження енергетичних витрат. У таких випадках варіації гена *LEPR* не є первинною причиною, але можуть змінювати індивідуальну чутливість до гормону, ступінь лептинорезистентності та вираженість метаболічних порушень. Це узгоджується з результатами сучасних досліджень, у яких поліморфізми *LEPR* розглядаються переважно як модифікатори фенотипу, що визначають тяжкість клінічних проявів, а не як етіологічний чинник захворювання [1,4,8,10,15,19,22].

Ряд робіт надають суперечливі результати щодо зв'язку між поліморфізмом Gln223Arg і показниками ожиріння. Так, за даними Н. Ghalandari та співавт. [8], наявність алелі Arg223 у дорослих асоціюється з підвищеним ризиком ожиріння та вищими рівнями лептину, тоді як В. Ruzak та співавт. [18] не відзначають жодних суттєвих зв'язків у дитячих вибірках. М.Е. Rojano–Rodriguez та співавт. [19] виявляють асоціацію *LEPR* Gln223Arg із морбідним ожирінням у мексиканських пацієнтів, але не з ІМТ серед осіб із надмірною масою тіла. Подібна варіабельність результатів вказує на значну роль епігенетичних, середовищних і гормональних чинників у реалізації ефектів *LEPR*.

Крім того, у дослідженнях Т. Dominguez–Reyes та співавт., проведених серед дітей та підлітків, встановлено взаємодію між генетичними варіантами *LEPR* і дієтичними чинниками [6].

Таблиця 4

Частоти алелей А і G у дітей із гіпоталамічним ожирінням

Група	Алель	Абс.	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з гіпоталамічним ожирінням	A	31	0,4306	0,51 (0,30–0,86)	0,01
	G	41	0,5694	1,97 (1,17–3,32)	0,01
Контрольна група*	A	171	0,5979	–	–
	G	115	0,4021		

Примітка: * – дані з джерела [12].

Таблиця 5

Рівновага Хайді-Вайнберга

Група пацієнтів	Генотип			χ^2 (p)
	A/A	A/G	G/G	
Пацієнти з гіпоталамічним ожирінням:				6,24 (0,0125)
наявний генотип	3	25	8	
очікуваний генотип	6,67 (18,54%)	17,65 (49,04%)	11,67 (32,43%)	
Контрольна група*:				1,0031 (0,3166)
наявний генотип	54	63	26	
очікуваний генотип	51,12 (35,75%)	68,76 (48,08%)	23,12 (16,17%)	

Примітка: * – дані з джерела [12]; χ^2 – критерій узгодженості Пірсона.

Автори констатують, що ефект певних поліморфізмів *LEPR* проявляється лише за високого споживання жирів, що вказує на важливість взаємодії генів і середовища в патогенезі ожиріння. Отже, генетична схильність не є самостійним проявом, а визначає індивідуальну чутливість до зовнішніх впливів, зокрема, раціону харчування та рівня фізичної активності.

Ж.Н. Kim та співавт. показують, що в осіб із гіпоталамічним ожирінням поліморфізми *LEPR* можуть впливати на фенотипічні відмінності між пацієнтами з однаковим ступенем структурного ураження центральної нервової системи. Також автори доводять, що в таких пацієнтів наявність варіантів *LEPR* може змінювати рівень циркулюючого лептину і ступінь чутливості до сигналів насичення [10]. Це вказує на потенційну роль *LEPR* як генетичного модифікатора, що впливає на вираженість фенотипу без визначення самого факту захворювання. Аналогічну позицію підтримують J. Wauman та співавт. [22], які підкреслюють складну будову рецепторного комплексу лептину і можливість варіабельної активації сигнальних шляхів унаслідок поліморфізмів, що змінюють афінність або ефективність зв'язування.

Результати отриманого нами дослідження узгоджуються з наведеними літературними даними. Виявлена тенденція до асоціації певних варіантів *LEPR* з антропометричними та метаболічними показниками, проте без статистично достовірного зв'язку у всіх підгрупах, підтверджує модифікаторну роль гена *LEPR*. Це також узгоджується з уявленням, що вплив окремих поліморфізмів на фенотип може реалізовуватися лише в поєднанні з іншими генетичними або середовищними чинниками. Отже, інтерпретація генетичних асоціацій має здійснюватися з урахуванням контексту, віку пацієнтів, ендокринного статусу та впливу чинників середовища.

У контексті гіпоталамічного ожиріння отримані нами дані підтверджують асоціацію geno-

типу A/G поліморфізму *LEPR* Q223R і підвищеного ризику ожиріння, тоді як гомозигота A/A має захисний ефект. Цей висновок узгоджується з частково позитивними результатами досліджень Н. Marcos-Pasero та співавт. [11], але контрастує зі значною частиною попередньої літератури [3], що вказує на слабку або відсутню асоціацію в загальній популяції. Отже, отримані дані вказують на можливу роль Q223R як «модифікатора ризику» в специфічному клінічному контексті, що відкриває шляхи для подальших досліджень.

Висновки

У дітей із гіпоталамічним ожирінням виявлено значні відмінності в розподілі генотипів поліморфізму *LEPR* Q223R (rs1137101) порівняно з контрольною групою.

Гетерозиготний генотип A/G відзначено достовірно частіше (у 1,6 раза; $p=0,008$), який асоціювався з підвищеним ризиком розвитку ожиріння (OR=2,89; 95% CI 1,32–6,31), тоді як гомозиготний генотип A/A мав протекторний ефект (OR=0,15; $p=0,003$).

Отримані результати свідчать, що наявність алелі G може бути потенційним генетичним чинником схильності до формування гіпоталамічного ожиріння, особливо в носіїв гетерозиготного варіанта A/G.

На відміну від загальнопопуляційних вибірок, у пацієнтів із гіпоталамічним ушкодженням генетичний вплив поліморфізму *LEPR* може реалізовуватися через механізми порушення центральної регуляції енергетичного балансу. Це наголошує на важливості врахування клінічного контексту в оцінюванні ролі генетичних варіантів у патогенезі ожиріння.

Отже, отримані результати підтверджують доцільність використання поліморфізму *LEPR* Q223R як молекулярного маркера ризику в комплексному оцінюванні дітей із гіпоталамічними порушеннями.

Перспективи подальших досліджень доцільно спрямувати на розширення вибірки, аналіз гаплотипів гена *LEPR* та їхньої взаємодії з іншими генами осі «лептин-рецептор-енергетичний гомеостаз»,

а також на оцінювання впливу рівня лептину, метаболічних і гормональних показників у цих дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Almeida SM, Furtado JM, Mascarenhas P, Ferraz ME, Ferreira JC, Monteiro MP et al. (2018). Association between *LEPR*, *FTO*, *MC4R*, and *PPARG-2* polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*. 60(3): 466-478. Epub 2018 Apr 20. doi: 10.1007/s12020-018-1587-3. PMID: 29679223; PMCID: PMC5937906.
- Atoum MF, Hamaid Alparrey AA. (2022). Association of Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphism and Breast Cancer Patients: A Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 23(1): 177-182. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.1.177. PMID: 35092386; PMCID: PMC9258657.
- Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V et al. (2011). Association between variants of the leptin receptor gene (*LEPR*) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One*. 6(10):e26157. Epub 2011 Oct 18. doi: 10.1371/journal.pone.0026157. PMID: 22028824; PMCID: PMC3196514.
- Casado ME, Collado-Pérez R, Frago LM, Barrios V. (2023). Recent Advances in the Knowledge of the Mechanisms of Leptin Physiology and Actions in Neurological and Metabolic Pathologies. *Int J Mol Sci*. 24(2):1422. doi: 10.3390/ijms24021422. PMID: 36674935; PMCID: PMC9860943.
- Daghestani M, Purohit R, Daghestani M, Daghistani M, Warsy A. (2019). Molecular dynamic (MD) studies on Gln233Arg (rs1137101) polymorphism of leptin receptor gene and associated variations in the anthropometric and metabolic profiles of Saudi women. *PLoS One*. 14(2): e0211381. doi: 10.1371/journal.pone.0211381. PMID: 30763324; PMCID: PMC6375553.
- Domínguez-Reyes T, Astudillo-López CC, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP et al. (2015). Interaction of dietary fat intake with *APOA2*, *APOA5* and *LEPR* polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids Health Dis*. 14: 106. doi: 10.1186/s12944-015-0112-4. PMID: 26365669; PMCID: PMC4568066.
- Frongillo EA, Lampl M. (2011). Early identification of children at risk of developing obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 165(11): 1043-1044. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.193. PMID: 22065186.
- Ghalandari H, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P. (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. *Int J Endocrinol Metab*. 13(3): e19073. doi: 10.5812/ijem.19073v2. PMID: 26425125; PMCID: PMC4584420.
- Gregoor JG, van der Weide J, Mulder H, Cohen D, van Megen HJ et al. (2009). Polymorphisms of the *LEP*- and *LEPR* gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol*. 29(1): 21-25. doi: 10.1097/JCP.0b013e31819359be. PMID: 19142102.
- Kim JH, Choi JH. (2013). Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 18(4): 161-167. Epub 2013 Dec 31. doi: 10.6065/apem.2013.18.4.161. PMID: 24904871; PMCID: PMC4027083.
- Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, Colmenarejo G, Ramírez de Molina A, Reglero G, Loria-Kohen V. (2020). The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved. *Genes (Basel)*. 11(5): 560. doi: 10.3390/genes11050560. PMID: 32429577; PMCID: PMC7288327.
- Mărginean CO, Mărginean C, Voidăzan S, Meliș L, Crauciuc A et al. (2016). Correlations Between Leptin Gene Polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and Anthropometrical and Biochemical Parameters in Children With Obesity: A Prospective Case-Control Study in a Romanian Population-The Nutrichild Study. *Medicine (Baltimore)*. 95(12): e3115. doi: 10.1097/MD.0000000000003115. PMID: 27015185; PMCID: PMC4998380.
- Mergen H, Karaaslan C, Mergen M, Deniz Ozsoy E, Ozata M. (2007). *LEPR*, *ADBR3*, *IRS-1* and *5-HTT* genes polymorphisms do not associate with obesity. *Endocr J*. 54(1):89-94. Epub 2006 Nov 24. doi: 10.1507/endocrj.k06-023. PMID: 17124363.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. (2011). Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(6): 1587-609. doi: 10.1210/jc.2011-0179. PMID: 21602453.
- Paolini B, Maltese PE, Del Ciondolo I, Taviani D, Missaglia S, Ciouli C et al. (2016). Prevalence of mutations in *LEP*, *LEPR*, and *MC4R* genes in individuals with severe obesity. *Genet Mol Res*. 15(3). doi: 10.4238/gmr.15038718. PMID: 27706562.
- Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. (2005). Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 162(2): 101-114. doi: 10.1093/aje/kwi174. Epub 2005 Jun 22. PMID: 15972940.
- Pokhylyko VI, Cherniavska Yul, Tsvirenko SM, Rossokha ZI, Klymchiuk YuYu. (2020). Effect of *LEPR* and *GR* gene polymorphisms on health status of mothers with metabolic disorders and their newborns. *Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 20(3): 20-25. [Похилько ВІ, Чернявська ЮІ, Цвіренко СМ, Россоха ЗІ, Климчук ЮЮ. (2020). Вплив поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 20(3): 20-25]. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.3.20>.
- Pyrzak B, Wisniewska A, Kucharska A, Wasik M, Demkow U. (2009). No association of *LEPR* Gln223Arg polymorphism with

- leptin, obesity or metabolic disturbances in children. *Eur J Med Res.* 14; Suppl4: 201-204. doi: 10.1186/2047-783x-14-s4-201. PMID: 20156757; PMCID: PMC3521329.
19. Rojano-Rodriguez ME, Beristain-Hernandez JL, Zavaleta-Villa B, Maravilla P, Romero-Valdovinos M, Olivo-Diaz A. (2016). Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas.* 153: 2. doi: 10.1186/s41065-016-0006-0. PMID: 28096764; PMCID: PMC5224584.
20. Salmi M. (2018). Nutrition: gender differences and the role of women. *Ital J Gender-Specific Med.* 4(3): e130-e132. doi: 10.1723/3035.30363
21. Shehab MJ, Al-Mofarji ST, Mahdi BM, Ameen RS, Al-Zubaidi MM. (2025). The correlation between obesity and leptin signaling pathways. *Cytokine.* 192: 156970. Epub 2025 May 26. doi: 10.1016/j.cyto.2025.156970. PMID: 40424747.
22. Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. (2017). The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Front Endocrinol (Lausanne).* 8: 30. doi: 10.3389/fendo.2017.00030. PMID: 28270795; PMCID: PMC5318964.
23. Yang Y, Niu T. (2018). A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with Type 2 diabetes risk. *PLoS One.* 13(1): e0189366. doi: 10.1371/journal.pone.0189366. PMID: 29293570; PMCID: PMC5749718.
24. Yuliawati TH, Tirthaningsih NW, Ugrasena IDG, Soesilawati P, Notopuro H. (2024). Association Between Leptin Receptor Gene (LEPR) Polymorphism and Obesity: A Review. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences.* 20; Suppl 12: 156-165.
25. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372(6505): 425-432. doi: 10.1038/372425a0. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30; 374(6521): 479. PMID: 7984236.

Відомості про авторів:

Большова Олена Василівна – д.мед.н., проф., зав. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «ІЕОР ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>.

Ризничук Мар'яна Олександрівна – д.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики БДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

<https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>.

Маліновська Тетяна Миколаївна – к.мед.н., пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «ІЕОР ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-6534-8433>.

Кваченюк Дмитро Андрійович – к.мед.н., лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології ДУ «ІЕОР ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2025 р.; прийнята до друку 16.02.2026 р.