



Нейромедиаторы и нейропептиды — биомаркеры метаболических нарушений при ожирении

© И.В. Гмошинский*, С.А. Апрытин, В.А. Шипелин, Д.Б. Никитюк

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Рассмотрена роль биогенных аминов (серотонина, дофамина) и нейропептидов в регуляции энергетического гомеостаза организма и их значение в качестве маркеров метаболических нарушений при ожирении (Ож). Гомеостаз энергии в организме реализуется за счет конкуренции альтернативных регуляторных механизмов, локализованных, преимущественно, в гипоталамусе (ГТ). На уровне аминергической регуляции — это системы серотонина и дофамина, пептидергической — системы NPY/AgRP и POMC/CART. Связь «метаболического» контура регуляции, реагирующего на дефицит или избыток энергосубстратов, с «гедонистическим», обусловленным получением удовольствия от процесса потребления пищи, осуществляется при участии опиоидных и каннабиноидных рецепторов и их эндогенных лигандов, тесно связанных с указанными пептидергическими и аминергическими регуляторными подсистемами ЦНС. В основе реакций пептидергических и аминергических нейронов ГТ на пищевые и гормональные сигналы лежит взаимодействие соответствующих лигандов со специфическими для них GPCR-рецепторами. Нарушение центральных механизмов рассматривается в качестве одного из главных патогенетических факторов Ож и одновременно как причина неуспешности либо нестойкости редуцирующей диеты. Частичная проницаемость гематоэнцефалического барьера для нейропептидов делает их привлекательными биомаркерами при диагностике метаболических нарушений, характерных для Ож.

Ключевые слова: ожирение, гипоталамус, серотонин, дофамин, нейропептиды, биомаркеры.

Neuromediators and neuropeptides: the biomarkers for metabolic disturbances in obesity

© Ivan V. Gmshinski*, Sergey A. Apryatin, Vladimir A. Shipelin, Dmitriy B. Nikitjuk

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and food safety, Moscow, Russia

The role of biogenic amines (serotonin, dopamine) and neuropeptides in regulation of energy homeostasis of the organism and their role as markers of metabolic disorders in obesity (Ob) in animal experimental models and in clinical observations is reviewed. The energy homeostasis of the body is controlled via competition of alternative regulatory mechanisms that are mainly localized in the hypothalamus (HT). At the level of aminergic regulation, these are the serotonin and dopamine systems; at the level of the peptidergic system, these are NPY/AgRP and POMC/CART-related peptides. Opioid and cannabinoid receptors and their endogenous ligands closely linked to peptidergic and aminergic regulatory subsystems of the central nervous system ensure the connection between the «metabolic» regulation loop responding to a deficit or excess of energy substrates the «hedonistic» one associated with the body's perception of pleasure from food consumption. The response of peptidergic and aminergic HT neurons to food and hormonal signals originating from the outside is based on the interaction between the corresponding ligands and G-protein-coupled receptors specific to them. Disruption or breakdown of the central mechanisms is considered to be one of the main pathogenetic factors of obesity and, simultaneously, the reason why reducing diet therapy proves inefficient or unstable. Partial permeability of the blood—brain barrier for neuropeptides makes them an attractive biomarker in the diagnosis of metabolic abnormalities in obese patients.

Keywords: obesity, hypothalamus, serotonin, dopamine, neuropeptides, biomarkers.

Список основных сокращений

БеЖТ — белая жировая ткань;

БуЖТ — бурая жировая ткань;

ГТ — гипоталамус;

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер;

ДА — дофамин;

ДЯ — дугообразное ядро;

ИМТ — индекс массы тела;

Ож — ожирение;

ОХ — орексин;

СТ — серотонин;

ЦНС — центральная нервная система;

AgRP — агути-родственный протеин;

MSH — меланоцитстимулирующий гормон;

GPCR-рецептор, связанный с G-белком;

MC3R-рецептор меланокортина;

NPY — нейропептид Y;

POMC — проопиомеланокортин.

Избыточная калорийность пищевого рациона в значительной мере ответственна за развитие ожирения (Ож). Однако попытки коррекции Ож гипокалорийными диетами не всегда успешны и результат часто оказывается обратимым [1]. Источником этих проблем является полиэтиологичность Ож, включающая генетическую предрасположенность и родительское эпигенетическое пре- и постнатальное «программи-

рование». Патогенез Ож содержит такие звенья, как системное воспаление, инсулинорезистентность, стойкие сдвиги в экспрессии генов, ответственных за дифференцировку клеток белой (БеЖТ) и бурой (БуЖТ) жировой ткани, синтез и распад липидов и жирных кислот, про- и противовоспалительных цитокинов, адипокинов, гормонов, а также рецепторов к ним. Помимо этого, важную роль играют наруше-

ния регуляции пищевого поведения, чувства голода, насыщения и аппетита. По современным данным [2], в центральной нервной системе (ЦНС) выделяют как минимум два контура такой регуляции, первый из которых, являющийся эволюционно древнейшим, может быть охарактеризован как «гомеостатический»; его смысл состоит в реакции ЦНС на поступающие от периферических органов и тканей химические сигналы об уровне потребления нутриентов и энергии. В норме такая реакция заключается в центральном подавлении чувства голода и аппетита, угасании пищевых поисковых рефлексов, результатом чего является снижение потребляемой калорийности. Однако при Ож те или иные звенья данной сигнальной цепи оказываются разрушенными, что приводит к потере адекватности реакции ЦНС на количество потребляемых калорий.

Второй контур регуляции может быть условно охарактеризован как «гедонистический», поскольку в его основе лежит регуляция пищевого поведения, направленная на получение максимума удовольствия от самого процесса питания. Этот эволюционно более молодой контур опосредуется высшими отделами головного мозга, непосредственно связанными со вкусовым анализатором, и задействует каннабиноидные и опиоидные рецепторы, а также их эндогенные лиганды. Стойкие изменения в этом контуре могут привести к извращению влияния потребления вкусной, высококалорийной пищи на уровень аппетита и насыщения.

Указанные два контура регуляции пищевого поведения у высших животных в значительной степени независимы [3]. У большинства млекопитающих, включая человека, формируются жизненные профили пищевого поведения, зависящие от предыдущего опыта (обучение) и внешних факторов.

Структурой ЦНС, интегрирующей все центральные и периферические механизмы регуляции пищевого поведения, является гипоталамус (ГТ), в особенности его дугообразное ядро (ДЯ), содержащее ряд групп аминергических и пептидергических нейронов, способных отвечать как на поступающие от органов и тканей, так и на центральные стимулы соответствующими сигналами, приводящими к изменению пищевого поведения и энергетического обмена. Важную роль в передаче этих сигналов играют, с одной стороны, гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось, а с другой — периферическая нервная система, иннервирующая жировые ткани группами холинергических и адренергических нейронов [4].

В задачи настоящего обзора входит анализ современного состояния вопроса о нейромедиаторах и нейропептидах, являющихся передаточными звеньями в центральных механизмах регуляции пищевого поведения, нарушение которых играет ведущую роль в развитии Ож, а также выступающих в качестве биологических маркеров метаболических

нарушений при Ож и связанных с ним патологических состояниях.

Серотонин и дофамин в центральной регуляции пищевого поведения

В области ГТ повышена проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для ряда нутриентов и пептидных гормонов [5]. Гомеостаз энергетического обмена регулируется комплексной сетью, включающей нейроэндокринные и автономные пути [6], в которой ГТ играет ключевую роль, мониторируя сигналы, отражающие статус метаболической энергии, и тем самым инициируя соответствующие изменения в метаболизме и поведении [7].

Центральным компонентом механизма поддержания энергетического гомеостаза является система серотонина (СТ) в ЦНС. Ее роль была раскрыта в ряде исследований на животных с нокаутом генов метаболизма СТ и его рецепторов, а также с использованием синтетических агонистов и антагонистов последних [8]. Многократно показано облегчение симптомов Ож при использовании агонистов рецепторов СТ, реализующих свое действие через активацию сигнального пути в нейронах ГТ, входящих в систему проопиомеланокортина (ПОМС).

СТ представляет собой биогенный амин, образующийся из аминокислоты триптофана (Трп) под действием триптофангидроксилазы и 5-гидрокситриптофандекарбоксилазы, кофактором которой является пиридоксальфосфат. Помимо своей основной функции нейромедиатора, СТ известен как модулятор пищевого поведения. В головном мозге содержится небольшая часть (около 5%) серотонина, а 95% его циркулирует в системном кровотоке [8].

Одним из механизмов получения серотонинергическими нейронами информации о составе пищевого рациона является изменение состава аминокислот плазмы и главным образом изменение соотношения Трп и остальных аминокислот. Как известно, Трп и другие большие нейтральные аминокислоты (БНА) конкурируют за единый транспортный путь через ГЭБ, вследствие чего относительное повышение содержания Трп в крови приводит к увеличению его транспорта в мозг, где он преобразуется в СТ. Высокоуглеводная, бедная белком пища стимулирует секрецию инсулина, который оказывает анаболический эффект, приводящий к убыли в крови аминокислот в количестве, пропорциональном их среднему содержанию в белках. Поскольку Трп является одной из наиболее «редких» аминокислот в организме, убыль его концентрации в крови оказывается относительно наименьшей, что приводит к усилению его потока через ГЭБ. С другой стороны, при потреблении высокобелковой пищи, когда концентрация всех аминокислот (и в последнюю очередь Трп) в крови нарастает, его поток в мозг ослабевает за счет конкуренции с другими БНА. Предполагается [9], что в ре-

зультате этих эффектов в головном мозге изменяется уровень СТ, который выступает в роли регулятора по механизму отрицательной обратной связи: при его повышении избирательно активируются POMC-нейроны, ответственные за подавление пищевого поискового поведения, аппетита и развитие чувства насыщения. Больше по отношению к другим БНА высвобождение в кровь свободного Трп при потреблении высокоуглеводной пищи показано в исследованиях на здоровых добровольцах [9].

Многие детали метаболизма СТ в головном мозге при Ож недостаточно изучены. Гипотеза о роли активности рецепторов СТ в развитии Ож у людей не получает подтверждения [10]. СТ как агент, вызывающий насыщение, действует преимущественно в среднем отделе ГТ. В регуляции соотношения потребляемой углеводной и белковой пищи его действие протivoстоит α 2-норадреналинергической системе паравентрикулярного ядра, которая ингибирует насыщение углеводами и тем самым потенцирует их потребление. Серотонинергическая система косвенно протivoстоит и катехоламинергической системе латерального ГТ, которая опосредует амфетаминовую анорексию и ингибирует тягу к потреблению белка при голоде. Наряду с его значением в качестве отрицательного регулятора энергетической ценности рациона, СТ, синтезируемый в мозге, играет роль в улучшении настроения и регуляции сна. Низкое потребление Трп с диетой может спровоцировать депрессию. В качестве метода контроля уровня СТ при депрессии рассматривается назначение диеты, обогащенной Трп и витамином В6 [11].

Возможное участие СТ в процессах, приводящих к Ож, была исследована в тесте связывания зонда [^3H]-paroxetine серотониновыми рецепторами SERT тромбоцитов у людей с нормальной и избыточной массой тела [12]. Удельное содержание SERT-рецепторов было существенно снижено в мембранах тромбоцитов при Ож II и особенно III степени. Сродство SERT к лиганду при этом не менялось. Снижение рецепции СТ в тромбоцитах гипотетически рассматривается как один из биомаркеров метаболических нарушений, сопровождающих Ож у человека.

Важную роль в регуляции пищевого поведения играет дофамин (ДА). Его действие в ГТ провоцирует потребление пищи [13], причем данный эффект соотносится с удовлетворением от процесса питания [14]. Потребление жира [15] и сахарозы [16] вызывает выделение ДА в вентральной гипоталамической области, прилежащих ядрах и префронтальной коре ГТ. Дисфункция системы ДА была выявлена при Ож как у животных, так и у людей. Длительное потребление высокожирового рациона изменяет экспрессию генов обмена ДА в ГТ [17]. Сниженная экспрессия и функция дофамина D2 рецептора в пределах ме-

зокортиколимбического контура у крыс и людей при Ож [18], уменьшенная концентрация ДА в полосатом теле у крыс при алиментарном Ож [19] и подавленная экспрессия D1 рецептора в прилежащих ядрах у крыс, генетически предрасположенных к Ож [20], указывают на роль снижения уровня ДА в качестве звена порочного круга, формирующегося при развитии алиментарного Ож.

Дофаминергические нейроны вентральной области ГТ играют важную роль в стимуляции пищевого поведения под действием алкоголя, каннабиноидов и других психоактивных веществ. В подобной гедонистической регуляции пищевого поведения эффекты ДА опосредуются нейропептидами, в частности — грелином [21].

Нейропептиды в центральной регуляции пищевого поведения

Передача эндокринных и метаболических сигналов в ЦНС опосредуется двумя основными группами пептидергических нейронов: активирующими (орексигенными) и подавляющими аппетит (анорексигенными) [22]. Орексигенная популяция нейронов экспрессирует агути-родственный пептид (AgRP) и нейропептид Y (NPY), тогда как анорексигенная — пептиды семейства POMC и кокаин-амфетамин регулируемого транскрипта (CART).

Пептидергические нейроны находятся под контролем циркадных ритмов и высокочувствительны к различным стрессорным факторам. Вышеперечисленные нейропептиды по-разному влияют на функцию и «скорость хода» биологических часов. Дисрегуляция ритмичности предрасполагает к развитию как ментальных, так и метаболических расстройств. Циркадные ритмы находятся в сильной обратной связи с гипоталамо-гипофизарной осью. Таким образом, реализуется ассоциация нарушения циркадной ритмичности с Ож и связанными с ним изменениями пищевого поведения и метаболизма [23].

Агути-родственный белок и нейропептид Y

AgRP экспрессирован в нейронах ДЯ ГТ и играет ключевую роль в потреблении пищи и энергетическом гомеостазе млекопитающих. AgRP-нейроны высвобождают 3 вида орексигенных молекул — AgRP, NPY и α -аминомасляную кислоту. В этих нейронах экспрессировано несколько связанных с G-белком Gs-рецепторов. Их активация приводит к значительному и устойчивому повышению количества потребляемой пищи [24]. С другой стороны, выявлено снижение уровня AgRP в крови лиц с Ож, проходящих лечение дозированными физическими нагрузками в сочетании с редуцированной по калорийности диетой [25].

NPY играет важную роль в регуляции баланса энергии и является медиатором, опосредующим развитие алиментарного Ож, а также инсулинорези-

стентности и гипергликемии. В центральной и симпатической нервной системе NPY колокализован с норадреналином [26]. Гиперэкспрессия NPY в дорсомедиальном ГТ вызывала гиперфагию и Ож у крыс, а нокдаун NPY с помощью аденоассоциированного вируса AAVshNPY отменял эти проявления [27].

В норадреналинергических нейронах NPY участвует в высвобождении и эффектах катехоламинов в условиях стресса. Повышенные экспрессии гена *Npy* в этих клетках у мыши приводило к увеличению жировой массы и нарушению толерантности к глюкозе. Механизм развития Ож различался у гетерозигот и гомозигот по трансгену *Npy*. У первых основную роль играл адипогенный эффект NPY, тогда как у вторых преобладало ингибирование симпатической активности, приводящее к подавлению липолиза и нарушению функции БуЖТ [28].

Непродолжительное (менее 7 сут) кормление мышей высокожировым рационом приводило к постоянной активации AgRP-нейронов, которые, однако, оставались чувствительными к лептину [29]. Таким образом, лептиновая резистентность не является обязательным условием перманентной активации AgRP-нейронов.

Активность AgRP/NPY орексигенных нейронов контролируется рецептором пероксисомного пролифератора гамма (PPAR γ), что было показано на мышах линии C57BL/6, которым в желудочки головного мозга вводили синтетические агонисты и антагонисты этого транскрипционного фактора. Стимуляция PPAR γ приводила к увеличению запаса и потребления пищи параллельно экспрессии AgRP и NPY, тогда как его ингибирование — к снятию этого эффекта [29].

Экспрессия NPY, а также нейропептидов семейства POMC находится под контролем эпигенетических факторов, демонстрируя отрицательную корреляцию со степенью метилирования ДНК промоторов их генов у крыс, фенотипически более и менее склонных к развитию алиментарного Ож на высокожировом рационе [30].

NPY обладает периферическим действием, которое было изучено на преадипоцитах 3T3-L1 в интервале концентраций от 10^{-15} до 10^{-7} М. Эффект имел двухфазный характер. Так, при низких концентрациях пептида наблюдалась дифференцировка клеток, связанная с изменением уровней экспрессии генов PPAR γ , *C/EBP α* и *DLK-1*, тогда как высокие дозы NPY стимулировали накопление липидов и повышали размер жировых капель [31].

В качестве эндогенного антагониста системы AgRP/NPY рассматривается пептид меланотан II (MTII), который представляет собой мощный супрессор аппетита, быстро снижающий массу тела. При 40-дневном введении MTII в латеральные желудочки мозга крыс F344BN отмечена обратимая супрессия потребления пищи [32].

Система проопиомеланокортина

POMC-позитивные нейроны способствуют сохранению массы тела в условиях избыточного потребления либо недостатка энергии, проводя сигналы от сенсоров пищевых веществ в области мозга, отвечающие за контроль аппетита и регуляцию метаболизма [33]. Делеция меланокортинового рецептора MC3R у мышей изменяет соотношение потребляемых нутриентов, вызывает накопление жира, развитие инсулинорезистентности и повышение липогенеза. Экспрессия MC3R в вентромедиальных гипоталамических SF1(+ve)-нейронах улучшает метаболический контроль, но не влияет на аппетит и пищевое поведение.

У мышей C57BL/6J, получавших дефицитный по энергии рацион, развивалась непреодолимая поведенческая компенсаторная реакция, включавшая избыточное потребление пищи и энергии при получении доступа к рациону. Однако при подавлении экспрессии гена *MC3R* эти реакции ингибировались [34]. Восстановление экспрессии MC3R в Nkx2.1(+ve)-нейронах достаточно для нормализации ответа ГТ на дефицит энергии.

Установлена связь POMC-нейронов ГТ с каннабиноидными рецепторами-1 (CB1R) в регуляции процесса насыщения у мышей [35]. Стимуляция CB1R вызывает увеличение потребления пищи и, одновременно, рост активности POMC-нейронов. Парадоксальное увеличение активности данного вида орексигенных клеток объясняется, по-видимому, тем что ген *POMC* кодирует MSH-родственные пептиды и, одновременно, опиоидный пептид β -эндорфин. Активация клеток ГТ, вызываемая CB1R, увеличивает высвобождение β -эндорфина, но не α -MSH. При этом системное или гипоталамическое введение опиоидного антагониста налоксона блокирует усиление питания, вызванное CB1R. Таким образом, роль POMC-нейронов в регуляции пищевого поведения является амбивалентной в части стимуляции пищевого поведения каннабиноидами.

Роль системы опиоидных рецепторов в «гедонистическом» контуре регуляции аппетита в головном мозге была изучена у мышей с нокаутом проэнкефалина (PENK KO) или β -эндорфина (BEND KO) [36]. Мыши PENK KO демонстрировали меньше подходов к питью сладкой воды, чем животные дикого типа, что указывает на снижение у них вкусовой мотивации. У мышей BEND KO число подходов к сладкой воде не изменялось, а периоды ее потребления были более короткими, что указывает на снижение у них удовольствия от сладкого. При этом мыши PENK KO, но не BEND KO, характеризовались меньшей прибавкой массы тела при потреблении «диеты кафетерия». На основании этих данных предполагается, что эндогенные энкефалины ответственны за первичную установку на пищевое потребление, тогда как β -эндорфины отвечают за чувство вкусовой удовлетворенности высокосахаристой пищей. Это различие

существует, несмотря на то, что как энкефалины, так и эндорфины являются лигандами одного и того же типа μ -рецепторов, что создает определенные проблемы в предполагаемом терапевтическом использовании их антагонистов при лечении Ож.

При действии комбинации агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) и агониста меланокортинового рецептора MC4R на мышей, получающих высокожировую рацион, отмечали снижение набора массы тела, нормализацию гликемического контроля и метаболизма холестерина; при раздельном воздействии этих агонистов подобные эффекты не достигались. При совместном действии обоих препаратов экспрессия гена *Glp-1r* в ГТ повышалась [37].

Экспрессия POMC в гипоталамических нейронах мыши находится под контролем GPR45 — нейронного орфанного рецептора, связанного с G-белком (GPCR). Разрушение гена *Gpr45* с помощью транспозона (мобильного генетического элемента) приводило к увеличению накопления жира и массы тела, интолерантности к глюкозе и стеатозу печени. Мыши с разрушенным геном *Gpr45* характеризовались также сниженным уровнем энерготрат, что предшествовало развитию Ож. Имеются данные, что GPR45 регулирует экспрессию POMC через протеинкиназный каскад JAK/STAT. Введение в желудочки мозга МПН подавляло развитие Ож у мутантных по *Gpr45* животных [38].

Клонирование генов рецепторов POMC и AgRP создало возможность изучения их взаимодействия в поддержании гомеостаза глюкозы и энергии [39]. Эта модель воспроизводит конкурентный антагонизм между AgRP и меланокортиновыми пептидами при взаимодействии с *G α s* (одной из форм гетеродимерного G-белка) и активации цАМФ-сигнальных путей. С использованием технологии Cre-LoxP, позволяющей выполнять модификации (вставки, делеции) в ДНК в отдельных типах клеток, была получена информация о роли GPCR в передаче сигнала, в частности, о наличии «осцилляций» между активными и неактивными мембранными конформациями этих белков.

У мышей C57BL/6J мутация *yellow* в локусе *Aguti* (генотип А у/а) характеризовалась торможением активности системы POMC, что проявлялось снижением толерантности к глюкозе и большей частотой развития Ож на стандартном рационе. С возрастом нарастали изменения в дифференциальной печеночной экспрессии ряда ключевых генов системы гликолиза и глюконеогенеза — транспортера глюкозы GLUT2, глюкокиназы, глюкозо-6-фосфатазы [40].

На экспрессию POMC в мозге влияют эпигенетические механизмы. Действительно, ингибирование в ГТ крыс деацетилазы гистонов сиртуина-1 уменьшало массу тела и потребление пищи вследствие индукции транскрипционного фактора FoxO1

и увеличения экспрессии POMC, а также снижения содержания AgRP в ДЯ [41]. Влияние ингибирования *Sirt1* на массу тела и энерготраты у животных с алиментарным Ож выражены сильнее, чем у крыс с нормальной массой тела. В результате такого ингибирования повышалась экспрессия POMC и карбоксипептидазы E, ответственной за «созревание» активной формы α -MSH. Увеличение уровня α -MSH приводило к возрастанию уровней тиреотропина и трийодтиронина в крови. Таким образом, *Sirt1* запускает сложный каскад процессов, конечным результатом которого является повышение энерготрат за счет активации системы тиреоидных гормонов. Эпигенетическое пренатальное программирование уровня NPY и POMC изучено у потомства мышей, получавших сбалансированный или высокожировую рацион [42]. Во всех случаях Ож отца не приводило к изменениям в сигнальной цепи JAK-киназы и активации STAT-пути транскрипции, а также пищевого поведения, но индуцировало воспаление ГТ. В случае Ож матери отмечено увеличение прибавки массы тела, гиперлептинемия, снижение экспрессии рецептора лептина, нарушение JAK/STAT сигнального пути и повышение интенсивности сигнала SOCS3. У потомства матерей с Ож был повышен уровень маркеров воспаления и изменена экспрессия NPY и POMC в ГТ. Если при этом Ож было также и у отца, то указанные эффекты еще более усиливались.

В ГТ крыс как POMC, так и NPY-позитивные нейроны ко-локализованы с нейропептидом NELL2, блокада экспрессии которого приводила к снижению потребления пищи и потере массы тела. При голодании экспрессия NELL2 возрастала. Однако прямых данных о связи POMC- и NPY-регуляторных сигналов с уровнем синтеза NELL2 получено не было [43].

Содержание α -MSH и AgRP в плазме крови определяли у трех групп детей 2—12 лет с избыточной, нормальной и недостаточной массой тела [44]. У детей с избыточной массой тела уровни α -MSH были снижены, но у детей с нормальной и пониженной массой тела не различались. По содержанию AgRP группы не различались.

Орексины

Орексины (OX) А и В являются нейропептидами с важными регуляторными функциями в сфере энергетического баланса [45]. OX продуцируются нейронами латерального отдела ГТ (ЛНА) и дорзомедиальными ядрами (DMH), а также перифорникальной областью ГТ. OX нейроны имеют широкую проекцию в пределах ЦНС, которая включает ряд ядер, иннервирующих БеЖТ. На плазматической мембране POMC-нейронов ДЯ экспрессируются рецепторы OX-A типа 1 (OX-1R) и каннабиноидные рецепторы типа 2 (CB1R). В OX-1R-позитивных клетках OX-A запускает биосинтез эндоканнабиноидов, которые аутокринно взаимодействуют с CB1R POMC-нейронов,

вызывая гиперфагию и прибавку массы за счет смягчения эффектов индуцируемой СВ1R продукции α -MSH при участии внеклеточной киназы $1/2$ и ингибирования STAT3. У мышей увеличенный транспорт ОХ-А в нейронах ДЯ препятствует Ож. При этом возрастает высвобождение ОХ-А в спинномозговую жидкость и кровь. Отрицательная корреляция между ОХ-А и α -MSH в сыворотке имеет место также у людей с Ож (при ИМТ >40 кг/м² [46]).

Дисрегуляция или утрата сигнального пути ОХ наблюдается в случае наркомании, морбидного Ож и при старении [47]. Эти данные подтверждают роль ОХ в качестве интегрирующих гомеостатических сигналов, влияющих на различные отделы головного мозга.

Прокинектины

Прокинектины представляют собой еще одну группу пептидных гормонов ГТ, играющих ключевую роль в патогенезе Ож [48]. Известны 2 типа рецепторов прокинектинов, относящихся к GPCR, — PKR1 и PKR2. Через PKR1 осуществляется контроль потребления пищи, и сдерживается разрастание жировой ткани. Антиадипогенный эффект PKR1 сигнального пути реализуется за счет торможения пролиферации преадипоцитов и их дифференцировки в адипоциты. PK2/PKR1 сигнальный путь способствует транскапиллярному переносу инсулина и повышает чувствительность клеток к нему. PK2 рассматривается как адипокин, контролирующий потребление пищи и развитие жировой ткани посредством воздействия на нейроны ДЯ ГТ [49]. Рецепторы PKR1 экспрессированы в NPY/AgRP- и POMC/CART-нейронах. Введение PK2 в желудочки головного мозга крысы блокирует потребление пищи; данный эффект может быть нейтрализован специфическими антителами к PK2. PK2 действует и при периферическом введении мышам с нормальной и избыточной массой тела (вследствие потребления гиперкалорийного рациона). Нокаут гена PK2 у мышей ведет к Ож. Аналогичные последствия вызывает генетический дефект PK2, наблюдаемый у людей [50]. У мышей с нокаутом гена PKR1 анорексигенный эффект PK2 не проявляется [51].

Галанин и кисспептид

Значение нейропептидов галанина и кисспептида в патогенезе Ож в настоящее время изучено недостаточно. Клинические данные свидетельствуют об участии галанина и галанин-подобного пептида (GALP) в регуляции пищевого поведения и энергетического обмена [52].

Кисспептид, ко-экспрессированный в нейронах ДЯ с нейрокинином В (Tas2) и динорфином (Pdyn), считается отрицательным регулятором действия 17β -эстрадиола в гипоталамо-гипофизарной системе [53]. В клинических наблюдениях роль KISS1 и

родственных факторов в регуляции потребления пищи и Ож пока не подтверждена.

Кишечные полипептиды в регуляции пищевого поведения

Помимо эндогенных, специфических экспрессированных в нейронах ГТ пептидов семейств NPY/AgRP и POMC, значительную роль в регуляции пищевого поведения, количества потребляемой пищи и аппетита играют регуляторные пептиды, синтезируемые органами ЖКТ и жировой тканью, а также цито- и адипокины. Вопрос о том, насколько для этого необходим перенос таких пептидов в ГТ или возможность их эктопической экспрессии в самих клетках нейроглии, остается открытым. Роль ЖКТ в центральной регуляции пищевого поведения подтверждается данными о снижении потребления пищи, массы пахового жира, размера адипоцитов и скорости эвакуации желудочного содержимого у крыс при электростимуляции желудка [54]. При хронической электростимуляции изменялся уровень NPY, ОХ, α -MSH и окситоцина (ОХТ), а также экспрессия их рецепторов в ГТ, жировой ткани и желудке.

Секретин и родственные пептиды

Ряд структурно родственных нейропептидов, включающий секретин (SCT), гипофизарный активатор аденилатциклазы (PACAP) и глюкагон (GCG) осуществляет свою функцию в ЦНС через взаимодействие с GPCR семейства V1 [55]. Имеются данные, свидетельствующие о важной роли этих пептидов в регуляции пищевого поведения.

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (синоним — желудочный ингибиторный полипептид, GIP) высвобождается энтероэндокринными К-клетками желудка в ответ на потребление нутриентов, особенно жира. При этом GIP является одним из маркеров обменных нарушений, приводящих к Ож. Согласно недавним данным, в стимулированной жиром секреции GIP участвует экспрессированный в К-клетках белок FABP5, связывающий жирные кислоты. У мышей с нокаутом гена *FABP5* реакция GIP на введение жира оказывается на 40% ниже, чем у животных дикого типа. У гомозигот *FABP5*(-/-) прирост общей и жировой массы при потреблении высокожирового рациона был снижен на 24%. Однако при сравнении животных с генетическим дефектом GIP или одновременным генетическим дефектом GIP и *FABP5* таких различий не наблюдалось, что доказывает участие GIP в механизме влияния *FABP5* на развитие Ож [56].

Вазоактивный кишечный полипептид

Вазоактивный кишечный полипептид (VIP) экспрессируемый в периферической и центральной

нервной системе и в ЖКТ, участвует в центральной регуляции аппетита позвоночных, включая рыб, кур и грызунов. Этот пептид стимулирует секрецию ряда гормональных факторов, следствием чего является накопление избыточной жировой массы [57]. По сравнению с мышами дикого типа, у животных с тотальным генетическим дефектом *VIP* отмечалось снижение общей и жировой массы тела, возрастание доли тощей массы, а также нарушение циркадного ритма питания. Эти сдвиги сопровождались изменением секреции адипонектина, *GLP-1*, лептина, *PYY* и инсулина.

Нейромедин U и нейротензин

Нейромедин U (*NmU*) экспрессируется в различных тканях и выполняет ряд функций: от регуляции аппетита и контроля баланса энергии до мышечного сокращения и контроля роста опухолей. *NmU* обнаружен у свиней, крыс, кроликов, собак, морских свинок и человека; он также присутствует у земноводных, птиц и некоторых видов рыб. Аминокислотная последовательность *NmU* высококонсервативна, что указывает на его древнее происхождение и потенциально важную биологическую роль. Введение *NmU* или его удлинённой формы *proNmU104–136* в желудочки головного мозга крыс снижает потребление пищи и тормозит поисковые рефлексы. Противоположный эффект оказывало введение антител к *NmU*. Нокаутные мыши *NmU*^{–/–} отличаются гиперфагией и Ож. Введение *NmU* в желудочки головного мозга этих животных приводит к частичной отмене данных состояний. Напротив, у мышей с гиперэкспрессией гена *NmU* масса тела и размер жировых запасов снижены, даже при кормлении высокожировым рационом. Уровень *NmU* в ГТ снижается при голодамии [58].

Нейротензин (*NT*) преимущественно экспрессирован в энтероэндокринных клетках тонкой кишки и высвобождается при приеме жира, усиливая всасывание жирных кислот в кишечнике. Известны три рецептора *NT*: *NTR1*, *NTR2* и *NTR3*. Повышенный уровень в плазме предшественника *NT* (*pro-NT*) связан с повышенным риском сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них, однако механизм влияния *NT* при этих состояниях неизвестен. Мыши с дефицитом *NT* демонстрируют сниженное всасывание жира в кишечнике, и при содержании на высокожировой диете у них не развивается Ож, стеатоз печени и инсулинорезистентность [59]. *NT* подавляет АМФ-активируемую протеинкиназу (*AMPK*) и через *NTR1* и *NTR3* стимулирует абсорбцию жира в культивируемых клетках кишечника мышей. Экспрессия *NT* в энтероэндокринных клетках средней кишки дрозофилы приводила к накоплению жира и подавлению *AMPK*. Люди с Ож и инсулинорезистентностью характеризуются повышенным уровнем циркулирующего *pro-NT*, причем

его содержание было фактором риска последующего развития Ож.

Панкреатический полипептид

Панкреатический полипептид (*PP*) секретируется островковыми клетками поджелудочной железы под контролем блуждающего нерва. Значение *PP* как маркера метаболических нарушений изучалось у 104 лиц с Ож и избыточной массой тела. Уровень циркулирующего *PP* положительно коррелировал с размерами висцерального жирового депо и внутрипеченочного, но не подкожного жира. Содержание *PP* натощак (с учетом возраста и пола пациентов) позволяло предсказывать размеры висцерального жира. Для печеночного жира получена аналогичная формула, дополнительно учитывающая индекс массы тела, отношение окружностей талии и бедер, инсулинорезистентность и сывороточный уровень триглицеридов, общего холестерина и АЛТ. Повышенный уровень *PP* натощак коррелировали с активностью АЛТ, концентрацией ТГ, холестерина и ЛПНП, а также артериальным давлением. *PP* рассматривается как информативный биомаркер накопления жира в брюшной полости и печени и развития сердечно-сосудистой патологии, хотя механизм его участия в этих процессах недостаточно ясен [60].

Грелин

Грелин, открытый в 1999 г., представляет собой пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, который образуется в результате многостадийного посттрансляционного созревания продукта экспрессии гена *Ghrl* и ацилирования октановой кислотой по остатку Ser-3. Грелин синтезируется энтероэндокринными клетками слизистой оболочки желудка и проникает через ГЭБ, влияя на свои рецепторы в головном мозге. Обсуждается также возможность образования грелина в ГТ [61].

Помимо первой установленной для него функции секретора гормона роста, грелин стимулирует аппетит, накопление липидов и моторику желудка, а также модулирует иммунитет, воспаление, стресс, тревожность, вкусовые ощущения и пищевое удовлетворение. Он принимает участие и в регуляции метаболизма глюкозы и термогенеза. Рецептор грелина экспрессирован главным образом в головном мозге, но также и в поджелудочной железе, почках, надпочечниках, селезенке [62]. В мозге грызунов экспрессия гена, кодирующего рецептор грелина (*GHSR*), наиболее велика в нейронах ДЯ, где экспрессируются также *NPY* и *AgRP*, но отмечается и в «центрах удовольствия», таких как черное вещество и вентральная область покрышки [63]. Связывание *GHSR* с лигандом активирует G-белок субтипа *Gaq/11*, запускающего внутриклеточный каскад с высвобождением кальция из эндоплазматического ретикулума. Помимо этого, активация *GHSR* запускает сигнальные ме-

ханизмы, опосредуемые фосфорилированием ERK1/2, Akt и PI-3-киназой. В NPY/AgRP-позитивных нейронах грелин повышает уровень внутриклеточного сенсора энергии АМПК [64], который переключает метаболические пути с потребления АТФ на ее генерацию, включая поглощение глюкозы и окисление жирных кислот. Грелин также активирует синтез разобщающего белка митохондрий (UCP2), который в данном случае выполняет функцию защиты нейронов от свободнорадикального повреждения. В отличие от NPY/AgRP-клеток, на POMC-позитивных нейронах рецептор грелина отсутствует. Еще одной функцией грелина является активация деацетилазы Sirt1, повышающей уровни АМПК посредством p53 [65]. В этих сигнальных каскадах активируются некоторые транскрипционные факторы, включая Bsx, FoxO1 и pCREB.

На уровень GHSR в нейронах ДЯ влияют голодание, алиментарное Ож и введение 17 β -эстрадиола (E₂). У самцов крыс экспрессии гена *Ghsr* в NPY-позитивных нейронах ДЯ повышается при голодании и снижается при алиментарном Ож. У самок крыс введение E₂ повышало экспрессию *Ghsr* [66].

Экспрессирующие рецепторы грелина нейроны вентрального гиппокампа (vHP) играют важную роль в регуляции «высоких» уровней пищевого поведения, связанных с удовольствием от процесса питания. Ядра латерального ГТ при этом осуществляют торможение грелин-опосредованной гиперфагии, причем грелинергические нейроны vHP прямо связаны с нейронами этих ядер, экспрессирующими OX. Активация нисходящих рецепторов OX требуется для индукции вызванной грелином гиперфагии. Это указывает на наличие связи грелин-OX в «гедонистической» физиологической регуляции аппетита, напрямую не связанной с состоянием метаболизируемой энергии [3].

Лептин

У млекопитающих лептин синтезируется жировой тканью и циркулирует в крови. ГЭБ проницаем для лептина, и последний взаимодействует со своим рецептором в ГТ [5]. По мере накопления жировых запасов уровень циркулирующего лептина повышается, и он в большем количестве проникает в ГТ, стимулируя POMC-нейроны и ингибируя активность NPY/AgRP-клеток [67]. В результате этих эффектов у млекопитающих реализуется анорексигенное, каталитическое, липолитическое и гипогликемическое действие лептина, благодаря которому формируется механизм отрицательной обратной связи. При Ож действие лептина нарушается вследствие ослабления его нормального переноса через ГЭБ или связывания с циркулирующей в крови формой его рецептора [68].

Действие лептина в нейронах ГТ, экспрессирующих его рецептор, опосредуется сигнальной системой SOCS3, что было показано на мышах с совме-

щенным нокаутом генов *SOCS3* и *LepR* [69]. При голодании у этих животных делеция *SOCS3* понижала экспрессию NPY, AgRP, OX и меланин-концентрирующего гормона. Оценка роли соответствующих механизмов у человека внесла коррективы в представление о действии лептина. Уровень лептина в СМЖ был в 83 раза выше, чем в плазме крови, и сильно коррелировал с ИМТ, жировыми запасами и уровнем инсулина [70]. Содержание прогормона POMC (преобладающей формы MSH-родственных пептидов в СМЖ у людей) у здоровых лиц значительно выше, чем у больных с Ож, и отрицательно коррелирует с уровнями лептина в СМЖ и плазме, концентрацией инсулина, жировыми запасами и ИМТ. Уровень AgRP в СМЖ не зависел от ИМТ, но содержание AgRP в крови у лиц с нормальной массой тела были выше и отрицательно коррелировали с ИМТ, жировыми запасами, концентрацией лептина и инсулина, а также с показателем инсулинорезистентности. В клинике при определении уровней циркулирующих биомаркеров нарушений липидного и энергетического обмена следует учитывать различия в проницаемости ГЭБ у страдающих Ож и здоровых лиц.

Заключение

Накоплен большой объем данных о роли нейротрансмиттеров и нейропептидов в регуляции баланса энергии, формирования жировых запасов организма и пищевых поведенческих реакций. Гомеостаз этих функций в норме обусловлен конкуренцией альтернативных механизмов, локализованных преимущественно в ГТ. На уровне аминергической регуляции — это системы серотонина и дофамина, пептидергической — системы NPY/AgRP- и POMC/CART-родственных пептидов. Связь «метаболического» контура регуляции, реагирующего на дефицит и избыток энергосубстратов, с «гедонистическим» (связанным с получением удовольствия от потребления пищи) осуществляется при участии опиоидных и каннабиноидных рецепторов и их эндогенных лигандов, тесно взаимодействующих с указанными пептидергическими и аминергическими регуляторными подсистемами ЦНС. В основе механизмов реакции пептидергических и аминергических нейронов на стимулы (будь то нутриенты, либо гормоны, такие как лептин, грелин и пептиды ЖКТ) лежит взаимодействие лигандов со специфическими GPCR-рецепторами соответствующих нейронов. Нарушение указанных центральных механизмов рассматривается в качестве одного из главных патогенетических факторов Ож и одновременно причины неуспешности или нестойкости редуцирующей диетотерапии при этом состоянии.

Частичная проницаемость ГЭБ для регуляторных нейропептидов делает их привлекательными биомар-

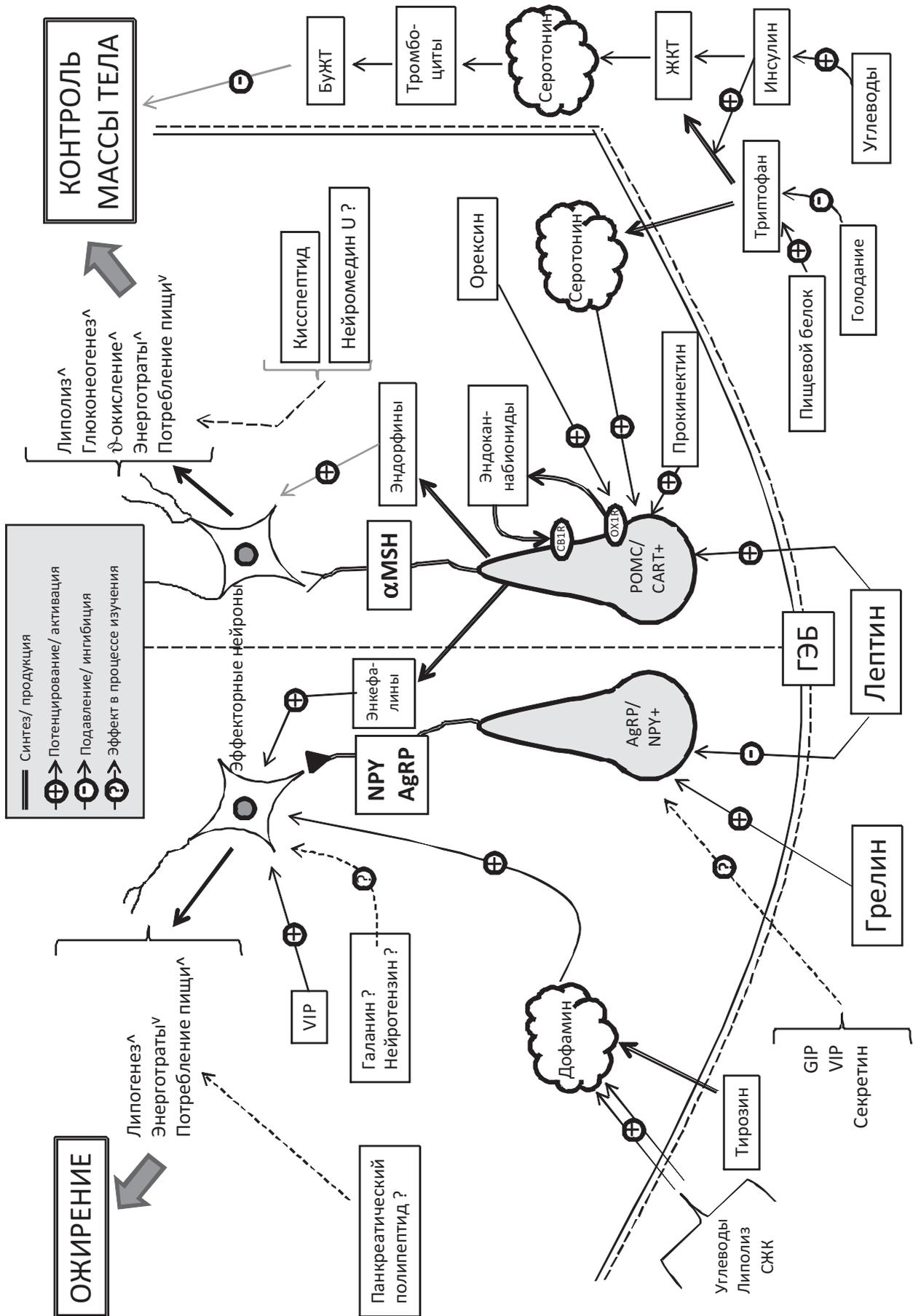


Схема наиболее значимых эффектов нейромедиаторов и нейропептидов в контроле массы тела и развитии ожирения.

керами метаболических нарушений при Ож и близких алиментарных состояниях, однако необходимо учитывать полифункциональную природу многих нейропептидов и нейромедиаторов, а также их периферические влияния, зависящие, в частности, от возможных изменений двусторонней проницаемости ГЭБ.

Схема наиболее значимых эффектов нейромедиаторов и нейропептидов в регуляции массы тела и развитии ожирения представлена на рисунке.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного фонда (грант РНФ №17-16-01043).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: написание разделов «Резюме», «Abstract», «Нейропептиды в центральной регуляции пищевого поведения» — Гмошинский И.В.; написание разделов «Серотонин и дофамин в центральной регуляции пищевого поведения», рисунок — Апрытин С.А.; написание раздела «Кишечные полипептиды в регуляции пищевого поведения» — Шипелин В.А.; разработка концепции и плана работы, написание раздела «Заключение», научное редактирование рукописи — Никитюк Д.Б. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., и др. Современные тенденции развития нутригеномики ожирения. // *Вопросы Питания*. — 2016. — Т. 85. — № 6. — С. 6–13. [Lapik IA, Gapparova KM, Chehonina JG, et al. Current trends in nutrigenomics of obesity. *Problems of Nutrition*. 2016;85(6):6-13. (In Russ.).]
2. Bojanowska E, Ciosek J. Can we selectively reduce appetite for energy-dense foods? An overview of pharmacological strategies for modification food preference behavior. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(2):118-142. doi: 10.2174/1570159x146666151109103147
3. Hsu TM, Hahn JD, Konanur VR, et al. Hippocampus ghrelin signaling mediates appetite through lateral hypothalamic orexin pathways. *Elife*. 2015;4. doi: 10.7554/elife.11190
4. Messina G, Valenzano A, Moscatelli F, et al. Role of autonomic nervous system and orexinergic system on adipose tissue. *Front Physiol*. 2017;8:137. doi: 10.3389/fphys.2017.00137
5. Londraville RL, Prokop JW, Duff RJ, et al. On the molecular evolution of leptin, leptin receptor, and endospinin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:58. doi: 10.3389/fendo.2017.00058
6. Messina G, Dalia C, Tafuri D, et al. Orexin-a controls sympathetic activity and eating behavior. *Front Psychol*. 2014;5:997. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00997
7. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:824305. Doi: 10.1155/2012/824305d
8. Burke LK, Heisler LK. 5-Hydroxytryptamine medications for the treatment of obesity. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(6):389-398. doi: 10.1111/jne.12287
9. Herrera CP, Smith K, Atkinson F, et al. High-glycaemic index and -glycaemic load meals increase the availability of tryptophan in healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1601-1606. doi: 10.1017/s0007114510005192
10. Wu CH, Chang CS, Yang YK, et al. Comparison of brain serotonin transporter using [I-123]-ADAM between obese and non-obese young adults without an eating disorder. *Plos One*. 2017;12(2):E0170886. doi: 10.1371/journal.pone.0170886
11. Shabbir F, Patel A, Mattison C, et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochem Int*. 2013;62(3):324-329. doi: 10.1016/j.neuint.2012.12.014
12. Shabbir F, Patel A, Mattison C, et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochem Int*. 2013;62(3):324-329. Doi: 10.1016/j.neuint.2012.12.014
13. Vucetic Z, Carlin JL, Totoki K, Reyes TM. Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet-induced obesity. *J Neurochem*. 2012;120(6):891-898. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07649.x
14. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(1):37-46. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001
15. Rada P, Bocarsly ME, Barson JR, et al. Reduced accumbens dopamine in sprague-dawley rats prone to overeating a fat-rich diet. *Physiol Behav*. 2010;101(3):394-400. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.07.005
16. Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*. 2005;134(3):737-744. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.04.043
17. Lee AK, Mojtahed-Jaberi M, Kyriakou T, et al. Effect of high-fat feeding on expression of genes controlling availability of dopamine in mouse hypothalamus. *Nutrition*. 2010;26(4):411-422. doi: 10.1016/j.nut.2009.05.007
18. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci*. 2010;13(5):635-641. doi: 10.1038/nn.2519
19. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, et al. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*. 2009;159(4):1193-1199. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.007
20. Alsio J, Olszewski PK, Norback AH, et al. Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon long-term exposure to palatable food and differs depending on diet-induced obesity phenotype in rats. *Neuroscience*. 2010;171(3):779-787. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.046
21. Naef L, Pitman KA, Borgland SL. Mesolimbic dopamine and its neuromodulators in obesity and binge eating. *CNS Spectr*. 2015;20(6):574-583. doi: 10.1017/s1092852915000693
22. Geloneze B, De Lima-Junior JC, Velloso LA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ras) in the brain-adipocyte axis. *Drugs*. 2017;77(5):493-503. doi: 10.1007/s40265-017-0706-4
23. Blasiak A, Gundlach AL, Hess G, Lewandowski MH. Interactions of circadian rhythmicity, stress and orexigenic neuropeptide systems: implications for food intake control. *Front Neurosci*. 2017;11:127. doi: 10.3389/fnins.2017.00127
24. Nakajima K, Cui Z, Li C, et al. Gs-Coupled GPCR signalling in AGRP neurons triggers sustained increase in food intake. *Nat Commun*. 2016;7:10268. doi: 10.1038/ncomms10268
25. Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., и др. Влияние изменения образа жизни молодых людей с избыточной массой тела на уровень контролирующих пищевое поведение нейропептидов, инсулинорезистентность и уровень хронического системного воспаления. // *Медицинские Новости Грузии*. — 2015. — № 11. — С. 50–57. [Shevchenko YS, Mamontova TV, Baranova AF, et al. Changes in lifestyle factors affect the levels of neuropeptides, involved in the control of eating behavior, insulin resistance and level of chronic systemic inflammation in young overweight persons. *Georgian Med News*. 2015;(11):50-57. (In Russ.).]

26. Vahatalo LH, Ruohonen ST, Makela S, et al. Neuropeptide Y in the noradrenergic neurones induces obesity and inhibits sympathetic tone in mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213(4):902-919. doi: 10.1111/apha.12436
27. Kim YJ, Bi S. Knockdown of neuropeptide Y in the dorsomedial hypothalamus reverses high-fat diet-induced obesity and impaired glucose tolerance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(2):R134-142. doi: 10.1152/ajpregu.00174.2015
28. Vahatalo LH, Ruohonen ST, Ailanen L, Savontaus E. Neuropeptide Y in noradrenergic neurons induces obesity in transgenic mouse models. *Neuropeptides*. 2016;55:31-37. doi: 10.1016/j.npep.2015.11.088
29. Wei W, Pham K, Gammons JW, et al. Diet composition, not caloric intake, rapidly alters intrinsic excitability of hypothalamic AgRP/ NPY neurons in mice. *Sci Rep*. 2015;5:16810. doi: 10.1038/srep16810
30. Cifani C, Micioni Di Bonaventura MV, Pucci M, et al. Regulation of hypothalamic neuropeptides gene expression in diet induced obesity resistant rats: possible targets for obesity prediction? *Front Neurosci*. 2015;9:187. doi: 10.3389/fnins.2015.00187
31. Tang HN, Man XF, Liu YQ, et al. Dose-dependent effects of neuropeptide Y on the regulation of preadipocyte proliferation and adipocyte lipid synthesis via the PPARgamma pathways. *Endocr J*. 2015;62(9):835-846. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0133
32. Cote I, Sakarya Y, Kirichenko N, et al. Activation of the central melanocortin system chronically reduces body mass without the necessity of long-term caloric restriction. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(2):206-214. doi: 10.1139/cjpp-2016-0290
33. Butler AA, Girardet C, Mavrikaki M, et al. A Life without hunger: the Ups (and Downs) to modulating Melanocortin-3 receptor signaling. *Front Neurosci*. 2017;11:128. doi: 10.3389/fnins.2017.00128
34. Girardet C, Mavrikaki MM, Stevens JR, et al. Melanocortin-3 receptors expressed in Nkx2.1(+ve) neurons are sufficient for controlling appetitive responses to hypocaloric conditioning. *Sci Rep*. 2017;7:44444. doi: 10.1038/srep44444
35. Koch M, Varela L, Kim JG, et al. Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature*. 2015;519(7541):45-50. doi: 10.1038/nature14260
36. Mendez IA, Ostlund SB, Maidment NT, Murphy NP. Involvement of endogenous enkephalins and beta-endorphin in feeding and diet-induced obesity. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(9):2103-2112. doi: 10.1038/npp.2015.67
37. Clemmensen C, Finan B, Fischer K, et al. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies metabolic benefits in diet-induced obese mice. *EMBO Mol Med*. 2015;7(3):288-298. doi: 10.15252/emmm.201404508
38. Cui J, Ding Y, Chen S, et al. Disruption of Gpr45 causes reduced hypothalamic POMC expression and obesity. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3192-3206. doi: 10.1172/JCI85676
39. Mountjoy KG. Pro-Opiomelanocortin (POMC) neurones, POMC-derived peptides, melanocortin receptors and obesity: how understanding of this system has changed over the last decade. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(6):406-418. doi: 10.1111/jne.12285
40. Бакланов А.В., Бажан Н.М. Изучение относительной экспрессии генов, контролирующих обмен глюкозы в печени, у мышей при развитии меланокортинового ожирения. // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2015. — Т. 101. — № 6. — С. 689—699. [Baklanov AV, Bazhan NM. Study relative expression of genes that control glucose metabolism in the liver in mice with development of melanocortin obesity. *Russian journal of physiology*. 2015;101(6):689-699 (In Russ.)].
41. Cyr NE, Steger JS, Toorie AM, et al. Central Sirt1 regulates body weight and energy expenditure along with the POMC-derived peptide alpha-MSH and the processing enzyme CPE production in diet-induced obese male rats. *Endocrinology*. 2015;156(3):961-974. doi: 10.1210/en.2014-1970
42. Ornellas F, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Combined parental obesity augments single-parent obesity effects on hypothalamus inflammation, leptin signaling (JAK/STAT), hyperphagia, and obesity in the adult mice offspring. *Physiol Behav*. 2016;153:47-55. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.10.019
43. Jeong JK, Kim JG, Kim HR, et al. A role of central NELL2 in the regulation of feeding behavior in rats. *Mol Cells*. 2017;40(3):186-194. doi: 10.14348/molcells.2017.2278
44. Vehapoglu A, Turkmen S, Terzioglu S. Alpha-melanocyte-stimulating hormone and agouti-related protein: do they play a role in appetite regulation in childhood obesity? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(1):40-47. doi: 10.4274/jcrpe.2136
45. Messina G, Viggiano A, Tafuri D, et al. Role of orexin in obese patients in the intensive care unit. *J Anesth Clin Res*. 2014;5(3):395. doi: 10.4172/2155-6148.1000395
46. Morello G, Imperatore R, Palomba L, et al. Orexin-A represses satiety-inducing POMC neurons and contributes to obesity VIA stimulation of endocannabinoid signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(17):4759-4764. doi: 10.1073/pnas.152130411
47. Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, et al. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res Rev*. 2015;20:63-73. doi: 10.1016/j.arr.2014.11.001
48. Nebigil CG. Prokineticin is a new linker between obesity and cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:20. doi: 10.3389/fcvm.2017.00020
49. Gardiner JV, Bataveljic A, Patel NA, et al. Prokineticin 2 is a hypothalamic neuropeptide that potently inhibits food intake. *Diabetes*. 2010;59(2):397-406. doi: 10.2337/db09-119
50. Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, et al. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):659-669. doi: 10.1210/jc.2009-0843
51. Beale K, Gardiner JV, Bewick GA, et al. Peripheral administration of prokineticin 2 potently reduces food intake and body weight in mice via the brainstem. *Br J Pharmacol*. 2013;168(2):403-410. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02191.x
52. Fang P, Yu M, Gu X, et al. Circulating galanin and galanin like peptide concentrations are correlated with increased triglyceride concentration in obese patients. *Clin Chim Acta*. 2016;461:126-129. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.019
53. Yang JA, Yasrebi A, Snyder M, Roepke TA. The interaction of fasting, caloric restriction, and diet-induced obesity with 17beta-estradiol on the expression of KNDy neuropeptides and their receptors in the female mouse. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;437:35-50. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.008
54. Yan Y, Tian L, Xiang X, et al. Chronic gastric electrical stimulation leads to weight loss via modulating multiple tissue neuropeptide Y, orexin, alpha-melanocyte-stimulating hormone and oxytocin in obese rats. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):157-167. doi: 10.3109/00365521.2015.1069391
55. Sekar R, Wang L, Chow BK. Central control of feeding behavior by the secretin, PACAP, and glucagon family of peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:18. doi: 10.3389/fendo.2017.00018
56. Shibue K, Yamane S, Harada N, et al. Fatty acid-binding protein 5 regulates diet-induced obesity via GIP secretion from enteroendocrine K cells in response to fat ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(7):E583-591. doi: 10.1152/ajpendo.00543.2014
57. Vu JP, Larauche M, Flores M, et al. Regulation of appetite, body composition, and metabolic hormones by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *J Mol Neurosci*. 2015;56(2):377-387. doi: 10.1007/s12031-015-0556-z
58. Martinez VG, O'Driscoll L. Neuromedin U: a multifunctional neuropeptide with pleiotropic roles. *Clin Chem*. 2015;61(3):471-482. doi: 10.1373/clinchem.2014.231753

59. Li J, Song J, Zaytseva YY, et al. An obligatory role for neurotensin in high-fat-diet-induced obesity. *Nature*. 2016;533(7603):411-415. doi: 10.1038/nature17662
60. Sam AH, Sleeth ML, Thomas EL, et al. Circulating pancreatic polypeptide concentrations predict visceral and liver fat content. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1048-1052. doi: 10.1210/jc.2014-3450
61. Cabral A, Lopez Soto EJ, Epelbaum J, Perello M. Is ghrelin synthesized in the central nervous system? *Int J Mol Sci*. 2017;18(3). doi: 10.3390/ijms18030638
62. Collden G, Tschop MH, Muller TD. Therapeutic potential of targeting the ghrelin pathway. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4). doi: 10.3390/ijms18040798
63. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(3):528-548. doi: 10.1002/cne.20823
64. Kohno D, Sone H, Minokoshi Y, Yada T. Ghrelin raises [Ca²⁺]_i via AMPK in hypothalamic arcuate nucleus NPY neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;366(2):388-392. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.11.166
65. Yang SY, Lin SL, Chen YM, et al. A low-salt diet increases the expression of renal sirtuin 1 through activation of the ghrelin receptor in rats. *Sci Rep*. 2016;6:32787. doi: 10.1038/srep32787
66. Yasrebi A, Hsieh A, Mamounis KJ, et al. Differential gene regulation of GHSR signaling pathway in the arcuate nucleus and NPY neurons by fasting, diet-induced obesity, and 17beta-estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;422:42-56. doi: 10.1016/j.mce.2015.11.007
67. Deck CA, Honeycutt JL, Cheung E, et al. Assessing the functional role of leptin in energy homeostasis and the stress response in vertebrates. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:63. doi: 10.3389/fendo.2017.00063
68. Schaab M, Kratzsch J. The soluble leptin receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):661-670. doi: 10.1016/j.beem.2015.08.002
69. Pedroso JA, Silveira MA, Lima LB, et al. Changes in leptin signaling by SOCS3 modulate fasting-induced hyperphagia and weight regain in mice. *Endocrinology*. 2016;157(10):3901-3914. doi: 10.1210/en.2016-1038
70. Page-Wilson G, Meece K, White A, et al. Proopiomelanocortin, agouti-related protein, and leptin in human cerebrospinal fluid: correlations with body weight and adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(5):E458-E465. doi: 10.1152/ajpendo.00206.2015

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Гмошинский Иван Всеволодович — д. б. н. [Ivan V. Gmoshinski, PhD]; адрес: Россия, 109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. [address: 2/14 Ustyinsky proyezd, Moscow 109240, Russia]; тел.: +7(495)698-53-71; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3671-6508>; eLibrary SPIN: 4501-9387; e-mail: gmosh@ion.ru

Апратин Сергей Алексеевич — к.б.н. [Sergey A. Apryatin, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6543-7495>; eLibrary SPIN: 4250-2758; e-mail: apryatin@mail.ru

Шипелин Владимир Александрович — к.м.н. [Vladimir A. Shipelin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0015-8735>; eLibrary SPIN: 6779-8351; e-mail: v.shipelin@yandex.ru

Никитюк Дмитрий Борисович — член-корр. РАН, проф. [Dmitriy B. Nikitjuk, MD, PhD, Profesor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4968-4517>; eLibrary SPIN: 1236-8210; e-mail: dimitrynik@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 24.11.2017. Одобрена к публикации: 19.12.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гмошинский И.В., Апратин С.А., Шипелин В.А., Никитюк Д.Б. Нейромедиаторы и нейропептиды — биомаркеры метаболических нарушений при ожирении. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №4. — С. 258-269. doi: 10.14341/probl9466

TO CITE THIS ARTICLE:

Gmoshinski IV, Apryatin SA, Shipelin VA, Nikitjuk DB. Neuromediators and neuropeptides — biomarkers for metabolic disturbances in obesity. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):258-269. doi: 10.14341/probl9466