

DOI: 10.7868/S0041377118100016

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕПТИНА НА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНУЮ ОСЬ

© A. A. Бахтиков,* A. O. Шпаков

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, 194223;
* электронный адрес: bahtukov@gmail.com*

Адипокин лептин является важнейшим регулятором пищевого поведения и энергетического обмена. Наряду с этим он осуществляет контроль функций эндокринной системы, в том числе гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Мишенями лептина являются нейроны, вовлеченные в регуляцию синтеза гонадолиберина, гонадотрофы передней доли гипофиза, продуцирующие гонадотропины, и клетки семенников и яичников, ответственные за стероидогенез, фолликулогенез и сперматогенез. Во всех этих клетках-мишениях лептина локализованы лептиновые рецепторы и другие компоненты лептиновой сигнальной системы. Активность гипоталамических нейронов регулируется циркулирующим в крови лептином, который поступает в мозг через гематоэнцефалический барьер с помощью рецепторопосредующего эндоцитоза. Регуляция лептиновой системы в гонадотрофах, клетках Лейдига семенников и фолликулярных клетках яичников осуществляется как циркулирующим в крови лептином, так и лептином, который синтезируется непосредственно в гипофизе и гонадах. Нарушения лептиновой регуляции гонадной оси приводят к репродуктивным дисфункциям. Важнейшими факторами, ослабляющими лептиновые сигнальные пути, являются ожирение и метаболический синдром, и это лежит в основе тесной взаимосвязи между метаболическими расстройствами и заболеваниями репродуктивной системы. Обзор посвящен современному состоянию проблемы регуляции лептином функций гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Ключевые слова: лептин, лептиновый рецептор, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, гонадотропины, тестостерон, репродукция

Принятые сокращения: АПП — агутиподобный пептид, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МК₃Р и МК₄Р — меланокартиновые рецепторы 3-го и 4-го типов, НПУ — нейропептид Y, ПОМК — проопиомеланокортицин, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, α -МСГ — α -меланоцитстимулирующий гормон, GnRH — гонадолиберин, ObR — рецептор лептина.

Имеются многочисленные данные о том, что значительные изменения массы тела и жировой ткани у мужчин и женщин при метаболических расстройствах, таких как патологическое ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД2), а также вследствие длительного голодаания могут приводить к нарушению уровня гонадотропинов и продукции стероидных гормонов семенниками и яичниками. Следствием этого являются задержка полового развития, нарушения сперматогенеза и фолликулогенеза, что в конечном итоге может стать причиной репродуктивных дисфункций и бесплодия (Teerds et al., 2011; Roa, Tena-Sempere, 2014; Roumaud, Martin, 2015). Взаимосвязь между содержанием жировой ткани и уровнем гонадотропинов и андрогенов отчетливо показана у животных с экспериментальными моделями ожирения и СД2, а также при недостатке пищевых ресурсов (Mounzih et al., 1997; Pinto-Fochi et al., 2016). Все это свидетельствует в пользу того, что гуморальные факторы, продуцируемые жировой тканью, могут играть

исключительно важную роль в контроле функций гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и в регуляции стероидогенеза и гаметогенеза. Среди таких факторов наибольший интерес представляет адипокин лептин, уровень которого в крови и активность регулируемой им лептиновой системы в тканях-мишениях претерпевают значительные изменения в условиях метаболических расстройств. Показано, что эти изменения тесно ассоциированы с функциональным состоянием гонадной оси и ослаблением синтеза стероидных гормонов в семенниках и яичниках (Garcia-Galiano et al., 2014).

В обзоре обобщены и проанализированы данные о молекулярных механизмах регуляторного влияния лептина на функционирование различных компонентов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, на секрецию гонадолиберина (GnRH) гипоталамическими нейронами и гонадотропинов гонадотрофами гипофиза, а также на продукцию половых стероидных гормонов гонадами.

Лептин и его сигнальная система

Лептиновая сигнальная система играет ключевую роль в регуляции энергетического метаболизма, пищевого поведения и функций эндокринной системы. Регулятор этой системы лептин, полипептид с мол. массой 16 кДа, кодируемый геном *Ob* (*obese*), вырабатывается главным образом жировой тканью, хотя его экспрессия выявлена и в других тканях, включая гипофиз, яичники и семенники (Zieba et al., 2005; Balasko et al., 2014; Park, Ahima, 2015; Paz-Filho et al., 2015). По своей структурно-функциональной организации лептин относится к семейству цитокинов и состоит из четырех антипараллельных α -спиралей, которые формируют его рецепторсвязывающую поверхность (Caprio et al., 2001; Zabeau et al., 2015). При избыточном питании и ожирении уровень лептина в крови повышается, что приводит к гиперактивации лептиновой системы. Следствием продолжительной гиперлептинемии является развитие резистентности тканей-мишеней к лептину. Снижение чувствительности к лептину является одной из причин нарушений углеводного и липидного обменов и всасывания пищи, снижения расхода энергии и повышения запасов жировой ткани, что в еще большей степени усугубляет лептиновую резистентность и в конечном итоге приводит к метаболическому синдрому и СД2 (Munzberg, Morrison, 2015; Sainz et al., 2015).

Регуляторные эффекты лептина реализуются вследствие его специфического связывания с лептиновыми рецепторами (ObR), для которых описано шесть изоформ (ObRa—ObRf). Все они кодируются одним геном и представляют собой результат альтернативного сплайсинга. Рецепторы лептина относятся к многочисленному семейству цитокиновых рецепторов 1-го типа, которые 1 раз пронизывают плазматическую мембрану и имеют цитоплазматический домен с локализованными в нем остатками тирозина, мишениями ассоциированных с рецептором нерецепторных тирозинкиназ (Ramos, Zamoner, 2014). Функционально активной является только полноразмерная форма рецептора — ObRb, которая включает в себя 302 аминокислотных остатка. После связывания с лептином конформация цитоплазматического домена рецептора ObRb меняется, что приводит к активации функционально сопряженной с ним Janus-киназы 2-го типа (JAK2). Необходимо отметить, что полноразмерная форма рецептора с высокой эффективностью экспрессируется в гипоталамусе, основной мишени действия лептина (Smith et al., 2002). В укороченных формах рецептора — ObRa, ObRc, ObRd и ObRf — цитоплазматический домен значительно короче и не содержит целого ряда функционально важных сайтов, необходимых для взаимодействия с JAK2 и другими сигнальными белками, компонентами лептинового сигналинга. Все это делает такие рецепторы способными связывать лептин, но лишает их способности активировать JAK2 и запускать зависимые от лептина внутриклеточные сигнальные каскады (Caprio et al., 2001; Tu et al., 2008). Исключение составляет рецептор ObRa, который хотя и имеет укороченный цитоплазматический домен (31 аминокислотный остаток), но сохраняет при этом способность стимулировать каскад митогенактивируемых протеинкиназ (MAPK) (Yamashita et al., 1998). Имеются основания полагать, что укороченные формы рецептора ObR выполняют функции селективных транспортеров лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также являются молекулярными ловушками,

нейтрализующими высокие концентрации лептина. Показано, что в эпителиальных клетках капилляров головного мозга рецепторы ObRa активно вовлечены в рецепторопосредуемый транспорт лептина через ГЭБ (Hileman et al., 2002). Поскольку рецептор ObRa найден в печени, почках, гонадах, поджелудочной железе и скелетных мышцах, предполагают его участие в переносе и связывании лептина в этих органах. Наряду с мембранны-связанными формами существует растворимая форма лептинового рецептора ObRe, которая лишена не только цитоплазматического, но и трансмембранных доменов. Она функционирует как циркулирующий в кровотоке лептинсвязывающий белок и, как полагают, обеспечивает равновесие между свободными и связанными формами лептина, определяя, таким образом, его биодоступность (Tena-Sempere et al., 2001; Zabeau et al., 2015).

Вызываемая лептином активация рецептора ObRb приводит к запуску целого ряда внутриклеточных сигнальных каскадов (Munzberg, Morrison, 2015). Все они опосредованы активацией нерецепторной тирозинкиназы JAK2, которая индуцируется конформационными изменениями в цитоплазматическом домене лептинового рецептора после его связывания с лигандом. Тирозинкиназа JAK2 осуществляет фосфорилирование тирозинсодержащих сайтов в цитоплазматическом домене ObRb. Ее мишениями являются три остатка тирозина — Тир⁹⁸⁵, Тир¹⁰⁷⁷ и Тир¹¹³⁸, каждый из которых отвечает за запуск определенного сигнального каскада (Munzberg, Morrison, 2015).

Фосфорилирование остатка Тир⁹⁸⁵ вызывает активацию белка SHP-2 (src-homology-2 domain protein) и каскада MAPK, что опосредует регуляторные эффекты лептина на рост и дифференцировку клеток-мишеней. Фосфорилирование Тир¹¹³⁸ обусловливает активацию транскрипционного фактора STAT3 (signal transducer and activator of transcription-3), регулирующего экспрессию генов, ответственных за протекание метаболических и ростовых процессов и вовлеченных в контроль пищевого поведения. Фосфорилирование Тир¹⁰⁷⁷ вызывает активацию транскрипционного фактора STAT5, ответственного за регуляцию энергетического обмена и функций эндокринной системы (Munzberg, Morrison, 2015; Shpakov, 2016). Самки мутантных мышей, имеющих замены остатков Тир¹⁰⁷⁷ и Тир¹¹³⁸ в рецепторе ObRb, характеризуются выраженной гипергликемией, гиперинсулинемией и дислипидемией, сходно с тем как это наблюдается у мутантных мышей, лишенных функционально активного лептина (*ob/ob*) или рецептора ObRb (*db/db*). Нарушения JAK2-индуцируемого фосфорилирования остатков тирозина в цитоплазматическом домене лептинового рецептора приводят не только к метаболическим, но и к эндокринным расстройствам. Так, у мутантных самок мышей с заменой Тир¹⁰⁷⁷ на остаток фенилаланина, ингибирующей активацию лептином STAT5-зависимого пути, имеются отчетливо выраженные нарушения со стороны репродуктивной системы (Patterson et al., 2012). У животных отмечали нарушения эстрального цикла и в значительной степени сниженную fertильность.

Еще одним молекулярным механизмом действия лептина является активация 3-fosфоинозитидного пути, включающего в себя инсулинерецепторные субстраты 1-го и 2-го типов (IRS1/2), p85/p110-гетеродимерную фосфатидилинозитол-3-киназу, катализирующую синтез вторичного посредника фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, и основной эффекторный фермент этого пути — серин/треониновый протеинкиназу Akt. Одной из мише-

ней Akt-киназы является многокомпонентный протеинкиназный комплекс mTOR (mammalian target of rapamycin). В гипоталамических нейронах mTOR-киназный комплекс осуществляет регуляцию экспрессии генов, кодирующих кисспептин и GnRH. Ингибирирование рапамицин-чувствительного компонента mTOR-комплекса с помощью антибиотика рапамицина подавляет продукцию кисспептина и GnRH гипоталамическими нейронами и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) гонадотрофами гипофиза (Roa et al., 2009). Необходимо отметить, что вызываемая лептином стимуляция продукции кисспептина-1 в кисспептинэкспрессиующих нейронах играет определяющую роль в активации синтеза GnRH в GnRH-экспрессиующих нейронах, основных мишениях кисспептина (Roa et al., 2009). Функции энхансера экспрессии гена *Kiss1*, кодирующего кисспептин-1, выполняет белок TORC1, который также называют Creb1-регулируемым коактиватором-1 транскрипции (Creb1-regulated transcription coactivator01, Crct1). Мыши, нокаутные по гену *Crct1*, характеризуются не только гиперфагией и ожирением, но и являются бесплодными, что указывает

на роль этого белка и всего вышележащего 3-fosфоинозитидного пути в контроле fertильности (Castellano et al., 2010; Tena-Sempere, 2010).

Влияние лептина на половое созревание и репродуктивные функции

Как отмечалось выше, лептин играет исключительно важную роль в контроле полового созревания и репродукции, в основе чего лежит регуляция им функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Еще в 1972 г. было установлено, что масса тела и жировой ткани у молодых девушек в большей степени коррелирует с наступлением менструации, чем их биологический возраст, что предполагает участие в процессе полового созревания факторов, вырабатываемых жировой тканью (Frisch, 1972). В дальнейшем было установлено, что важнейшим из таких факторов является лептин. При обработке лептином самок мышей у них отмечали более раннее наступление полового созревания (Ahima et al.,

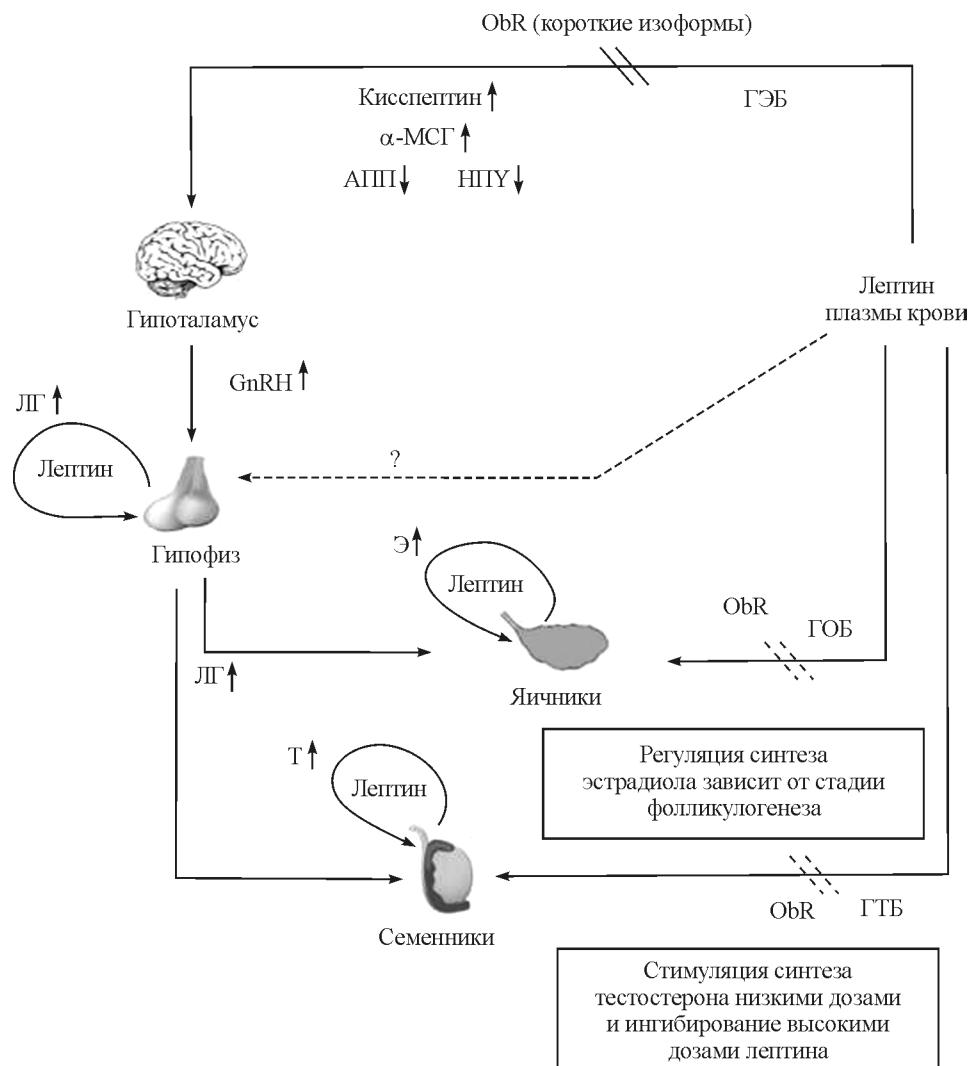


Рис. 1. Влияние лептина на функциональную активность компонентов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

АПП — агутиподобный пептид, ГОБ — гематоовариальный барьер, ГТБ — гематотестикулярный барьер, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ЛГ — лютеинизирующий гормон, α -МСГ — α -меланоцитстимулирующий гормон, НПУ — нейропептид Y, Т — тестостерон, Э — эстрadiол, GnRH — гонадолиберин, ObR — рецептор лептина.

1997). Напротив, снижение на 70 % потребления пищи у неполовозрелых самок крыс на фоне снижения уровня лептина в крови приводило к задержке их полового созревания, многократно снижало количество зрелых ооцитов после индукции овуляции с помощью хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Наряду с этим у голодающих крыс наблюдали двукратное уменьшение массы яичников по сравнению с контролем и значительное снижение уровня прогестерона в плазме крови. Их длительная обработка лептином приводила к повышению количества зрелых ооцитов, нормализации массы яичников и восстановлению до контрольных значений уровня прогестерона в крови (Roman et al., 2005). Сходная картина отмечалась и в случае самцов, у которых также отмечали положительную корреляцию между уровнем лептина в крови и половым созреванием. Показано, что введение лептина неполовозрелым самцам крыс вызывало у них значительное повышение уровней GnRH и ЛГ, ускоряя, таким образом, наступление половой зрелости (Mounzih et al., 1997). В препубертатный период у самцов наблюдали одновременное повышение уровня тестостерона и лептина в крови. После наступления пубертатного периода концентрации лептина и тестостерона в крови синхронно возвращались к их нормальным значениям. У самок, напротив, отмечали отрицательную корреляцию между уровнями тестостерона и лептина — чем выше был уровень тестостерона в крови, тем в большей степени снижалась концентрация лептина. При этом эстрадиол на различных стадиях полового созревания у самок способствовал поддержанию концентрации лептина в крови на относительно высоком уровне (Barash et al., 1996; Teerds et al., 2011). Показано также, что лептин разнонаправленно влияет на уровень прогестерона в яичниках самок крыс. Высокие дозы лептина приводили к снижению уровня прогестерона, в то время как длительное воздействие низких доз лептина вызывало повышение уровня прогестерона (Di Yorio et al., 2013).

О роли лептина в функционировании гонадной оси свидетельствуют результаты исследований пациентов с мутациями в гене, кодирующем лептин, а также у животных, нокаутных по этому гену. Так, мыши, нокаутные по гену для лептина (*ob/ob*), имели значительные нарушения репродуктивных функций или характеризовались очень низкой fertильностью (Mounzih et al., 1997). При системном введении им лептина отмечали наступление половой зрелости и частичное восстановление репродуктивных функций, что было ассоциировано с нормализацией секреции основных регуляторов гонадной оси — GnRH и гонадотропинов (Mounzih et al., 1997; Caprio et al., 2001; Landry et al., 2013). При изучении мальчиков-подростков препубертатного возраста из Турции и Пакистана, имеющих мутации в гене *Ob*, наряду с тяжелыми формами раннего ожирения и другими метаболическими расстройствами, было отмечено значительное снижение уровней ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона и выявлялись отчетливо выраженные признаки гипогонадотрофного гипогонадизма (Farooqi, 2002).

Регуляторные эффекты лептина на функции репродуктивной системы осуществляются на различных уровнях — при его действии на гипоталамические нейроны, гонадотрофы гипофиза и клетки семенников и яичников (рис. 1). Важно отметить, что концентрация и продолжительность введения лептина, а также метаболическое состояние организма и степень повреждения лептино-

вой сигнальной системы в тканях-мишениях во многом предопределяют ответ гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси на обработку лептином. Так, при действии физиологических, субнаномолярных концентраций лептина на GnRH-экспрессирующие нейроны гипоталамуса секреция ими GnRH усиливается, в то время как в более высоких, микромолярных, концентрациях лептин не вызывает стимулирующего эффекта на гонадную ось (Caprio et al., 2001; Tena-Sempere, Barreiro, 2002). Однократное интрацеребровентрикулярное введение лептина овцам и крысам вызывало повышение уровня ЛГ в крови, что свидетельствует об активации секреторной функции GnRH-нейронов, в то время как при длительном введении лептина этот эффект уже не выявлялся, что, вероятно, обусловлено развитием лептиновой резистентности. Введение лептина голодающим коровам с низким уровнем эндогенного лептина усиливало как базальную, так и стимулированную GnRH секрецию ЛГ, но было мало эффективным в случае полноценно питающихся животных, у которых уровень эндогенного лептина был близок к норме и обеспечивал нормальную регуляцию репродуктивных функций (Hausman et al., 2012).

Гипоталамические механизмы влияния лептина на репродуктивную систему

Центральные эффекты лептина на гонадную ось осуществляются через посредство его взаимодействия с лептиновыми рецепторами, локализованными на нейронах аркуатных (ARC) ядер гипоталамуса, экспрессирующих проопиомеланокортин (ПОМК), прекурсор анорексигенных пептидов меланокортикового семейства, агонистов меланокортиковых рецепторов 3-го и 4-го типов (МК₃Р и МК₄Р), а также на ARC-нейронах, экспрессирующих орексигенные факторы — агутиподобный пептид (АПП), эндогенный МК₄Р-антагонист и нейропептид Y (НПУ) (На et al., 2013) (рис. 2). Следует отметить, что более 50 % ПОМК-нейронов экспрессируют рецептор ObRb (см. таблицу). Высокая плотность лептиновых рецепторов на нейронах ARC ядер гипоталамуса выявлена нами с помощью иммуногистохимических методов, причем лептиновые рецепторы локализованы как на ПОМК-нейронах, так и на нейронах, в которых ПОМК не экспрессировался. Сравнительный анализ показал, что плотность рецепторов ObRb на ПОМК-нейронах в несколько раз выше, чем на нейронах другой эргичности (Romanova et al., 2018). Активация ARC-нейронов гипоталамуса лептином вызывает стимуляцию (ПОМК-нейроны) или ингибирование (АПП/НПУ-нейроны) активности GnRH-продуцирующих нейронов, поскольку сами эти нейроны не экспрессируют рецепторы ObRb и соответственно не могут являться мишениями для лептина (Quennell et al., 2009).

Активация лептином ObRb на ПОМК-нейронах приводит к усилению продукции генерируемых из ПОМК меланокортиковых пептидов, в первую очередь α -меланоцитстимулирующего пептида (α -МСГ), агониста МК₃Р и МК₄Р (Loram et al., 2015). α -МСГ с высоким сродством связывается с меланокортиковыми рецепторами, расположенными на поверхности GnRH-нейронов, и стимулирует выброс ими GnRH. В пользу такого механизма свидетельствуют данные о том, что введение лептина в преоптическую область гипоталамуса приводит одновременно к повышению гипоталамического уровня α -МСГ и

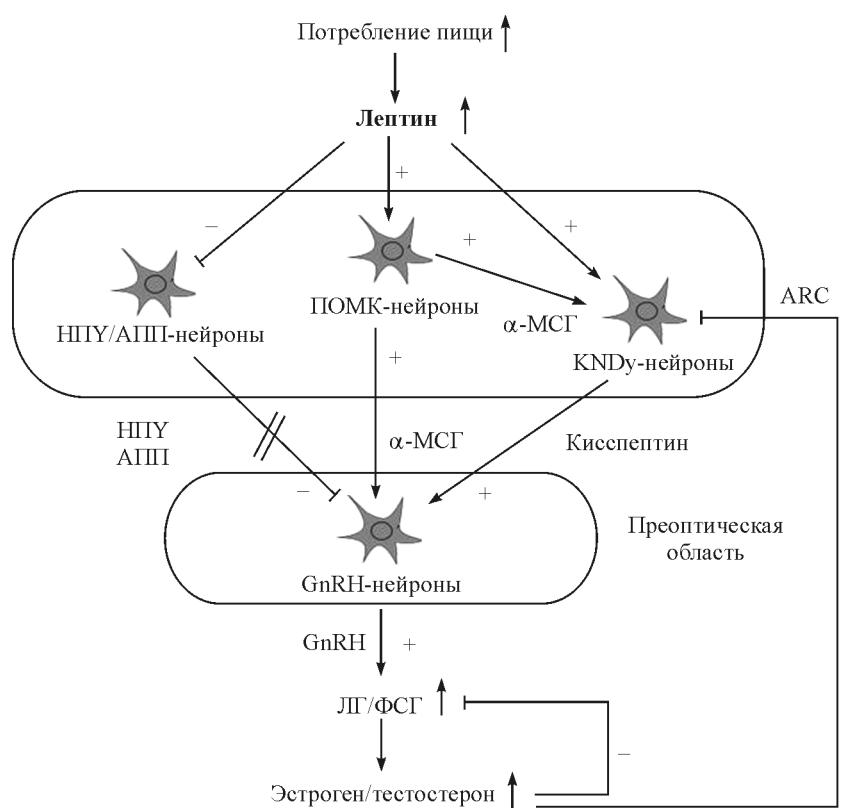


Рис. 2. Гипоталамические механизмы влияния лептина на продукцию гонадолиберина.

ПОМК — проопиомеланокортины, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ARC — аркуатные ядра гипоталамуса, KNDy — киссепептин-нейрокин-динорфинпродуцирующие нейроны гипоталамуса. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Ткани и клетки гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, экспрессирующие гены, кодирующие лептин (*Ob*) и полноразмерную форму его рецептора (*ObRb*)

Клетка (ткань)	Ген	Объект	Литературный источник
Лептин Ob			
Гипофиз			
Гонадотрофы	<i>Ob</i>	Самки крыс	McDuffie et al., 2004
Яичники и семенники			
Семенники	<i>Ob</i>	Человек	Ishikawa et al., 2007
Фолликулярные клетки яичников	<i>Ob</i>	Мышь	Herrid et al., 2008
	<i>Ob</i>	Человек	Cioffi et al., 1997
Лептиновый receptor ObRb			
Гипоталамус			
ПОМК-нейроны	<i>ObRb</i>	Мышь	Ha et al., 2013; Romanova et al., 2018
KNDy-нейроны	<i>ObRb</i>	Взрослые самцы мышей	Smith et al., 2006
АПП/НПУ-нейроны	<i>ObRb</i>	Взрослые самцы мышей и макак-резусов	Mercer et al., 1996; Finn et al., 1998
Гипофиз			
Гонадотрофные клетки	<i>ObRb</i>	Крыса	Sone et al., 2001
Яичники и семенники			
Семенники	<i>ObRb</i>	Самцы мышей	Herrid et al., 2008
Фолликулярные клетки яичников	<i>ObRb</i>	Человек	Karlsson et al., 1997; Cioffi et al., 1997

стимуляции секреции GnRH (Watanobe, 2002). Следует отметить, что при действии α -МСГ активируются не менее 70 % от общего пула GnRH-нейронов (Roa, Herbison, 2012). Эффективным является и введение синтетического аналога α -МСГ — меланотана-II — неселективного агониста меланокортиковых рецепторов, который, действуя на GnRH-нейроны, повышает секрецию ими GnRH (Roa, Herbison, 2012; Roa, 2013). В реализацию эффектов меланокортиковых пептидов на активность GnRH-нейронов вовлечены оба типа МКР, поскольку мыши, нокаутные только по одному из них, хотя и имеют выраженные нарушения функций репродуктивной системы, но при этом сохраняют способность к размножению (Sandrock et al., 2009; Begriche et al., 2011). В этой связи необходимо отметить, что при регуляции энергетического гомеостаза и периферической инсулиновой чувствительности взаимозаменяемость MK₃P и MK₄P в условиях ингибирования или отсутствия одного из этих рецепторов была продемонстрирована нами на аутоиммунных и генетических моделях дефицита MK₃P и MK₄P (Shpakov et al., 2015a, 2015b; Romanova et al., 2018), а также другими авторами при изучении *Mcr4r(–/–)* мышей (Rowland et al., 2010).

Необходимо отметить, что активация ПОМК-нейронов может осуществляться и инсулином, который через посредство инсулинового рецептора и сопряженных с ним IRS1/2, как и лептин, стимулирует активность фосфатидилинозитол-3-киназы и Akt-киназы (Шпаков, 2014). В этом отношении действие инсулина и лептина является синергичным. Более того, они могут в определенной степени заменять друг друга, особенно в том случае, когда начальные звенья инсулинового или лептинового сигнального каскада нарушены. Возможно, этим объясняется тот факт, что делеция рецептора ObRb у мутантных *db/db*-мышей не приводит к полной потере ими fertильности. При этом нарушение функций обоих рецепторов — ObRb и инсулинового рецептора — приводит к значительным нарушениям репродуктивных функций и бесплодию (Hill et al., 2010). Показано также, что дефицит лептина и ослабление лептинового сигналинга в ПОМК-нейронах приводят к компенсаторному усилинию активации инсулиновой системы и частично восстанавливают регуляцию меланокортиковыми пептидами гипоталамического звена гонадной оси (Nestor, 2014).

Как показано в экспериментах на грызунах, функциональный ответ GnRH-нейронов на воздействие меланокортиковых пептидов во многом определяется стадией полового созревания животных. Так, при обработке половозрелых самок мышей и крыс с помощью меланотана-II повышение уровня ЛГ в кровотоке отмечается уже через 15 мин, что свидетельствует о высокой эффективности взаимодействия между MK₃P/MK₄P-сигнальными путями и эффекторной системой GnRH-экспрессирующих нейронов, ответственной за секрецию GnRH. В то же время при воздействии меланотаном-II на неполовозрелых 28-суточных самок крыс существенного влияния этого агониста меланокортиковых рецепторов на секрецию GnRH и уровень ЛГ в крови выявлено не было (Manfredi-Lozano et al., 2016).

Важную роль в регуляции полового развития и функциональной активности гонадной оси играет опиоидный пептид β -эндорфин, еще один продукт сайт-специфичного протеолиза ПОМК, который является функциональным антагонистом α -МСГ, вызывая снижение экспрессии GnRH и уменьшение продукции и частоты секреции ЛГ. В отличие от α -МСГ высвобождение β -эндорфина

регулируется не лептином, а гормоном грелином, который секreтируется клетками фундального отдела желудка. В связи с вышеизложенным не удивительно, что грелин, как и β -эндорфин, подавляет секрецию гонадотропных гормонов. Однако механизмы действия грелина на гонадную ось не до конца выяснены, поскольку рецепторов β -эндорфина на GnRH-нейронах не обнаружено. Вследствие этого имеются веские основания полагать, что влияние грелина и β -эндорфина на активность этих нейронов может осуществляться опосредованно, через другие типы нейронов. Получены свидетельства в пользу участия в этом процессе глутамата и NO-сигнальных путей (Roa, 2013).

Другой механизм регуляции лептином секреции GnRH, который в качестве посредников также включает в себя меланокортиковые пептиды, более сложный. В соответствии с ним секreтируемые ПОМК-нейронами меланокортиковые пептиды сначала взаимодействуют с MK₃P и MK₄P, локализованными на нейронах гипоталамических ARC-ядер и перивентрикулярной области третьего желудочка, экспрессирующих кисспептин (KNDy-нейронах) (рис. 2). Кисспептин, который высвобождается при активации KNDy-нейронов, связывается со специфичными к нему рецепторами, локализованными на GnRH-нейронах, и стимулирует продукцию ими GnRH (Manfredi-Lozano et al., 2016). Показано, что в ARC-ядрах гипоталамуса отростки ПОМК-нейронов непосредственно контактируют с телами KNDy-нейронов и что выброс α -МСГ ПОМК-нейронами вызывает быструю деполяризацию KNDy-нейронов. Фармакологическое ингибирование MK₃P и MK₄P с помощью синтетического антагониста SHU9119 вызывало снижение экспрессии кисспептина на 45 %. Обнаружено также, что стимулирующий эффект меланотана-II на продукцию ЛГ у мышей, нокаутных по кисспептиновому рецептору GPR54, вызывает значительное, хотя и неполное, подавление этого эффекта (Manfredi-Lozano et al., 2016). Активность KNDy-нейронов и экспрессия в них кисспептина контролируются по механизму короткой отрицательной обратной связи половыми стероидными гормонами (рис. 2). Это обусловлено экспрессией в KNDy-нейронах рецепторов стероидных гормонов, в том числе рецептора эстрогенов (Kallo et al., 2011; Clarke, Arbab, 2016).

Продуцируемые АПП/НПУ-нейронами орексигенные факторы АПП, эндогенный антагонист MK₄P и НПУ опосредуют ингибирующую влияние лептина на продукцию ЛГ гонадотрофами гипофиза. При этом, однако, деградация АПП/НПУ-нейронов или нокаут в них гена *ObRb*, делающие эти нейроны нечувствительными к лептину, приводят к парадоксальному результату — запаздыванию полового созревания у мышей и снижению fertильности (Ratra, Elias, 2014; Egan et al., 2017). Это свидетельствует о том, что ингибирующее влияние АПП и НПУ необходимо для сохранения баланса стимулирующих и ингибирующих влияний на активность KNDy- и GnRH-нейронов, определяющих нормальное функционирование системы синтеза и секреции GnRH и сохранение чувствительности к этому рилизинг-фактору гонадотрофов, его основных мишней. В этом отношении необходимо отметить, что длительная обработка GnRH и его аналогами приводит к десенсибилизации рецепторов GnRH в гонадотрофах, нарушению секреции гонадотропинов и функциональному выключению гонадной оси (Filicori et al., 1998).

Наибольшее значение в регуляции репродуктивных функций отводят НПУ, который связывается со специ-

фичными к нему рецепторами Y1 и Y5, расположенными на поверхности GnRH-нейронов, и регулирует их функциональную активность (Gamba, Pralong, 2006). Показано, что хроническая обработка животных НПУ приводит к ослаблению экспрессии и секреции гипоталамическими нейронами GnRH и снижению уровня ЛГ в крови, что ослабляет активность гонадной оси (Pierroz et al., 1995; Gonzales et al., 2004). Длительное введение НПУ прерывает нормальное протекание процесса полового созревания и нарушает экстравагинальный цикл у самок, вызывая снижение fertильности (Crown et al., 2007; Muroi, Ishii, 2016).

Следует, однако, отметить, что эффект НПУ на гонадную ось в значительной степени зависит от гормонального статуса животного и схемы введения нейропептида. Так, однократное интракраниальное введение НПУ овариэктомированным самкам, предварительно обработанным прогестероном, усиливала выброс ЛГ, в то время как введение НПУ тем же самкам, но без обработки прогестероном, напротив, вызывало ослабление секреции ЛГ (Kalra, Crowley, 1984; Gonzales et al., 2004). Предполагают, что это определяется взаимодействием НПУ с различными типами рецепторов в отсутствие и в присутствии половых стероидных гормонов. Так, у овариэктомированных самок после их обработки прогестероном сигнал, генерируемый НПУ, передается преимущественно через receptor Y1, который опосредует повышение экспрессии гена для GnRH и как следствие — стимуляцию выброса ЛГ гонадотрофами. В то же время в отсутствие прогестерона НПУ связывается с receptorом Y5, через который активируются сигнальные каскады, подавляющие экспрессию GnRH (Toufexis et al., 2002). При длительной обработке НПУ как интактных, так и кормящих самок крыс отмечается передача сигнала только через receptor Y5, что приводит к угнетению функциональной активности гонадной оси, причем снижение уровня гонадотропинов в наибольшей степени выражено у кормящих самок. Это обусловлено тем, что снижение выброса GnRH и гонадотропинов и угнетение эстрального цикла в период лактации препятствуют созреванию новых фолликулов во время вскармливания потомства и предупреждают развитие нежелательной в этот период беременности (Toufexis et al., 2002).

Лептин подавляет экспрессию НПУ и предотвращает, таким образом, его ингибирующее влияние на гонадную ось. Следует отметить, что инсулин также подавляет активность АПП/НПУ-нейронов и снижает продукцию ими НПУ (Crown et al., 2007). Это наряду со стимулирующим влиянием инсулина и лептина на ПОМК-нейроны может рассматриваться как еще один механизм активации функций GnRH-продуцирующих нейронов, основанный на подавлении ингибирующего влияния на них орексигенных факторов АПП и НПУ.

Гипофизарные механизмы влияния лептина на репродуктивную систему

Помимо стимулирующего эффекта на гонадную ось на уровне гипоталамуса лептин способен напрямую воздействовать на гонадотрофы передней доли гипофиза, регулируя продукцию ими ЛГ (рис. 1). В отличие от гипоталамуса, куда лептин с помощью рецепторопосредуемого эндоцитоза может поступать из кровотока через ГЭБ, его источником в гонадотрофах может быть как циркулиру-

ющий в крови, так и синтезируемый в гонадотрофах лептин (см. таблицу). Экспрессия гена, кодирующего лептин, выявлена в 30 % гонадотрофов гипофиза пологородных самок и самцов (McDuffie et al., 2004). Поскольку в 90 % гонадотрофов экспрессируется ген, кодирующий receptor ObRb, имеются веские основания полагать, что в передней доли гипофиза лептин функционирует как паракринный и аутоакринный фактор (Caprio et al., 2001; Sone et al., 2001; Landry et al., 2013). О высокой чувствительности гонадотрофов к лептину свидетельствуют данные о том, что лептин в сравнительно низких концентрациях 10^{-9} и 10^{-11} М при действии на первичную культуру клеток, выделенных из гипофиза самцов крыс, стимулировал секрецию ими ЛГ и ФСГ (Yu et al., 1997). Следует, однако, отметить, что в условиях *in vivo* лептин вызывает повышение уровня ЛГ, практически не влияя на секрецию ФСГ (Yu et al., 1997). Экспрессия гипофизарного лептина находится под контролем стероидных гормонов, GnRH и ряда других факторов. Так, показано, что GnRH и НПУ повышают экспрессию лептина гонадотрофами гипофиза, в то время как гормон желудочно-кишечного тракта грецин, важнейший регулятор пищевого поведения и функциональный антагонист лептина, напротив, ее подавляет (McDuffie et al.; 2004Akhter et al., 2011). При этом стимулирующий эффект GnRH на экспрессию и секрецию лептина гонадотрофами усиливается в присутствии эстрадиола, рецепторы к которому в большом количестве присутствуют в гонадотрофах.

Паракринное действие лептина в передней доле гипофиза иллюстрируется тем фактом, что при переходе самок крыс из стадии проэструса в стадию эструса, который сопровождается значительным повышением уровня ЛГ и эстрогенов, в гипофизе отмечается сначала сильно выраженное и стремительное повышение уровня лептина, а затем столь же быстрое и резкое его снижение. При этом уровень лептина в плазме крови меняется слабо и соответственно не может быть ответственным за стимулируемую GnRH секрецию ЛГ гонадотрофами. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что именно лептин гипофизарного происхождения, а не лептин, производимый жировой тканью и циркулирующий в кровотоке, отвечает за изменение функциональной активности гонадной оси и гормональный статус репродуктивной системы на различных стадиях эстрального цикла (Akhter et al., 2011).

Действие лептина на семенники и яичники

В настоящее время получены доказательства того, что лептин не только опосредованно влияет на стероидогенез в клетках Лейдига через регуляцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, но и способен непосредственно воздействовать на эти клетки (Landry et al., 2013; Roumaud, Martin, 2015). На это указывают следующие факты: 1) эффективный транспорт циркулирующего в крови лептина через гемато-тестикулярный (ГТБ) и гематоовариальный (ГОВ) барьеры и экспрессия гена, кодирующего лептин, в семенниках и яичниках (Cioffi et al., 1997; Agarwal et al., 1999; Banks et al., 1999; Caprio et al., 2001; Rago et al., 2009; Muller et al., 2017); 2) экспрессия лептиновых рецепторов в клетках Лейдига и фолликулярных клетках и присутствие в них основных компонентов лептинового сигнального пути, в том числе вовлеченных

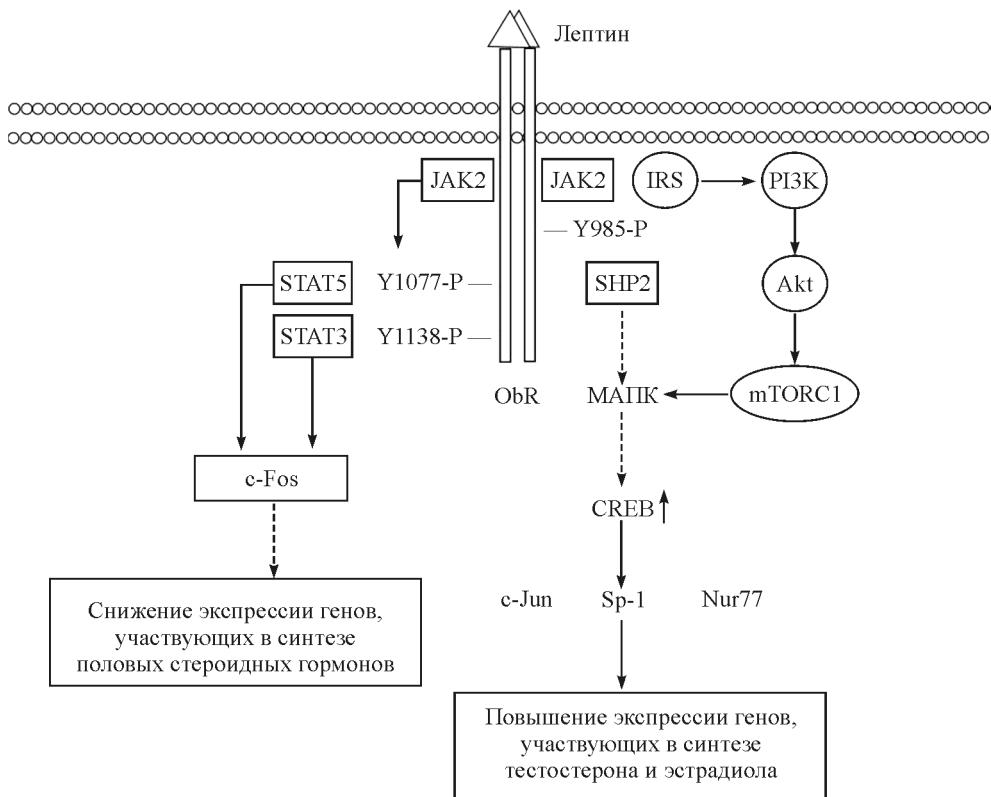


Рис. 3. Лептиновые сигнальные пути в клетках Лейдига семенников и в гранулезных клетках яичников.

ObR — рецептор лептина, JAK2 — Janus-киназа 2-го типа, IRS — субстрат инсулинового рецептора, PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа, АКТ — серин/треониновая протеинкиназа В (Akt-киназа), mTORC1 — сигнальный комплекс mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1), МАПК — митогенактивируемая протеинкиназа, SHP2 — SH2-доменсодержащая фосфатаза 2-го типа (Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2), CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор (cAMP response element-binding protein), STAT3, STAT5 — трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции 3-го или 5-го типа (signal transducer and activator of transcription 3/5), Sp-1 — специфический белок-1 (specificity protein-1), Nur77 — фактор роста нервов IB-типа, c-Jun, c-Fos — транскрипционные факторы c-Jun и c-Fos.

в регуляцию стероидогенеза (Karlsson et al., 1997; Caprio et al., 1999, 2001); 3) результаты экспериментов *in vitro* по влиянию лептина на систему стероидогенеза в культурах клеток Лейдига (Karlsson et al., 1997; Roumaud, Martin, 2015).

В 1999 г. было показано, что циркулирующий в крови лептин способен преодолевать ГТБ, причем проницаемость в этом случае была выше, чем в случае ГЭБ (Banks et al., 1999). С учетом высокой скорости проникновения лептина через ГТБ, а также проницаемости этого барьера для других белков было высказано предположение о том, что механизмы транспорта лептина через ГЭБ и ГТБ различаются. Однако высокая плотность укороченной изоформы ObRa в эндотелиальных клетках эпителия сосудов, формирующих ГТБ, позволяет предположить, что, как и в случае ГЭБ, транспорт лептина через ГТБ является рецепторопосредуемым, зависит от функционального состояния лептиновой системы и снижается в условиях лептиновой резистентности (Caprio et al., 2001). Другим источником интратестикулярного лептина является этот адипокин, синтезируемый в семенниках взрослых мужчин и различных видов животных. Наиболее высокий уровень экспрессии гена для лептина выявлен в семенных канальцах, сперматоцитах и сперматозоидах (Caprio et al., 2003; Ishikawa et al., 2007; Herrid et al., 2008; Rago et al., 2009; Muller et al., 2017). В клетках Лейдига экспрессия лептина была установлена только у свиней (Rago et al., 2009).

Наряду с короткой изоформой ObRa, которая предположительно вовлечена в транспорт лептина через ГТБ и между различными отделами семенников, в плазматической мембране тестикулярных клеток, в том числе в клетках Лейдига, выявлена функционально активная изоформа ObRb, что указывает: эти клетки являются мишениями для лептина (Caprio et al., 1999, 2001). Необходимо отметить, что у половозрелых мужчин изоформа ObRb экспрессируется только в клетках Лейдига, в то время как источниками интратестикулярного лептина могут быть как сперматозоиды, в которых экспрессируется ген *Ob*, так и лептин, поступающий через ГТБ из кровотока (Ishikawa et al., 2007). Лептиновые рецепторы, хотя и в различной степени, экспрессируются в семенниках на протяжении всего онтогенеза начиная с позднего эмбриогенеза (Caprio et al., 1999, 2003; Herrid et al., 2008). У крыс максимальный уровень экспрессии лептиновых рецепторов отмечается в период полового созревания, в возрасте 1—3 мес, что положительно коррелирует с повышением продукции тестостерона (см. таблицу).

Внутриклеточные эффекторы, активность которых регулируется лептином через посредство как фосфорилированного ObRb, так и активированной формы JAK2, различным образом влияют на активность транскрипционных факторов, которые контролируют экспрессию генов стероидогенеза (Roumaud, Martin, 2015) (рис. 3). При стимуляции лептином Akt-киназы и каскада МАПК отмечаются фосфорилирование и активация транскрипционного

фактора CREB, который также является мишенью для гонадотропинов, активирующих его через цАМФ-зависимые сигнальные пути (Schanton et al., 2018). Активация таких компонентов каскада-МАПК, как p38-МАПК и c-Jun N-концевая киназа, приводит к стимуляции транскрипционной активности факторов Nur77 и c-Jun соответственно (Han et al., 2006; Liu et al., 2007). Наряду с этим усиливается экспрессия фактора Sf-1, коактиватора экспрессии целого ряда генов, кодирующих белки StAR и TSPO, ответственных за транспорт холестерина в митохондрии — скоростьлимитирующую стадию стероидогенеза, а также за активность генов, кодирующих стероидогенные ферменты — цитохромы Cyp11a1 и Cyp17a1 и дегидрогеназы Hsd3b1 (Caron et al., 1997; Chau et al., 1997; Leers-Sucheta et al., 1997; Whitby et al., 2011). Поскольку факторы Sf-1, CREB, Nur77 и c-Jun способны усиливать стероидогенез в клетках Лейдига, стимулирующие их активность внутриклеточные пути лептина являются позитивными регуляторами продукции тестостерона. Основными мишениями этих факторов являются гены, кодирующие транспортные белки StAR и TSPO и цитохром P450scc, осуществляющий конверсию холестерина в прегненолон (Rouaud, Martin, 2015).

С другой стороны, показано, что активация лептином транскрипционных факторов STAT3 и STAT5, а также ERK1/2-зависимая активация транскрипционного фактора c-Fos могут вызывать обратный эффект и подавлять стероидогенез в клетках Лейдига (рис. 3). Повышение активности киназ ERK1/2 может быть обусловлено длительным воздействием лептина на систему ObRb—JAK2, например в условиях гиперлептинемии, что вызывает активацию фосфатазы SHP-2, функционально сопряженной с МАПК (Bjorbaek et al., 2001). К снижению продукции тестостерона клетками Лейдига может приводить и активация АМФ-активируемой протеинкиназы, основного энергетического сенсора клетки, которая является одной из мишеней лептина как в ЦНС, так и на периферии. Следствием активации АМФ-активируемой протеинкиназы является ингибирование активности белка-1, который взаимодействует с регуляторным элементом стеролов (sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP1) (Li et al., 2011). Имеются данные о том, что белок SREBP1 положительно регулирует экспрессию гена StAR и стимулирует стероидогенез (Christenson et al., 2001; Shea-Eaton et al., 2001).

Помимо прямого воздействия на экспрессию генов стероидогенеза лептин может модулировать сигнальные пути гонадотропинов, которые усиливают продукцию тестостерона клетками Лейдига через цАМФ-зависимые сигнальные пути. Как известно, ЛГ и ХГЧ, специфически связываясь с рецепторами ЛГ/ХГЧ на поверхности клеток Лейдига, через G_s-белки стимулируют фермент аденилаткиназу, катализирующий синтез цАМФ, что ведет к активации протеинкиназы A и стероидогенного цАМФ- зависимого фактора CREB. Уровень цАМФ понижается вследствие его гидролиза цАМФ-специфичными фосфодиэстеразами, что ведет к затуханию генерируемого гонадотропинами сигнала и блокирует их стимулирующий эффект на стероидогенез. Лептин подавляет активность фосфодиэстераз, что обеспечивает сохранение повышенного уровня внутриклеточного цАМФ и потенцирует эффект гонадотропинов на стероидогенез. В пользу этого свидетельствуют данные о том, что лептин усиливает стимулирующий эффект ХГЧ на уровень цАМФ в культуре клеток Лейдига крысы

(Caprio et al., 2003). Осуществляя регуляцию синтеза тестостерона клетками Лейдига, лептин также контролирует массу и объем семенников, диаметр семенных канальцев, процесс сперматогенеза и влияет на выживаемость клеток Лейдига (Condorelli et al., 2014; Ramos, Zamoner, 2014).

Как отмечалось выше, лептин регулирует стероидогенез и в яичниках (рис. 3). Одним из прямых доказательств этого является высокий уровень экспрессии как короткой, так и полноразмерной форм лептинового рецептора в клетках оболочки фолликула (клетках теки) и в гранулезных клетках фолликула (Karlsson et al., 1997) (см. таблицу). Уровень экспрессии укороченных форм лептинового рецептора существует выше, чем полноразмерной формы, что может свидетельствовать об интенсивном рецептор-опосредованном транспорте лептина внутрь фолликула. Это подтверждается тем, что уровень лептина в фолликулярной жидкости сопоставим с таковым в плазме крови (Karlsson et al., 1997; Agarwal et al., 1999). Показано также, что лептин экспрессируется в яичниках, сходно с тем как это происходит в семенниках, причем наиболее высокий уровень экспрессии отмечается в клетках гранулезы и кумулюса (Cioffi et al., 1997).

Влияние лептина на яичники было показано в основном в экспериментах *in vitro*. В большинстве работ показано, что воздействие лептина на яичники приводит к снижению как базального, так и стимулированного ХГЧ и инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) уровня эстрогенов в плазме крови (Spicer, Francisco, 1997; Agarwal et al., 1999; Brannian et al., 1999; Duggal et al., 2000). Необходимо обратить внимание на то, что регуляторные эффекты лептина на созревание фолликулов зависят от стадии их развития. На ранних стадиях созревания фолликула лептин не влияет на продукцию эстрадиола, в то время как на поздних стадиях лептин, напротив, подавляет продукцию эстрадиола и повышает секрецию прогестерона (Gregoraszczuk et al., 2003). При изучении фолликулов овец показано, что лептин стимулирует их дальнейший рост, хотя и не влияет на количество фолликулов. Предполагается, что в основе этого лежат вызываемое лептином ингибирование активности ИФР-1-связывающего белка и как следствие активация сигнальных путей ИФР-1 (Munoz-Gutierrez et al., 2005). Способность лептина усиливать ИФР-1-сигнальные пути была подтверждена и при изучении ростстимулирующего эффекта лептина при его действии на фолликулы человека (Sirotkin et al., 2005).

С целью установления молекулярных мишеней лептина в фолликулах, определяющих их созревание, разрыв фолликула и процесс овуляции, проводили обработку лептином самок крыс, возраст которых составил 21 сут. При этом для индукции овуляции одну группу самок предварительно обрабатали ХГЧ, а затем лептином в течение суток в дозе 25 мкг на крысу. Другую группу самок обрабатывали лептином ежедневно на протяжении 10 сут в более низкой суточной дозе (3 мкг на крысу), после чего для индукции овуляции вводили ХГЧ. Было показано, что однократное действие высокой дозы лептина приводило к снижению фосфорилирования основных компонентов лептинового сигналинга, включая транскрипционный фактор STAT3 и киназы ERK1/2, препятствуя ХГЧ-индуцированной индукции овуляции. В то же время длительное введение низких доз лептина, напротив, стимулировало созревание фолликулов и повышало уровень прогестерона, что сопровождалось повышением фосфо-

рилирования компонентов лептинового сигнального пути (Di Yorio et al., 2013). В пользу дозозависимости эффектов лептина на яичники свидетельствуют и данные экспериментов *in vitro* о том, что высокие дозы лептина снижают индуцированную ИФР-1 секрецию эстрадиола и прогестерона фолликулярными клетками, а также подавляют активность ароматазы, осуществляющей конверсию тестостерона в эстрадиол, в то время как низкие дозы лептина не оказывают негативного влияния на созревание фолликулов (Agarwal et al., 1999; Brannian et al., 1999). Одной из возможных причин этого является то, что высокие дозы лептина гиперактивируют лептиновые рецепторы и вызывают повышение активности негативных регуляторов лептинового сигналинга, что ведет к снижению чувствительности клеток яичников к регуляторному действию лептина и ослаблению регуляторного влияния лептина на зависимые от ИФР-1 и гонадотропинов сигнальные каскады в клетках яичников.

Заключение

Полученные к настоящему времени данные о молекулярных механизмах действия лептина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось указывают на то, что этот адипокин может рассматриваться как один из ключевых регуляторов репродуктивной системы у мужчин и женщин. Поскольку лептиновая система тесно связана с контролем пищевого поведения, липидным и углеводным обменом, регуляцией расхода энергии, через посредство лептина и его сигнальных каскадов осуществляется функциональное взаимодействие между энергетическим гомеостазом и репродуктивными функциями. Наряду с лептином в это взаимодействие вовлечены и другие адипокины — адипонектин, висфатин и апелин, которые также влияют на уровни стероидных гормонов, сперматогенез, фолликулогенез и оogenesis (Dupont et al., 2015; Mathew et al., 2017). Необходимо отметить, что влияние этих адипокинов как на пищевое поведение и энергетический обмен, так и на активность гонадной оси может быть разнонаправленным. Исключительно важная роль лептина в функционировании репродуктивной системы является базисом для разработки новых подходов для тонкой регуляции различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Перспективными в этом отношении являются аналоги лептина, способные легко проникать через ГЭБ и обладающие высокой селективностью действия, а также препараты, повышающие активность лептиновой сигнальной системы, включая селективные ингибиторы протеинфосфорилизинфосфатазы 1B и других ее негативных регуляторов (Shpakov, 2016; Sorokoumov, Shpakov, 2017). Большое значение для нормального функционирования репродуктивной системы имеют сбалансированное питание и контроль метаболических и гормональных показателей, предотвращающих развитие лептиновой резистентности, негативно влияющей на активность гонадной оси.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 16-04-00126 и 18-515-45004) и государственного задания № АААА-А18-118012290427-7.

Список литературы

- Шпаков A. O. 2014. Сигнальные системы мозга, регулируемые инсулином, ИФР-1 и лептином, в условиях преддиабета и сахарного диабета 2-го типа. Цитология. 56 (11) : 789—799. (Shpakov A. O. 2014. The role of alterations in the brain signaling systems regulated by insulin, IGF-1 and leptin in the transition of impaired glucose tolerance to overt type 2 diabetes mellitus. Tsitologiya. 56 (11) : 789—799.)
- Agarwal S. K., Vogel K., Weitsman S. R., Magoffin D. A. 1999. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84 : 1072—1076.
- Ahima R. S., Dushay J., Flier S. N., Prabakaran D., Flier J. S. 1997. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. J. Clin. Invest. 99 : 391—395.
- Akhter T., Crane C., Childs G. 2011. Pituitary leptin-a paracrine regulator of gonadotropes: a review. Open Neuroendocrinol. J. 4 : 25—42.
- Balasko M., Soos S., Szekely M., Petervari E. 2014. Leptin and aging: review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. J. Chem. Neuroanat. 61—62 : 248—255.
- Banks W. A., Farrell C. L. 2003. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. Amer. J. Physiol. 285 : E10—E15.
- Barash I. A., Cheung C. C., Weigle D. S., Ren H., Kabbingting E. B., Kuijper J. L., Clifton D. K., Steiner R. A. 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology. 137 : 3144—3147.
- Begriche K., Levasse P. R., Zhan J., Rossi J., Skorupa D., Solt L. A., Young B., Burris T. P., Marks D. L., Mynatt R. L., Butler A. A. 2011. Genetic dissection of the functions of the melanocortin-3 receptor, a seven-transmembrane G-protein-coupled receptor, suggests roles for central and peripheral receptors in energy homeostasis. J. Biol. Chem. 286 : 40 771—40 781.
- Bjorbaek C., Buchholz R. M., Davis S. M., Bates S. H., Pierroz D. D., Gu H., Neel B. G., Myers M. G., Jr., Flier J. S. 2001. Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors. J. Biol. Chem. 276 : 4747—4755.
- Brannian J. D., Zhao Y., McElroy M. 1999. Leptin inhibits gonadotrophin-stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. Hum. Reprod. 14 : 1445—1458.
- Caprio M., Fabbrini E., Isidori A., Aversa A., Fabbri A. 2001. Leptin in reproduction. Trends Endocrinol. Metab. 12 : 65—72.
- Caprio M., Fabbrini E., Ricci G., Basciani S., Gnessi L., Arizzi M., Carta A. R., De Martino M. U., Isidori A. M., Frajese G. V., Fabbri A. 2003. Ontogenesis of leptin receptor in rat Leydig cells. Biol. Reprod. 68 : 1199—1207.
- Caprio M., Isidori A. M., Carta A. R., Moretti C., Dufau M. L., Fabbri A. 1999. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. Endocrinology. 140 : 4939—4947.
- Caron K. M., Soo S. C., Wetsel W. C., Stocco D. M., Clark B. J., Parker K. L. 1997. Targeted disruption of the mouse gene encoding steroidogenic acute regulatory protein provides insights into congenital lipoid adrenal hyperplasia. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 94 : 11 540—11 545.
- Castellano J. M., Bentsen A. H., Mikkelsen J. D., Tena-Sempere M. 2010. Kisspeptins: bridging energy homeostasis and reproduction. Brain Res. 1364 : 129—138.
- Chau Y. M., Crawford P. A., Woodson K. G., Polish J. A., Olson L. M., Sadovsky Y. 1997. Role of steroidogenic-factor 1 in basal and 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate-mediated regulation of cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme in the mouse. Biol. Reprod. 57 : 765—771.
- Christenson L. K., Osborne T. F., McAllister J. M., Strauss J. F. 2001. Conditional response of the human steroidogenic acute regulatory protein gene promoter to sterol regulatory element binding protein-1a. Endocrinology. 142 : 28—36.

- Cioffi J. A., Van Blerkom J., Antczak M., Shafer A., Wittmer S., Snodgrass H. R. 1997. The expression of leptin and its receptor in pre-ovulatory human follicles. *Mol. Hum. Reprod.* 3 : 467—472.
- Clarke I. J., Arbab I. 2016. New concepts of central control of reproduction, integrating influence of stress, metabolic state, and season. *Dom. Anim. Endocrinol.* 56 : S165-S179.
- Condorelli R., Calogero A., Vicari E., Mongioi L., Favilla V., Morgia G., Cimino S., Russo G., La Vingera S. 2014. The gonadal function in obese adolescents: review. *J. Endocrinol. Invest.* 37 : 1133—1142.
- Crown A., Clifton D. C., Steiner R. A. 2007. Neuropeptide signaling in the integration of metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology*. 86 : 175—182.
- Di Yorio M. P., Bilbao M. G., Biagini-Majorel A. M., Faletti A. G. 2013. Ovarian signalling pathways regulated by leptin during the ovulatory process. *Reproduction*. 146 : 647—658.
- Duggal P. S., Van der Hoek K. H., Milner C. R., Ryan N. K., Armstrong D. T., Magoffin D. A., Norman R. J. 2000. The *in vivo* and *in vitro* effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*. 141 : 1971—1976.
- Dupont J., Pollet-Villard X., Reverchon M., Mellouk M., Levy R. 2015. Adipokines in human reproduction. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 24 : 11—24.
- Egan O. K., Inglis M. A., Anderson G. M. 2017. Leptin signaling in AgRP neurons modulates puberty onset and adult fertility in mice. *J. Neurosci.* 37 : 3875—3886.
- Farooqi I. S. 2002. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Sem. Reprod. Med.* 20 : 139—144.
- Filicori M., Cognigni G. E., Arnone R., Pocognoli P., Tabarelli C., Ciampaglia W., Taraborelli S., Casadio P. 1998. Subcutaneous administration of a depot gonadotropin-releasing hormone agonist induces profound reproductive axis suppression in women. *Fertil. Steril.* 69 : 443—449.
- Finn P. D., Cunningham M. J., Pau K. Y., Spies H. G., Clifton D. K., Steiner R. A. 1998. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology*. 139 : 4652—4662.
- Frisch R. E. 1972. Weight at menarche: similarity for well-nourished and undernourished girls at differing ages, and evidence for historical constancy. *Pediatrics*. 50 : 445—450.
- Gamba M., Pralong F. P. 2006. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 254—255 : 133—139.
- Garcia-Galiano D., Allen S. J., Elias C. F. 2014. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 19 : 141—149.
- Gonzales C., Voiron M. J., Giacomini M., Gaillard R. C., Pedrizzini T., Pralong F. P. 2004. The neuropeptide Y Y1 receptor mediates NPY-induced inhibition of the gonadotrope axis under poor metabolic conditions. *FASEB J.* 18 : 137—129.
- Gregoraszczuk E. L., Wojtowicz A. K., Ptak A., Nowak K. 2003. *In vitro* effect of leptin on steroids' secretion by FSH- and LH-treated porcine small, medium and large, preovulatory follicles. *Reprod. Biol.* 3 : 227—239.
- 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. 2013. Somato-dendritic localization and signaling by leptin receptors in hypothalamic POMC and AgRP neurons. *PLoS ONE*. 8 : e77622.
- Han Y. H., Cao X., Lin B., Lin F., Kolluri S. K., Stebbins J., Reed J. C., Dawson M. I., Zhang X. K. 2006. Regulation of Nur77 nuclear export by c-Jun N-terminal kinase and Akt. *Oncogene*. 25 : 2974—2986.
- Hausman G., Barb C., Lents C. 2012. Leptin and reproductive function. *Biochimie*. 94 : 2075—2081.
- Herrid M., O'Shea T., McFarlane J. R. 2008. Ontogeny of leptin and its receptor expression in mouse testis during the postnatal period. *Mol. Reprod. Develop.* 75 : 874—880.
- Hileman S., Pierroz D., Masuzaki H., Bjørbaek C., El-Haschimi K., Banks W., Flier J. 2002. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology*. 143 : 775—783.
- Hill J. W., Elias C. F., Fukuda M., Williams K. W., Berglund E. D., Holland W. L., Cho Y., Chuang J., Xu Y., Choi M., Lauzon D., Lee C. E., Coppari R., Richardson J. A., Zigman J. M., Chua S., Scherer P. E., Lowell B. B., Bruning J. C., Elmquist J. K. 2010. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab.* 11 : 286—297.
- Ishikawa T., Fujioka H., Ishimura T., Takenaka A., Fujisawa M. 2007. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia*. 39 : 22—27.
- Kallo I., Vida B., Molnar C. S., Hrabovszky E., Caraty A., Cioffi P., Coen C. W., Liposits Z. 2011. Co-localisation of kisspeptin with galanin or neurokinin B in afferents to mouse GnRH neurons. *J. Neuroendocrinol.* 24 : 464—476.
- Kalra S. P., Crowley W. R. 1984. Norepinephrine-like effects of neuropeptide Y on LH release in the rat. *Life Sci.* 35 : 1173—1186.
- Karlsson C., Lindell K., Svensson E., Bergh C., Lind P., Billig H., Carlsson L. M., Carlsson B. 1997. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 138 : 4144—4148.
- Landry D., Cloutier F., Martin L. 2013. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reprod. Biol.* 13 : 1—14.
- Leers-Sucheta S., Morohashi K., Mason J. I., Melner M. H. 1997. Synergistic activation of the human type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase promoter by the transcription factor steroidogenic factor-1/adrenalin 4-binding protein and phorbol ester. *J. Biol. Chem.* 272 : 7960—7967.
- Li Y., Xu S., Mihaylova M. M., Zheng B., Hou X., Jiang B., Park O., Luo Z., Lefai E., Shyy J. Y., Gao B., Wierzbicki M., Verbeuren T. J., Shaw R. J., Cohen R. A., Zang M. 2011. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 13 : 376—388.
- Liu B., Wu J. F., Zhan Y. Y., Chen H. Z., Zhang X. Y., Wu Q. 2007. Regulation of the orphan receptor TR3 nuclear functions by c-Jun N terminal kinase phosphorylation. *Endocrinology*. 148 : 34—44.
- Loram L. C., Culp M. E., Connolly-Strong E. C., Sturgill-Koszycki. 2015. Melanocortin peptides: potential targets in systemic lupus erythematosus. *Inflammation*. 38 : 260—271.
- Manfredi-Lozano M., Roa J., Ruiz-Pino F., Piet R., Garcia-Galiano D., Pineda R., Zamora A., Leon S., Sanchez-Garido M. A., Romero-Ruiz A., Dieguez C., Vazquez M. J., Heribson A. E., Pinilla L., Tena-Sempere M. 2016. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol. Metab.* 5 : 844—857.
- Mathew H., Castracane V. D., Mantzoros C. 2017. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 7 : pii: S0026-0495(17)30309-8.
- McDuffie I. A., Akhter N., Childs G. W. 2004. Regulation of leptin mRNA and protein expression in pituitary somatotropes. *J. Histochem. Cytochem.* 52 : 263—273.
- Mercer J. G., Hoggard N., Williams L. M., Lawrence C. B., Hannah L. T., Morgan P. J., Trayhurn P. 1996. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.* 8 : 733—735.
- Mounzih K., Lu R., Chehab F. F. 1997. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology*. 138 : 1190—1193.
- Muller L., Kowalewski M. P., Reichler I. M., Kollar E., Balogh O. 2017. Different expression of leptin and IGF1 in the adult and prepubertal testis in dogs. *Reprod. Domest. Anim.* 52 : 187—192.
- Munoz-Gutierrez M., Findlay P. A., Adam C. L., Wax G., Campbell B. K., Kendall N. R., Khalid M., Forsberg M., Scaramuzzi R. J. 2005. The ovarian expression of mRNAs for aromatase, IGF-I receptor, IGF-binding protein-2, -4 and -5, leptin and leptin recep-

- tor in cycling ewes after three days of leptin infusion. Reproduction. 130 : 869—881.
- Munzberg H., Morrison C. 2015. Structure, production and signaling of leptin. Metabolism. 64 : 13—23.
- Muroi Y., Ishii T. 2016. A novel neuropeptide Y neuronal pathway linking energy state and reproductive behavior. Neuropeptides. 59 : 1—8.
- Nestor C. C. 2014. Cross-talk between reproduction and energy homeostasis: central impact of estrogens, leptin and kisspeptin signaling. Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 17 : 109—128.
- Park H., Ahima R. 2015. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Metabolism. 64 : 24—34.
- Patterson C., Villanueva E., Greenwald-Yarnell M., Rajala M., Gonzalez I. E., Saini N., Jones J., Myers M. G. Jr. 2012. Leptin action via LepR-R Tyr1077 contributes to the control of energy balance and female reproduction. Mol. Metab. 1 : 61—69.
- Paz-Filho G., Mastronardi C., Licinio J. 2015. Leptin treatment: facts and expectations. Metabolism. 64 : 146—156.
- Pierroz D. D., Gruaz N. M., d'Alieves V., Aubert M. L. 1995. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle starting at 30 days of life delays sexual maturation in the female rat. Neuroendocrinology. 61 : 293—300.
- Pinto-Fochi M. E., Pytlowanciv E. Z., Reame V., Rafacho A., Ribeiro D. L., Taboga S. R., Goes R. M. 2016. A high-fat diet fed during different periods of life impairs steroidogenesis of rat Leydig cells. Reproduction. 152 : 795—808.
- Quennell J., Mulligan A., Tups A., Liu X., Phipps S., Kemp C., Herbison A., Grattan D., Anderson G. 2009. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. Neuroendocrinology. 150 : 2805—2812.
- Rago V., Aquila S., Guido C., Carpino A. 2009. Leptin and its receptor are expressed in the testis and in the epididymis of young and adult pigs. Anat. Rec. (Hoboken). 292 : 736—745.
- Ramos C., Zamoner A. 2014. Thyroid hormone and leptin in the testis. Front. Endocrinol. 5 : 198.
- Ratra D. V., Elias C. F. 2014. Chemical identity of hypothalamic neurons engaged by leptin in reproductive control. J. Chem. Neuroanat. 61—62 : 233—238.
- Roa J. 2013. Role of GnRH neurons and their neuronal afferents as key integrators between food intake regulatory signals and the control of reproduction. Int. J. Endocrinol. 2013 : 518046.
- Roa J., Garcia-Galiano D., Varela L., Sanchez-Garrido M. A., Pineda R., Castellano J. M., Ruiz-Pino F., Romero M., Aguilar E., Lopez M., Gaytan F., Dieguez C., Pinilla L., Tena-Sempere M. 2009. The mammalian target of rapamycin as novel central regulator of puberty onset via modulation of hypothalamic Kiss1 system. Neuroendocrinology. 150 : 5016—5026.
- Roa J., Herbison A. E. 2012. Direct regulation of GnRH neuron excitability by arcuate nucleus POMC and NPY neuron neuropeptides in female mice. Endocrinology. 153 : 5587—5599.
- Roa J., Tena-Sempere M. 2014. Connecting metabolism and reproduction: roles of centre energy sensors and key molecular mediators. Mol. Cell. Endocrinol. 397 : 4—14.
- Roman E. A., Ricci A. G., Faletti A. G. 2005. Leptin enhances ovulation and attenuates the effects produced by food restriction. Mol. Cell. Endocrinol. 242 : 33—41.
- Romanova I. V., Derkach K. V., Mikhrina A. L., Sukhov I. B., Mikhailova E. V., Shpakov A. O. 2018. The leptin, dopamine and serotonin receptors in hypothalamic POMC-neurons of normal and obese rodents. Neurochem. Res. 43 (4) : 821—837.
- Roumaud P., Martin L. 2015. Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity. Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 24 : 25—45.
- Rowland N. E., Schaub J. W., Robertson K. L., Andreassen A., Haskell-Luevano C. 2010. Effect of MTII on food intake and brain c-Fos in melanocortin-3, melanocortin-4, and double MC3 and MC4 receptor knockout mice. Peptides. 31 : 2314—2317.
- Sainz N., Barrenetxe J., Moreno-Aliaga M., Martinez J. 2015. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. Metabolism. 64 : 35—46.
- Sandrock M., Schulz A., Merkwitz C., Schoneberg T., Spanel-Borowski K., Ricken A. 2009. Reduction in corpora lutea number in obese melanocortin-4-receptor-deficient mice. Reprod. Biol. Endocrinol. 7 : 24.
- Schanton M., Maymo J. L., Perez-Perez A., Sanchez-Margalef V., Varone C. L. 2018. Involvement of leptin in the molecular physiology of the placenta. Reproduction. 155 : R1—R12.
- Shea-Eaton W. K., Trinidad M. J., Lopez D., Nackley A., McLean M. P. 2001. Sterol regulatory element binding protein-1a regulation of the steroidogenic acute regulatory protein gene. Endocrinology. 142 : 1525—1533.
- Shpakov A. O. 2016. The brain leptin signaling system and its functional state in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. J. Evol. Biochem. Physiol. 52 : 177—195.
- Shpakov A. O., Derkach K. V., Zharova O. A., Shpakova E. A. 2015a. The functional activity of the adenylyl cyclase system in the brain of rats with metabolic syndrome that induced by immunization with the 11—25 peptide of the melanocortin receptor of the fourth type. Neurochem. J. 9 : 29—38.
- Shpakov A. O., Derkach K. V., Zharova O. A., Shpakova E. A., Bondareva V. M. 2015b. Alterations in adenylyl cyclase sensitivity to hormones in the brain, myocardium and testes of rats immunized with BSA-conjugated peptide 269—280 of type 3 melanocortin receptor. Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. A: Membr. Cell Biol. 9 (2) : 124—134.
- Sirotnik A. V., Mlyncek M., Kotwica J., Makarevich A. V., Florkovicov I., Hetényi L. 2005. Leptin directly controls secretory activity of human ovarian granulosa cells: possible inter-relationship with the IGF/IGFBP system. Horm. Res. 64 : 198—202.
- Smith G., Jackson L., Foster D. 2002. Leptin regulation of reproduction function and fertility. Theriogenology. 57 : 73—96.
- Smith J. T., Acohido B. V., Clifton D. K., Steiner R. A. 2006. Kiss-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. J. Neuroendocrinol. 18 : 298—303.
- Sone M., Nagata H., Takekuchi S., Osamura R. Y. 2001. Expression and localization of leptin receptor in the normal rat pituitary gland. Cell Tissue. Res. 305 : 351—356.
- Sorokoumov V. N., Shpakov A. O. 2017. Protein phosphotyrosine phosphatase 1B: structure, function, role in the development of metabolic disorders and their correction by the enzyme inhibitors. J. Evol. Biochem. Physiol. 53 : 259—270.
- Spicer L. J., Francisco C. C. 1997. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. Endocrinology. 138 : 3374—3379.
- Teerds K. J., de Rooij D. G., Keijer J. 2011. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. Hum. Reprod. Update. 17 : 667—683.
- Tena-Sempere M. 2010. Kisspeptins and the metabolic control of reproduction: physiologic roles and physiopathological implications. Ann. Endocrinol. 71 : 201—202.
- Tena-Sempere M., Barreiro M. 2002. Leptin in male reproduction: the testis paradigm. Mol. Cell. Endocrinol. 188 : 9—13.
- Tena-Sempere M., Manna P., Zhang F. P., Pinilla L., Gonzalez L., Dieguez C., Huhtaniemi I., Aguilar E. 2001. Molecular mechanisms of leptin action in adult rat testis: potential targets for leptin-induced inhibition of steroidogenesis and pattern of leptin receptor messenger ribonucleic acid expression. J. Endocrinol. 170 : 413—423.
- Toufexis D. J., Kyriazis D., Woodside B. 2002. Chronic neuropeptide Y Y5 receptor stimulation suppresses reproduction in virgin female and lactating rats. J. Neuroendocrinol. 14 : 492—497.
- Tu H., Kastin A., Hsueh H., Pan W. 2008. Soluble receptor inhibits leptin transport. J. Cell. Physiol. 214 : 301—305.
- Watanobe H. 2002. Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion *in vivo* in rats. J. Physiol. 545 : 255—268.
- Whitby R. J., Stec J., Blind R. D., Dixon S., Leesnitzer L. M., Orband-Miller L. A., Williams S. P., Willson T. M., Xu R., Zuercher W. J., Cai F., Ingraham H. A. 2011. Small molecule agonists of the orphan nuclear receptors steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) and liver receptor homologue-1 (LRH-1, NR5A2). J. Med. Chem. 54 : 2266—2281.

Yamashita T., Murakami T., Otani S. 1998. Leptin receptor signal transduction: OBR α and OBR β of fa Type. Biochem. Biophys. Res. Commun. 246 : 752—759.

Yu W. H., Kimura M., Walczewska A., Karanth S., McCann S. M. 1997. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 94 : 1023—1028.

Zabeau L., Peelman F., Tavernier J. 2015. Leptin: from structural insights to the design of antagonists. Life Sci. 140 : 49—56.

Zieba D., Amstalden M., Williams G. 2005. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. Domest. Anim. Endocrinol. 29 : 166—185.

Поступила 5 VI 2018

THE MOLECULAR MECHANISMS OF LEPTIN ACTION ON THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONAD AXIS

A. A. Bakhtyukov,* A. O. Shpakov

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg, 194223;
* e-mail: bahtyukov@gmail.com

Adipokin leptin is the most important regulator of food behavior and energy metabolism. Along with this, leptin controls the endocrine system including the hypothalamic-pituitary-gonad axis. The targets of leptin are the hypothalamic neurons involved in the regulation of gonadoliberin synthesis, the gonadotrophs of the anterior pituitary producing gonadotropins, and testicular and ovarian cells responsible for steroidogenesis, folliculogenesis and spermatogenesis. In all these cells, the leptin targets, the leptin receptors and other components of the leptin signaling system are localized. The activity of hypothalamic neurons is regulated by leptin circulating in the blood, which is transported to the brain through the blood-brain barrier by receptor-mediated endocytosis. The regulation of the leptin system in gonadotrophs, Leydig cells of the testes and follicular cells of the ovaries is carried out by both the circulating leptin and leptin, which is synthesized in the pituitary and gonads. The abnormalities of leptin regulation of the gonadal axis lead to reproductive dysfunctions. The most important factors that lead to the impaired leptin signaling are obesity and metabolic syndrome, and this is the basis of the close relationship between metabolic disorders and diseases of the reproductive system. The review is devoted to the current state of the problem of leptin regulation of the hypothalamic-pituitary-gonad axis.

Key words: leptin, leptin receptor, hypothalamic-pituitary-gonad axis, gonadotropins, testosterone, reproduction