

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ РЕГУЛЯЦИИ МАССЫ ТЕЛА (ОБЗОР)

УДК 616.39–056.52–08
Поступила 9.01.2014 г.



П.П. Загоскин, к.м.н., доцент кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской;
И.П. Загоскина, студентка 4-го курса лечебного факультета;
Н.А. Савельева, студентка 3-го курса лечебного факультета;
В.А. Ляляев, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Обзор посвящен систематизации и описанию новых открытий, а также анализу результатов экспериментальных и клинических исследований в области изучения проблемы контроля массы тела и методов борьбы с ожирением как основным элементом патогенеза многих сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. Белково-пептидные гормоны, ответственные за контроль массы тела, представлены в соответствии с местами их выработки (гормоны жировой ткани, нейрогормоны, гормоны пищеварительного тракта) и характером регуляторного эффекта (орексины, анорексины, регуляторы пролиферации и дифференцировки адипоцитов, разобщители окислительного фосфорилирования и др.). В последнее время не только открыты новые гормоны, но и для многих из них выделены и детально исследованы клеточные рецепторы.

В обзоре представлены новые данные о явлениях синергизма и антагонизма гормонов, о связывании их со специфическими клеточными рецепторами тканей-мишеней. Для некоторых гормонов экспериментально доказан механизм передачи регуляторного сигнала с помощью мессенджеров (5'-AMP) или с помощью тирозинкиназного механизма фосфорилирования внутриклеточных белков. Показаны возможности активации и блокирования экспрессии ряда генов как перспективного пути направленного воздействия на регуляторные системы контроля массы тела. Высказано предположение, что появились новые возможности для выявления индивидуальных генетических причин нарушения массы тела и разработки новых принципов коррекции этих нарушений с помощью генной терапии.

Ключевые слова: регуляция массы тела; гормоны, регулирующие массу тела; белки и пептиды — факторы контроля массы тела; ожирение.

English

Modern Approaches to the Problem of Body Weight Regulation

P.P. Zagoskin, PhD, Associate Professor, the Department of Biochemistry named after G.Y. Gorodisskaya;
I.P. Zagoskina, 4-year student of The Faculty of General Medicine;
N.A. Savelieva, 3-year student of The Faculty of General Medicine;
V.A. Lyalyaev, PhD, Associate Professor, the Department of Pathological Physiology

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod,
Russian Federation, 603005

The review is concerned with the systematization and description of new discoveries, as well as the analysis of experimental and clinical findings in the field of body weight control and methods of obesity control as the basic element of the pathogenesis of many cardiovascular and endocrine diseases. Protein-peptide hormones responsible for body weight control are presented in accordance with their production sites (adipose tissue hormones, neurohormones, gastrointestinal hormones) and the character of their regulatory effect (orexins, anorexins, adipocyte proliferation and differentiation regulators, decouplers of oxidative phosphorylation, etc.). Recently, in addition to new hormones discovered, cell receptors have been isolated from them and thoroughly studied.

Для контактов: Загоскин Павел Павлович, тел. моб. +7 910-877-50-63; e-mail: ZagoskinPP@list.ru

The review represents new data on synergism and antagonism of hormones, their binding to specific cell receptors of target tissues. The mechanism of regulatory signal transmission with some messengers (5'-AMP) or with tyrosine kinase phosphorylation of intracellular proteins has been shown experimentally for some of these hormones.

The review demonstrates the capabilities of activation and blocking of the expression of some genes as a prospective way of a directed impact on the regulatory systems of body weight control. We have suggested that there appeared new possibilities for revealing individual genetic causes of body weight disorders and the development of new principles of their correction by gene therapy.

Key words: body weight regulation; hormones that regulate body weight; proteins and peptides — factors of body weight control; obesity .

Развитие мировой цивилизации приводит к росту доли заболеваний, основным элементом патогенеза которых является существенное увеличение массы тела. Так, в США около 30% населения страдают ожирением и еще примерно 35% имеют повышенную массу (по индексу массы тела — ИМТ) [1]. Аналогичная тенденция типична практически для всех европейских стран, в том числе и для России [2, 3].

В последние годы в мировой науке произошло множество открытий, которые кардинально меняют привычное представление о контроле массы тела как о простом взаимодействии регуляторных факторов в соответствии с законом сохранения энергии. Выделено и изучено множество новых гормонов, которые синтезируются в различных органах и тканях, не являющихся железами внутренней секреции, а также открыт ряд веществ, тем или иным способом влияющих на соотношение утилизируемой энергии и «бесполезных» энергозатрат. Тем не менее до настоящего времени невозможно однозначно ответить на вопрос, почему одна и та же диета у двух людей одного пола, возраста и при практически одинаковых энергозатратах приводит порой к весьма существенным различиям в массе тела. Обычно в таких случаях для «объяснения» подобного рода различий используются ни о чем не говорящие фразы типа: «различия имеют генетический характер», «врожденная причина», «особенности конституции» и т.д.

Цель настоящего обзора — анализ и систематизация данных, накопленных к настоящему моменту и касающихся различных аспектов проблемы регуляции массы тела, что, по нашему мнению, должно способствовать лучшему пониманию генетических и эпигенетических механизмов контроля массы тела и расширению возможностей использования достижений фундаментальной науки в практической медицине.

В течение длительного времени формировалось представление о том, что ожирение является результатом потребления избыточных калорий по сравнению с необходимыми затратами на физическую активность. Однако на самом деле организм может распределять калории, полученные с пищей, как минимум по трем путям:

- 1) превращение избытка метаболического топлива в жир, сохранение его в жировой ткани;
- 2) сжигание избытка метаболического топлива путем дополнительной физической нагрузки;
- 3) «бесполезное» сжигание метаболического топлива с повышением теплопродукции (термогенеза) в разобщенных митохондриях.

У животных и человека имеется сложная система гормональных и нейрональных сигнальных актов, предназначенных для поддержания баланса потребления метаболического топлива и энергозатрат, с тем чтобы удерживать на оптимальном уровне массу жировой ткани. Для описания механизма ожирения необходимо понимание роли различных сдерживающих факторов и противовесов в поддержании баланса массы тела как при нормальных условиях, так и при их нарушениях, ведущих к развитию ожирения [4]. Особая роль среди этих факторов принадлежит гормонам, вырабатываемым не только «классическими» железами внутренней секреции, но и рядом других органов и тканей. В настоящем обзоре мы не рассматриваем уже достаточно хорошо изученные и описанные в медицинской литературе регуляторные факторы, такие как мужские и женские половые гормоны, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, инсулин, глюкагон, адреналин и др., но, напротив, уделяем внимание характеристике недавно открытых веществ, вырабатываемых самими различными тканями организма и участвующих в контроле массы тела.

Гормоны жировой ткани

После открытия Д. Фридманом гормона лептина (1994) постепенно стала формироваться так называемая липостатическая теория регуляции массы тела, в соответствии с которой сигнал обратной связи, возникающий в жировой ткани, оказывает влияние на мозговые центры, контролирующие пищевое поведение и активность (метаболическую и моторную).

Лептин — сравнительно небольшой (16 кДа) белок, продуцируемый адипоцитами, стимулирует выработку анорексигенных пептидных гормонов в дугообразных ядрах гипоталамуса, одним из которых является α -меланоцит-стимулирующий гормон (меланолиберин, α -MSH). Этот гормон продуцирует нейрональные сигналы, уменьшающие аппетит и стимулирующие сжигание метаболического топлива. С другой стороны, лептин и инсулин ингибируют орексигенные нейросекреторные клетки, что приводит к уменьшению выделения орексигенных гипоталамических гормонов и к снижению сигнала «ешь!», посылаемого тканям корковыми нейронами [5, 6].

Однако столь простая и изящная петля обратной связи весьма часто оказывается недееспособной по причине врожденной или приобретенной лептинрезистентности [7]. Поэтому большие надежды на лептин как на мощное средство борьбы с ожирением не оправдались.

В последующие годы было открыто еще множество гормонов, вырабатываемых жировой тканью (адипокинов), и таким образом доказано, что жировая ткань является важнейшим эндокринным органом тела. Представим наиболее изученные из этих гормонов.

Адипонектин — гликопротеиновый гормон, открытый в 1995–1996 гг. независимо в нескольких лабораториях мира, в качестве главных мишеней использует миоциты и печень. В этих тканях он улучшает чувствительность к инсулину, обладает антиатерогенным эффектом. Адипонектин действует через 5'AMP-протеинкиназу (AMPK). AMPK, которая ингибирует ацетилкоэнзим-А-карбоксилазу и снимает торможение β -окисления малонилкоэнзимом А, увеличивает поглощение жирных кислот из крови миоцитами и скорость β -окисления в мышцах, стимулирует потребление глюкозы и ее катаболизм в мышцах и печени. У животных, нокаутных по гену адипонектина, развивается метаболический синдром с выраженной инсулинорезистентностью [8–10].

Адиполин — новый адипокин, обладающий противовоспалительными и глюкозопонижающими свойствами, регулирующий обмен углеводов и липидов в печени и жировой ткани. Концентрация этого гормона отрицательно коррелирует с ИМТ, отношением талия/бедро и концентрацией глюкозы в крови [11]. Точный механизм регуляторного эффекта адиполина пока не раскрыт, однако известно, что экспрессия его гена снижается у экспериментальных животных-грызунов, на которых воспроизводилась модель ожирения. Его введение в организм таких животных уменьшает накопление макрофагов и экспрессию провоспалительных генов в жировой ткани. Адиполин представляет собой новую и весьма привлекательную мишень для разработки средств лечения инсулинорезистентности, диабета и ожирения [10, 12].

Резистин — пептидный гормон, также вырабатываемый в адипоцитах, но являющийся антагонистом адипонектина. Обладает как паракринным, так и телекринным действием, поскольку имеет рецепторы как в самой жировой ткани, так и в печени. Уровень резистина повышается с увеличением массы тела. Установлена прямая взаимосвязь между уровнем резистина и уровнями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, глюкозы натощак, С-реактивного белка (СРБ) и антропометрическими данными (ИМТ, окружность талии и грудной клетки), а также обратная взаимосвязь — с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Резистин может служить индикатором для определения степени тяжести инсулинорезистентности, ожирения, атеросклероза. Печень является первым органом-мишенью действия резистина, ведущего к развитию печеночной инсулинорезистентности [13]. Резистин служит промотором созревания жировых клеток и выступает как аутокринный регулятор образования продиабетических факторов в жировой ткани. Кроме того, этот адипоцитспецифический гормон может быть охарактеризован как пролиферативный, антиапоптотический, провоспалительный и проангиогенный регулятор [14, 15].

Висфатин — белковый гормон, открытый в 2004 г. Вырабатывается висцеральными адипоцитами и действует на те ткани, в которых имеются инсулиновые рецепторы, хотя его рецепторы отличны от инсулиновых и, следовательно, эти гормоны-синергисты не конкурируют за сайты связывания на мембранах клеток-мишеней. Уровень висфатина возрастает пропорционально степени ожирения. Он обладает инсулиномиметической активностью, поскольку стимулирует аутофосфорилирование β -субъединиц инсулинового рецептора и таким образом стимулирует фосфорилирование внутриклеточных белков по тирозину, катализируемое β -субъединицами, активные центры которых обладают тирозинкиназной активностью [16–19].

Чемерин (хемерин) — один из недавно открытых адипокинов. Секретируется как 18-кДа неактивный белок-предшественник (прочемерин). Уровень чемерина в крови коррелирует с ожирением и дислипидемией и может играть роль в развитии инсулинорезистентности. Экспрессия мРНК как чемерина, так и рецептора чемерина резко увеличивается во время дифференцировки преадипоцитов в адипоциты. Локальная продукция чемерина активирует адипогенез, и через его рецептор или, возможно, через какой-то другой рецептор модулируются разнообразные функции зрелых адипоцитов. Чемерин — один из адипокинов, который участвует в патогенезе ожирения, воспаления и включен во врожденную иммунную систему [20, 21]. Уровни чемерина и апелина положительно коррелируют с воспалением в жировой ткани при ожирении и диабете 2-го типа [22–24].

Апелин — недавно идентифицированный лиганд для APJ-рецепторов тонкого кишечника и гипоталамуса, пропептид, содержащий 77 аминокислотных остатков. Он расщепляется на несколько более коротких пептидов, являющихся лигандами для апелиновых рецепторов. Синтезируется не только в адипоцитах, но и в желудке, сердце, тонком кишечнике и гипоталамусе. При введении в желудочки мозга апелин вызывает уменьшение потребления пищи как у сытых, так и у голодных крыс. Эти данные подтверждают возможную роль апелина в контроле пищевого поведения [25–27].

β -Аррестин — белок, подавляющий адипогенез и воспалительные процессы в жировой ткани при ожирении. Механизм его регуляторного действия еще не совсем ясен, однако известно, что β -аррестин взаимодействует с рядом сигнальных молекул, в частности этот механизм включает в себя регуляторные события, связанные с гамма-рецепторами, которые активируются пероксисомным пролифератором (PPAR- γ), АМФ-активируемой протеинкиназой (AMPK), протеиназоактивируемым рецептором-2 (PAR2), каннабиноидными рецепторами и др. [28, 29]. Мыши, нокаутные по гену β -аррестина, обладали необычайно высокой способностью к развитию ожирения, индуцируемого специальной диетой [30]. Все представленные выше свойства данного белка дают основание считать его потенциальным тактическим средством борьбы с ожирением и метаболическими расстройствами, вызванными ожирением [31].

Нейрогормоны

Агути-пептид (AgRP) — нейропептид (точнее, белок, так как он содержит 132 аминокислотных остатка), который вырабатывается в дугообразных ядрах гипоталамуса, а именно в AgRP/NPY-нейронах. Он повышает аппетит и снижает уровень обмена веществ и энерготраты. Один из наиболее мощных и продолжительно действующих стимуляторов аппетита. Паракринный стимулятор корковых нейронов, ответственных за формирование чувства голода. Он был идентифицирован независимо двумя группами исследователей на основе подобной аминокислотной последовательности, которая была известна для агути-сигнального пептида — белка, синтезируемого в коже и ответственного за контроль ее цвета. Стимулирующие аппетит эффекты AgRP ингибируются гормоном лептином и активируются грелином [32].

Нейропептид Y — пептид (36 аминокислот), продуцируемый в дугообразных и дорзомедиальных ядрах гипоталамуса. Контролирует центральные и периферические функции путем связывания с рецепторами, ассоциированными с G-белками Y_xR ($x = 1, 2, 4, 5$) [33]. Орексиогенные (аппетитстимулирующие) нейроны гипоталамуса активируют пищевое поведение путем выработки нейропептида Y, который передается следующим нейронам в цепи, чтобы послать сигнал “ешь!” в мозг. Уровень нейропептида Y в крови поднимается во время появления чувства голода и снижается при насыщении [34–36].

Орексины A и B — гипоталамические нейропептиды, открытые в конце 1990-х годов, образующиеся в ядрах гипоталамуса из общего белка-предшественника, пре-проорексина. Посттрансляционный гидролиз этого белка дает два пептида: более длинный — орексин A, содержащий 33 аминокислоты, и более короткий — орексин B, в котором имеется 28 аминокислотных остатков. Эти пептиды обладают не только аппетитстимулирующим действием, но и активирующим влиянием на термогенез в бурых адипоцитах. Они регулируют циркадные циклы сна и бодрствования, спонтанную физическую активность, восприятие боли, запаха, сексуальные и когнитивные функции [37]. У орексиннокаутных животных развивалось ожирение, снижался общий уровень энерготрат, главным образом за счет снижения физической активности [38]. Недавно проведенные исследования показали, что орексин A обладает также и нейропротекторными свойствами, увеличивая резистентность нервной ткани к ишемическому повреждающему действию за счет ингибирования перекисного окисления липидов и снижения уровня каспазиндуцируемого апоптоза [39].

Производные проопиомеланокортина — семейство пептидов, относящихся к группе меланотропинов (меланокортинов, меланоцитстимулирующих пептидов (α -MSH, β -MSH, γ -MSH)), которые образуются в результате посттрансляционного протеолиза белка проопиомеланокортина (POMC), синтезируемого в дугообразных ядрах гипоталамуса в ответ на регуляторный стимул лептина. Проопиомеланокортин является также

предшественником АКТГ, липотропина и эндорфина. Как выяснилось сравнительно недавно, кроме регуляторного влияния на синтез меланина в меланоцитах кожи, волосных фолликулах и радужке глаза меланокортины принимают самое непосредственное участие в регуляции массы тела через функцию контроля аппетита. Они являются типичными анорексинами, т.е. гормонами, снижающими аппетит [40, 41]. Недостаточная выработка меланокортинов или нарушение экспрессии их рецепторов приводит к развитию ожирения. Мутации по рецепторам меланокортинов были выявлены приблизительно у 1–5% людей с величиной ИМТ более 40, и особенно эти мутации были типичны для рано возникающих тяжелых форм ожирения [2]. В эксперименте на животных удалось успешно доставить и встроить нормальные гены MSH при помощи вирусных векторов (Lentivirus) [42].

Галанин — гипоталамический нейропептид (точнее, семейство близких по строению пептидов), способен увеличивать потребление пищи, снижать толерантность к глюкозе, повышать риск развития ожирения и дислипидемии, что способствует развитию инсулинорезистентности и повышению кровяного давления. Галанин также снижает уровень метаболизма, ингибируя потребление кислорода тканями и образование углекислого газа [43, 44]. Он образуется в паравентрикулярных ядрах и в миндалевидном ядре [45]. Его регуляторный эффект тесно связан с действием других гипоталамо-гипофизарных гормонов. Так, анорексигенное действие гормона роста опосредуется снижением выработки галанина [46]. Адреналин, уровень которого повышается при голодании вместе с орексиогенными гормонами, в том числе и с галанином, угнетает секрецию галанина (на 100% у нормально питающихся крыс и на 50% — у голодных) [47].

Эндогенные опиоиды (эндоканнабиноиды) — группа нейропептидов, синтезирующихся в паравентрикулярных ядрах и ядрах латерального гипоталамуса. Их функции существенно отличаются от функций пептидов, образующихся в дугообразных ядрах [48]. Опиоиды хорошо известны как мощные центральные анальгетики. В последние годы в ряде работ была показана их ключевая роль в патофизиологии различных заболеваний, в том числе ожирения. Эндогенные лиганды для опиоидных рецепторов происходят из трех независимых генов, а их процессинг приводит к образованию таких наиболее важных опиоидных пептидов, как β -эндорфин, мет- и лей-энкефалины и динорфин. Эти пептиды и их производные выявляют различную степень сродства и селективности по отношению к μ -, δ - и κ -рецепторам, локализованным в мембранах центральных и периферических нейронов, нейроэндокринных, иммунных и мукозных клеток, а также в клетках многих других органов и систем [49]. Индуцированное богатой липидами диетой ожирение выявляет положительную корреляционную связь с количеством μ -опиоидных рецепторов [50]. С другой стороны, динорфин, эндогенный агонист κ -рецепторов, непосредственно связан с регуляцией потребления пищи [51]. Динорфин,

также как и галанин, нейропептид Y и меланокортины, стимулирует аппетит и повышает потребление пищи [52].

Ноцицептин (орфанин, FQ) — 17-аминокислотный пептид, впервые выделенный в 1995 г., вырабатывается в различных отделах мозга, в том числе в корковых нейронах, варолиевом мосту, гиппокампе, клетках обонятельных ядер, черной субстанции, в стволе мозга и некоторых других зонах [53]. Повышает потребление пищи экспериментальными животными при внутрижелудочковом введении. Является лигандом (агонистом) опиоидподобных рецепторов (ORL1), включенных в регуляцию ряда других центральных функций, таких как боль, психоэмоциональный стресс, локомоторная активность и память. Некоторые исследователи полагают, что влияние ноцицептина на массу тела осуществляется не только путем стимуляции потребления пищи, но и через снижение энерготрат [54]. Орексирующий эффект ноцицептина дополняется его ингибирующим действием в отношении анорексигенных меланокортиновых (α -MSH) рецепторов [55, 56].

Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) — мультифункциональный белок, который выполняет роль регулятора чувства удовольствия, сытости и стрессового возбуждения. Он секретируется клетками гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, пищеварительного тракта и поджелудочной железы. Проявляет отчетливые антиоксидантные свойства [57]. Животные и люди с дефектным геном CART характеризовались дисфункцией островков Лангерганса, нарушением выработки инсулина и повышением массы тела [58]. Так, Leu34Phe миссенс-мутация гена pro-CART, обнаруженная у членов одной из американских семей, сопровождалась снижением количества биоактивного CART, при этом ген этого белка плохо экспрессировал и процессировал, что и приводило к развитию указанных выше симптомов [59]. Этот регулятор снижает потребление пищи у животных, однако как соотносится такой эффект, равно как и механизм эффекта, с развитием ожирения, пока остается неясным [60].

Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) — нейротрофический цитокин, пептид, принадлежащий к семейству интерлейкина-6 (ИЛ-6). Первоначально он был охарактеризован как фактор выживания нейронов, являющийся мощным нейротрофическим фактором при множественной дегенерации сетчатки [61]. Однако позже выяснилось, что CNTF служит уникальным средством снижения потребления пищи и массы тела у грызунов с экспериментальным ожирением и резистентностью к лептину [62]. Он улучшает метаболические показатели у животных с ожирением и инсулинорезистентностью [63]. Механизм регуляторного действия CNTF пока еще не совсем ясен, но тем не менее недавно продемонстрировано, что CNTF вместе с его рецепторными субъединицами способен переноситься в ядра анорексигенных POMC-нейронов дугообразных ядер гипоталамуса. Затем было показано, что стимуляция гипоталамических ядерных фракций с помощью CNTF индуцирует фосфорилирование нескольких сигнальных белков,

включая серин/треонин протеинкиназы Akt, а также транскрипцию гена POMC. На основании полученных результатов высказано предположение, что регуляторный эффект CNTF опосредуется меланокортинами [64].

Несфатин был сравнительно недавно идентифицирован как продукт посттрансляционного процессинга белка нуклеобиндина 2 (NUCB2), широко экспрессирующего в различных отделах мозга [65]. Несмотря на то, что несфатин впервые был обнаружен в гипоталамусе как один из факторов насыщения, в последние годы получены доказательства, что он также присутствует в значительных количествах в X/A-подобных эндокринных клетках желудка, которые вырабатывают орексирующий гормон грелин (см. ниже). Последнее указывает на то, что именно слизистая оболочка желудка может являться главным местом синтеза данного гормона [66]. Несфатин регулирует метаболизм глюкозы и энергетический обмен во многих тканях. Он потенцирует как освобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы, так и действие инсулина на печень, где происходит запасание энергии. Кроме того, несфатин регулирует дифференцировку адипоцитов в жировой ткани. Доказано, что экспрессия гена NUCB2 положительно коррелирует с развитием ожирения. Таким образом, этот гормон играет важную роль в интеграции уровня потребления пищи, метаболизма глюкозы и соотношения энергозапасания и энерготрат. Дисфункция экспрессии, секреции и/или регуляторного действия несфатина может быть включена в патогенез сахарного диабета 2-го типа, ожирения и метаболического синдрома [67, 68].

Гормоны пищеварительного тракта

Грелин — пептид, состоящий из 28 аминокислот, образующийся из пре-прогрелина, белка, вырабатываемого в эндокринных X/A-подобных клетках желудка [69, 70]. Мишенями регуляторного действия грелина являются гипоталамус, гипофиз, поджелудочная железа, почки, миокард, кровеносные сосуды, жировая ткань, яичники, плацента. Действуя на клетки ядер гипоталамуса, ассоциированные с корковыми нейронами, грелин активирует секрецию орексирующего нейропептида Y, что вызывает чувство голода и, таким образом, повышает потребление пищи. На остальных мишенях грелин ингибирует провоспалительный каскад, обладает антиноцицептивной и противовоспалительной активностью [71].

Пептид YY (PYY) — пептидный гормон, синтезирующийся в L-клетках подвздошной кишки и толстого кишечника. Молекула пептида YY включает 36 аминокислот и имеет схожие последовательности с панкреатическим полипептидом и нейропептидом Y. Синтез пептида YY стимулируется жирами, углеводами и желчными кислотами химуса, а также гастрин-релизинг пептидом желудка. Пептид YY — ингибитор желудочной, желчной и панкреатической секреции, снижающий моторику желудочно-кишечного тракта. Он является типичным анорексином. Его мишенями служат ядра

гипоталамуса, вырабатывающие гормоны насыщения. Одновременно он ингибирует нейроны, от которых зависит появление аппетита. Содержание пептида YY в крови существенно возрастает в результате регулярных аэробных физических упражнений (плавание, бег, занятия аэробикой и т.д.), что в конечном итоге снижает аппетит, потребление пищи и, следовательно, массу тела [72, 73].

Глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид (GIP) и глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) относятся к классу инкретинов. GIP — пептидный гормон, содержащий 42 аминокислоты, является интестинальным гормоном, вырабатываемым в энтеросекреторных К-клетках тонкого кишечника в ответ на появление пищи в пищеварительном тракте.

Глюкагоноподобный пептид вырабатывается в L-клетках, локализованных в дистальной части тонкого и в проксимальной части толстого кишечника. Он обладает гипофагическим эффектом, действуя на рецепторы клеток *area postrema* вместе с панкреатическим гормоном амилином, также обладающим подобным эффектом [74].

Эти инкретины вырабатываются в течение очень короткого промежутка времени, исчисляемого минутами, и за это время стимулируют секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса. Действие этих гормонов опосредуется специфическими рецепторами одного и того же семейства (GIPR, GLP-1R), которые находятся в β -клетках и других органах и тканях (желудке, тощей кишке, сердце, почках, легких, щитовидной железе, центральной нервной системе). Эти гормоны имеют самое прямое отношение к развитию ожирения и инсулинорезистентности, поскольку их дефицит приводит к развитию указанных состояний, а их введение может быть использовано в качестве мер профилактики и лечения [75, 76].

Энтеростатин — пентапептид, один из аноректических энтерогормонов, образующихся при частичном протеолизе проколипазы, белка, синтезируемого экзокринными клетками поджелудочной железы. Рецепторы энтеростатина имеются во многих тканях, в том числе в корковых нейронах, действуя на которые энтеростатин вызывает чувство насыщения [77]. Показано, что этот пептид уменьшает потребление пищи у грызунов при его периферическом или центральном введении [78, 79], тормозит секрецию инсулина [80], ингибирует экспрессию рецептора агуты-пептида [81], снижает уровень холестерина в сыворотке крови [82].

Аполипопротеин IV — амфифильный белок, синтезирующийся в тонком кишечнике, участвует вместе с аполипопротеином В48 в образовании хиломикронов. Его ген экспрессирует также в гипоталамусе. Этот белок способен эмульгировать липиды, и ему приписывается роль протектора в отношении ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [83, 84]. Вместе с другими анорексинами, такими как пептид YY, холецистокинин и нейропептид Y, он способен влиять на пищевое поведение и уменьшать потребление пищи [85]. Мыши, нокаутные по апо-А-IV, имеют более низкий уровень триглицеридов и холестерина в плазме крови, при этом

указанная гиподипидемия сохраняется и на фоне богатой жиром диеты [86].

У этих животных не выявляются аномалии в системе переваривания и всасывания липидов, толерантности к пищевым липидам, равно как и в количестве жира в кале [87]. Экспрессия аполипопротеина IV в нейронах гипоталамуса регулируется лептином [88].

Ксенин — недавно открытый 25-аминокислотный пептид, вырабатываемый семейством К-клеток верхних отделов желудочно-кишечного тракта в ответ на регуляторный сигнал GIP [89]. Механизм его регуляторного действия в отношении массы тела пока не совсем ясен, хотя сам по себе факт участия в этой регуляции не вызывает сомнений. Доказано, что ксенин принимает участие в регуляции гомеостаза глюкозы и потенцирует инсулиноподобные эффекты GIP [90]. Он может действовать на уровне гипоталамических ядер, снижая потребление пищи с помощью лептин- и меланокортин-независимых механизмов [91]. Концентрация ксенина в крови у людей повышается после приема пищи, и поэтому этот пептид считается одним из маркеров насыщения [92].

Разобщающие белки

Разобщающие белки (uncoupling proteins, UCP) способны нарушать сопряженность окислительного фосфорилирования либо как классические протонофоры, либо как каналобразующие анионные переносчики, но все они так или иначе снижают протонный мембранный потенциал внутренней мембраны митохондрий и таким образом нарушают каталитическую функцию АТФ-синтетазы. Энергия транспорта электронов в дыхательной цепи освобождается в виде тепла [93]. Первым таким белком был термогенин (UCP1), обнаруженный в бурой жировой ткани и ответственный за терморегуляцию, особенно у зимнеящих животных и грудных детей [94]. Долгое время предполагалось, что бурые адипоциты у взрослых людей практически полностью редуцируются, однако сравнительно недавно было доказано, что они все-таки сохраняются в составе белого жира, например в паховой и ретроперитонеальной области, вокруг гонад, в эпикарде [95, 96]. В последние годы в разных тканях открыто целое семейство, включающее приблизительно 35 митохондриальных белков, являющихся анионными переносчиками. Из них UCP2 и UCP3, вероятно, должны участвовать в связывании активных форм кислорода и/или метаболизме жирных кислот; их разобщающее действие может иметь вторичный характер. Мало информации имеется в отношении белков UCP4 и UCP5 (VMCP1), однако филогенетический анализ показывает, что они в большей степени являются развитием формы белка UCP1 и имеют вполне определенные специфические функции [97]. Эти данные показывают возможность использования митохондриальных разобщающих белков в качестве новых терапевтических средств для борьбы с острым повреждением клеток центральной нервной системы [98].

Настоящей сенсацией оказалось открытие шведскими учеными из группы Бострема в 2012 г. иризина — но-

вого пептидного гормона, вырабатываемого в мышечной ткани и способного превращать белые адипоциты в бурые [99], что открывает новые возможности для разработки методов профилактики и лечения ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома [100].

Заключение

Анализ современных данных литературы, касающихся проблемы регуляции массы тела, показал, что не только гормоны «классических» эндокринных желез, таких как гипофиз, надпочечники, поджелудочная железа, щитовидная железа, половые железы и другие, принимают участие в контроле массы тела, но и поистине огромное число гормонов и гормоноподобных веществ, вырабатываемых в различных тканях организма (мозг, жировая ткань, желудочно-кишечный тракт и др.). Создается впечатление, что наука постепенно начинает «вытягивать за хвост» этого огромного монстра, имя которому механизм ожирения. Однако при этом нет никаких оснований для пессимизма, ибо становится все более понятным, почему данная патология столь многолика и столь многообразна причины, ее вызывающие. Достижения современной лабораторной диагностики, клинической биохимии и молекулярной биологии позволяют уже сегодня выяснить, какие индивидуальные генетические и эпигенетические факторы приводят к развитию ожирения у конкретного больного. Для выявления этих факторов нет никаких теоретических или методических запретов, ибо геном человека расшифрован, а большинство белково-пептидных регуляторов массы тела могут быть определены количественно или охарактеризованы по уровню их экспрессии. Перспективы лечения ожирения и связанных с ним заболеваний базируются главным образом на прогнозируемых научной футурологией успехах генной терапии, которая, по всей вероятности, будет основным методом лечения подобных заболеваний в XXI веке [101, 102, 103].

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger principles of biochemistry*. Chapter 23. 2004.
2. Iuriatin A.A. Effective methods of losing weight in obesity. World experience. *Med Tr Prom Ekol* 2013; (5): 46–49.
3. Панова Е.И., Мартышкина О.В., Данилов В.А. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования. *Современные технологии в медицине* 2013; 5(2): 108–113.
4. Korner J., Aronne L.J. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 565–570, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200317953>.
5. Friedman J.M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60(10 Pt 2): S1–S14.
6. Панков Ю.А. Лептин и его медиаторы в регуляции жирового обмена. *Ожирение и метаболизм* 2010; 2: 3–9.

7. Flier J.S. Hormone resistance in diabetes and obesity: insulin, leptin, and FGF21. *Journal ListYale J Biol Medv* 2012; 85(3): 405–414.

8. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани. *Медицинские новости* 2009; 3: 7–11.

9. Панков Ю.А. Новый гормон адипонектин и его роль в патогенезе сахарного диабета. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2006; 9–10: 99–104.

10. Tan B.K., Chen J., Adva R., Ramanjaneya M., Patel V., Randeve H.S. Metformin increases the novel adipokine adipolin/CTRP12: role of the AMPK pathway. *J Endocrinol* 2013 Oct 4; 219(2): 101–108, <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-13-0277>.

11. Enomoto T., Ohashi K., Shibata R., Higuchi A., Maruyama S., Izumiya Y., Walsh K., Murohara T., Ouchi N. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 34552–34558, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.277319>.

12. Enomoto T., Shibata R., Ohashi K., Kambara T., Kataoka Y., Uemura Y., Yuasa D., Murohara T., Ouchi N. Regulation of adipolin/CTRP12 cleavage by obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 Nov 9; 428(1): 155–159, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.031>.

13. Шварц В.Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинрезистентности и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив* 2009; 10: 74–80.

14. Шварц В.Я. Гормон резистин — возможный виновник развития диабета при ожирении. *Проблемы эндокринологии* 2009; 1: 38–44.

15. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives. *Biomark Med* 2014 Jan; 8(1): 107–118, <http://dx.doi.org/10.2217/bmm.13.99>.

16. Косыгина А.В. Гормоны жировой ткани — адипонектин и висфатин — при ожирении у детей. Автореф дис. ... канд. мед. наук. М; 2011.

17. Berndt J., Klötting N., Kralisch S., Kovacs P., Fasshauer M., Schön M.R., Stumvoll M., Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54(10): 2911–2916, <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2911>.

18. Chen M., Chung F.M., Chang D.M., Tsai J.C., Huang H.F., Shin S.J., Lee Y.J. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 295–299, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1475>.

19. Dogru T., Sonmez A., Tasci I., Bozoglu E., Yilmaz M.I., Genc H., Erdem G., Gok M., Bingol N., Kilic S., Ozgurtas T., Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 24–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.031>.

20. Deng Y., Wang H., Lu Y., Liu S., Zhang Q., Huang J., Zhu R., Yang J., Zhang R., Zhang D., Shen W., Ning G., Yang Y. Identification of chemerin as a novel FXR target gene down-regulated in the progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinology* 2013 May; 54(5): 1794–1801, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-2126>.

21. Lee M.K., Chu S.H., Lee D.C., An K.Y., Park J.H., Kim D.I., Kim J., Hong S., Im J.A., Lee J.W., Jeon J.Y. The association between chemerin and homeostasis assessment of insulin resistance at baseline and after weight reduction via lifestyle modifications in young obese adults. *Clin Chim*

Acta 2013 Jun 5; 421: 109–115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.017>.

22. Roman A.A., Parlee S.D., Sinal C.J. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine* 2012 Oct; 42(2): 243–251, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-012-9698-8>.

23. Chu S.H., Lee M.K., Ahn K.Y., Im J.A., Park M.S., Lee D.C., Jeon J.Y., Lee J.W. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS One* 2012; 7(4): e34710, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034710>.

24. Sledzinski T., Korczynska J., Hallmann A., Kaska L., Proczko-Markuszewska M., Stefaniak T., Sledzinski M., Swierczynski J. The increase of serum chemerin concentration is mainly associated with the increase of body mass index in obese, non-diabetic subjects. *J Endocrinol Invest* 2013 Jun; 36(6): 428–434, <http://dx.doi.org/10.3275/8770>.

25. Sunter D., Hewson A.K., Dickson S.L. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003 Dec; 353(1): 1–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00351-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00351-3).

26. Knauf C., Drougard A., Fournel A., Duparc T., Valet P. Hypothalamic actions of apelin on energy metabolism: new insight on glucose homeostasis and metabolic disorders. *Horm Metab Res* 2013 Dec; 45(13): 928–934, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1351321>.

27. Lv S.Y., Yang Y.J., Qin Y.J., Mo J.R., Wang N.B., Wang Y.J., Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012 Jan; 33(1): 132–138, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2011.11.011>.

28. Zhuang L.N., Hu W.X., Xin S.M., Zhao J., Pei G. Beta-arrestin-1 protein represses adipogenesis and inflammatory responses through its interaction with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma). *J Biol Chem* 2011 Aug 12; 286(32): 28403–28413, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.256099>.

29. Wang P., Jiang Y., Wang Y., Shyy J.Y., DeFea K.A. Beta-arrestin inhibits CAMKKbeta-dependent AMPK activation downstream of protease-activated-receptor-2. *BMC Biochem* 2010 Sep 21; 11: 36, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2091-11-36>.

30. Zhuang L.N., Hu W.X., Zhang M.L., Xin S.M., Jia W.P., Zhao J., Pei G. Beta-arrestin-1 protein represses diet-induced obesity. *J Biol Chem* 2011 Aug 12; 286(32): 28396–28402, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.223206>.

31. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., Jobst E.E., Tonelli-Lemos L., Billes S.K., Glavas M.M., Grayson B.E., Perello M., Nilni E.A., Grove K.L., Cowley M.A. Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metab* 2007; 5(3): 181–194, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2007.02.004>.

32. Bäckberg M., Madjid N., Ogren S.O., Meister B. Down-regulated expression of agouti-related protein (AGRP) mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus of hyperphagic and obese tub/tub mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 125(1–2): 129–139, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.03.012>.

33. Śliwińska-Mossoc M., Borowiecka K., Milnerowicz H., Neuropeptides Y, YY, PP and their clinical significance. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013 Jul 18; 67: 631–636.

34. Mittapalli G.K., Roberts E. Ligands of the neuropeptide Y Y2 receptor. *Bioorg Med Chem Lett* 2013 Jan 15; 24(2): 430–441, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.061>.

35. Keen-Rhinehart E., Ondek K., Schneider J.E.

Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior. *Front Neurosci* 2013 Nov 15; 7: 213, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2013.00213>.

36. Sellayah D., Sikder D. Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. *Endocrinology* 2013 Nov; 154(11): 3990–3999, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1488>.

37. Xu T.R., Yang Y., Ward R., Gao L., Liu Y. Orexin receptors: multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders. *Cell Signal* 2013 Dec; 25(12): 2413–2423, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.025>.

38. Butterick T.A., Nixon J.P., Billington C.J., Kotz C.M. Orexin A decreases lipid peroxidation and apoptosis in a novel hypothalamic cell model. *Neurosci Lett* 2012 Aug 22; 524(1): 30–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.07.002>.

39. Nylec M., Olszanecka-Glinianowicz M. A little-known new components of the appetite control. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2010 Jun 11; 64: 291–295.

40. Royalty J.E., Konradsen G., Eskerod O., Wulff B.S., Hansen B.S. Investigation of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of a long-acting α -MSH analogue in healthy overweight and obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2014 Apr; 54(4): 394–404, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.211>.

41. Asai M., Ramachandrapa S., Joachim M., Shen Y., Zhang R., Nuthalapati N., Ramanathan V., Strohlic D.E., Ferket P., Linhart K., Ho C., Novoselova T.V., Garg S., Ridderstrele M., Marcus C., Hirschhorn J.N., Keogh J.M., O'Rahilly S., Chan L.F., Clark A.J., Farooqi I.S., Majzoub J.A. Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity. *Science* 2013 Jul 19; 341(6143): 275–278, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1233000>.

42. Eerola K., Nordlund W., Virtanen S., Dickens A.M., Mattila M., Ruohonen S.T., Chua S.C.Jr., Wardlaw S.L., Savontaus M., Savontaus E. Lentivirus mediated α -melanocyte stimulating hormone overexpression in the hypothalamus decreases diet induced obesity in mice. *J Neuroendocrinol* 2013 Dec; 25(12): 1298–1307, 275–278, <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12109>.

43. Fang P., Yu M., Shi M., Zhang Z., Sui Y., Guo L., Bo P. Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *Gen Comp Endocrinol* 2012 Oct 1; 179(1): 115–120, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.07.029>.

44. Poritsanos N.J., Mizuno T.M., Lautatzis M.E., Vrontakis M. Chronic increase of circulating galanin levels induces obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009 Dec; 33(12): 1381–1389, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.187>.

45. Davidson S., Lear M., Shanley L., Hing B., Baizan-Edge A., Herwig A., Quinn J.P., Breen G., McGuffin P., Starkey A., Barrett P., MacKenzie A. Differential activity by polymorphic variants of a remote enhancer that supports galanin expression in the hypothalamus and amygdala: implications for obesity, depression and alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2011 Oct; 36(11): 2211–2221, <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.93>.

46. Malmlof K., Fledelius C., Johansen T., Theodorsson E. The anorectic response to growth hormone in obese rats is associated with an increased rate of lipid oxidation and decreased hypothalamic galanin. *Physiol Behav* 2011 Mar 28; 102(5): 459–465, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.012>.

47. Joibari M.M., Khazali H. Effect of stress on fasting-induced ghrelin, orexin and galanin secretion in male rats fed different levels of their energy requirement. *Obesity* (Silver Spring) 2013 Jan; 21(1): 130–134, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20252>.
48. Leibowitz S.F. Overconsumption of dietary fat and alcohol: mechanisms involving lipids and hypothalamic peptides. *Physiol Behav* 2007 Aug 15; 91(5): 513–521, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.03.018>.
49. Sauriyal D.S., Jaggi A.S., Singh N. Extending pharmacological spectrum of opioids beyond analgesia: multifunctional aspects in different pathophysiological states. *Neuropeptides* 2011 Jun; 45(3): 175–188, <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2010.12.004>.
50. Barnes M.J., Jen K.L., Dunbar J.C. The effect of CNS opioid on autonomic nervous and cardiovascular responses in diet-induced obese rats. *Peptides* 2004 Jan; 25(1): 71–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2003.11.009>.
51. Jarosz P.A., Metzger B.L. The effect of opioid antagonism on food intake behavior and body weight in a biobehavioral model of obese binge eating. *Biol Res Nurs* 2002 Apr; 3(4): 198–209, <http://dx.doi.org/10.1177/10900402003004005>.
52. Bray G.A., York D.A. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 95–117; discussion 117–118.
53. Witkin J.M., Statnick M.A., Rorick-Kehn L.M., Pintar J.E., Ansonoff M., Chen Y., Tucker R.C., Ciccocioppo R. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther* 2014 Mar; 141(3): 283–299, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011>.
54. Matsushita H., Ishihara A., Mashiko S., Tanaka T., Kanno T., Iwaasa H., Ohta H., Kanatani A. Chronic intracerebroventricular infusion of nociceptin/orphanin FQ produces body weight gain by affecting both feeding and energy metabolism in mice. *Endocrinology* 2009 Jun; 150(6): 2668–2673, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-1515>.
55. Bomberg E.M., Grace M.K., Levine A.S., Olszewski P.K. Functional interaction between nociceptin/orphanin FQ and alpha-melanocyte-stimulating hormone in the regulation of feeding. *Peptides* 2006 Jul; 27(7): 1827–1834, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2006.02.007>.
56. Przydzial M.J., Heisler L.K. Nociceptin/orphanin FQ peptide receptor as a therapeutic target for obesity. *Mini Rev Med Chem* 2008 Jul; 8(8): 796–811, <http://dx.doi.org/10.2174/138955708784912139>.
57. Mao P., Meshul C.K., Thuillier P., Goldberg N.R., Reddy P.H. CART peptide is a potential endogenous antioxidant and preferentially localized in mitochondria. *PLoS One* 2012; 7(1): e29343, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029343>.
58. Banke E., Riva M., Shcherbina L., Wierup N., Degerman E. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript is expressed in adipocytes and regulate lipid- and glucose homeostasis. *Regul Pept* 2013 Mar 10; 182: 35–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2012.12.011>.
59. Yanik T., Dominguez G., Kuhar M.J., Del Giudice E.M., Loh Y.P. The Leu34Phe ProCART mutation leads to cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) deficiency: a possible cause for obesity in humans. *Endocrinology* 2006 Jan; 147(1): 39–43, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-0812>.
60. Abraham H., Covasa M., Hajnal A. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunoreactivity in the brain of the CCK-1 receptor deficient obese OLETF rat. *Exp Brain Res* 2009 Jul; 96(4): 545–556.
61. Verney J., Macchi M., Magalon K., Cayre M., Durbec P. Ciliary neurotrophic factor controls progenitor migration during remyelination in the adult rodent brain. *The Journal of Neuroscience* 2013 Feb 1; 33(7): 3240–3250, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2579-12.2013>.
62. Stefater M.A., MacLennan A.J., Lee N., Patterson C.M., Haller A., Sorrell J., Myers M., Woods S.C., Seeley R.J. The anorectic effect of CNTF does not require action in leptin-responsive neurons. *Endocrinology* 2012 Jun; 153(6): 2647–2654, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1024>.
63. Rezende L.F., Santos G.J., Santos-Silva J.C., Carneiro E.M., Boschero A.C. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) protects non-obese Swiss mice against type 2 diabetes by increasing beta cell mass and reducing insulin clearance. *Diabetologia* 2012 May; 55(5): 1495–1504, [10.1007/s00125-012-2493-5](http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2493-5).
64. Couvreur O., Aubourg A., Crépin D., Degrouard J., Gertler A., Taouis M., Vacher C.M. The anorexigenic cytokine ciliary neurotrophic factor stimulates POMC gene expression via receptors localized in the nucleus of arcuate neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012 Feb 15; 302(4): E458–E467, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00388.2011>.
65. Stengel A., Taché Y. Role of brain NUCB2/nesfatin-1 in the regulation of food intake. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6955–6959, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127125735>.
66. Li Z., Mulholland M., Zhang W. Regulation of gastric nesfatin-1/NUCB2. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6981–6985, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127143306>.
67. Nakata M., Yada T. Role of NUCB2/nesfatin-1 in glucose control: diverse functions in islets, adipocytes and brain. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6960–6965, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127130112>.
68. Mohan H., Unniappan S. Phylogenetic Aspects of Nucleobindin-2/Nesfatin-1. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6929–6934, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127124149>.
69. Wei J., Zhi X., Wang X.L., Zeng P., Zou T., Yang B., Wang J.L. In vivo characterization of the effects of ghrelin on the modulation of acute pain at the supraspinal level in mice. *Peptides* 2013 Mar 14; 43: 76–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.03.004>.
70. Stengel A., Taché Y. Interaction between gastric and upper small intestinal hormones in the regulation of hunger and satiety: ghrelin and cholecystokinin take the central stage. *Curr Protein Pept Sci* 2011 Jun; 12(4): 293–304, <http://dx.doi.org/10.2174/138920311795906673>.
71. Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemon H. The role of ghrelin in the organism. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011 Jan 3; 65: 1–7.
72. Schubert M.M., Sabapathy S., Leveritt M., Desbrow B. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med* 2014 Mar; 44(3): 387–403, <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-013-0120-3>.
73. Zac-Varghese S., De Silva A., Bloom S.R. Translational studies on PYY as a novel target in obesity. *Curr Opin Pharmacol* 2011 Dec; 11(6): 582–585, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2011.10.001>.
74. Züger D., Forster K., Lutz T.A., Riediger T. Amylin and GLP-1 target different populations of area postrema neurons

that are both modulated by nutrient stimuli. *Physiol Behav* 2013 Mar 15; 112–113: 61–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.02.006>.

75. Yabe D., Seino Y. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice. *Curr Opin Pharmacol* 2013 Dec; 13(6): 946–953, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.013>.

76. Daousi C., Pinkney J.H., Cleator J., Wilding J.P., Ranganath L.R. Acute peripheral administration of synthetic human GLP-1 (7-36 amide) decreases circulating IL-6 in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A potential role for GLP-1 in modulation of the diabetic pro-inflammatory state? *Regul Pept* 2013 Mar 13; 183: 54–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2013.03.004>.

77. Weyrich P., Albet S., Lammers R., Machicao F., Fritsche A., Stefan N., Häring H.U. Genetic variability of procolipase associates with altered insulin secretion in non-diabetic Caucasians. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Feb; 117(2): 83–87, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1078733>.

78. Jonaidi H., Rasooli R. Effect of central enterostatin on fat intake in neonatal chicks. *Neurosci Lett* 2013 Jan 15; 533: 60–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.11.021>.

79. Miller R., D'Agostino D., Erlanson-Albertsson C., Lowe M.E. Enterostatin deficiency increases serum cholesterol but does not influence growth and food intake in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 Oct; 297(4): E856–E865, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.91008.2008>.

80. Park M., Farrell J., Lemmon K., York D.A. Enterostatin alters protein trafficking to inhibit insulin secretion in Beta-TC6 cells. *Peptides* 2009 Oct; 30(10): 1866–1873, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2009.06.021>.

81. Park M., Oh H., York D.A. Enterostatin affects cyclic AMP and ERK signaling pathways to regulate Agouti-related protein (AgRP) expression. *Peptides* 2009 Feb; 30(2): 181–190, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.11.005>.

82. Takenaka Y., Shimano T., Mori T., Hou I.C., Ohinata K., Yoshikawa M. Enterostatin reduces serum cholesterol levels by way of a CCK(1) receptor-dependent mechanism. *Peptides* 2008 Dec; 29(12): 2175–2178, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.08.021>.

83. Deng X., Morris J., Chaton C., Schröder G.F., Davidson W.S., Thompson T.B. Small-angle X-ray scattering of apolipoprotein A-IV reveals the importance of its termini for structural stability. *J Biol Chem* 2013 Feb 15; 288(7): 4854–4866, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.436709>.

84. Shen L., Pearson K.J., Xiong Y., Lo C.M., Tso P., Woods S.C., Davidson W.S., Liu M. Characterization of apolipoprotein A-IV in brain areas involved in energy homeostasis. *Physiol Behav* 2008 Sep 3; 95(1–2): 161–167, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.05.022>.

85. Erlanson-Albertsson C. Fat-rich food palatability and appetite regulation. In: Montmayeur J.P., le Coutre J. (editors). *Fat detection: taste, texture, and post ingestive effects*. Chapter 14. *Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2010.

86. Kohan A.B., Wang F., Li X., Bradshaw S., Yang Q., Caldwell J.L., Bullock T.M., Tso P. Apolipoprotein A-IV regulates chylomicron metabolism-mechanism and function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 Mar 15; 302(6): G628–G636, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00225.2011>.

87. Kohan A.B., Wang F., Li X., Vandersall A.E., Huesman S., Xu M., Yang Q., Lou D., Tso P. Is apolipoprotein A-IV rate limiting in the intestinal transport and absorption of triglyceride? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013

Jun 15; 304(12): G1128–G135, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00409.2012>.

88. Shen L., Tso P., Woods S.C., Sakai R.R., Davidson W.S., Liu M. Hypothalamic apolipoprotein A-IV is regulated by leptin. *Endocrinology* 2007 Jun; 148(6): 2681–2689, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-1596>.

89. Zhang S., Hyrc K., Wang S., Wice B.M. Xenin-25 increases cytosolic free calcium levels and acetylcholine release from a subset of myenteric neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 Dec 15; 303(12): G1347–G1355, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00116.2012>.

90. Martin C.M., Gault V.A., McClean S., Flatt P.R., Irwin N. Degradation, insulin secretion, glucose-lowering and GLP additive actions of a palmitate-derivatised analogue of xenin-25. *Biochem Pharmacol* 2012 Aug 1; 84(3): 312–319, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.04.015>.

91. van de Sande-Lee S., Cardoso A.R., Garlipp C.R., Chaim E.A., Pareja J.C., Geloneze B., Velloso L.A. Cerebrospinal fluid xenin levels during body mass reduction: no evidence for obesity-associated defective transport across the blood-brain barrier. *Int J Obes (Lond)* 2013 Mar; 37(3): 416–441, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2012.70>.

92. Mrózek B., Tomasik P.J., Wędrychowicz A., Wójcik M., Skoczeń S., Fyderek K., Starzyk J., Sztefko K. Plasma xenin concentrations in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2012; 18(1): 5–8.

93. Yamaguchi H., Jelokhani-Niaraki M., Kodama H. Second transmembrane domain of human uncoupling protein 2 is essential for its anion channel formation. *FEBS Lett* 2004 Nov 5; 577(1–2): 299–304, <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2004.09.070>.

94. Nicholls D.G., Bernson V.S., Heaton G.M. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Suppl* 1978; 32: 89–93.

95. Chechi K., Blanchard P.G., Mathieu P., Deshaies Y., Richard D. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013 Sep 1; 167(5): 2264–2270, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.008>.

96. Casteilla L., Pénicaud L., Cousin B., Calise D. Choosing an adipose tissue depot for sampling factors in selection and depot specificity. *Methods Mol Biol* 2008; 456: 23–38, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-245-8_2.

97. Harper M.E., Gerrits M.F. Mitochondrial uncoupling proteins as potential targets for pharmacological agents. *Curr Opin Pharmacol* 2004 Dec; 4(6): 603–607, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2004.06.006>.

98. Sullivan P.G., Springer J.E., Hall E.D., Scheff S.W. Mitochondrial uncoupling as a therapeutic target following neuronal injury. *J Bioenerg Biomembr* 2004 Aug; 36(4): 353–356.

99. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012 Jan 11; 481(7382): 463–468, <http://dx.doi.org/10.1038/nature10777>.

100. Zhang Y., Li R., Meng Y., Li S., Donelan W., Zhao Y., Qi L., Zhang M., Wang X., Cui T., Yang L.J., Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-

activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014 Feb; 63(2): 514–525, <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1106>.

101. Fang F., Zhu P. New hope of gene therapy results from improvements of lentiviral vectors-review. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2013 Oct; 21(5): 1336–1339, <http://dx.doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2013.05.050>.

102. Kubik T., Bogunia-Kubik K., Sugisaka M. Nanotechnology on duty in medical applications. *Curr Pharm Biotechnol* 2005 Feb; 6(1): 17–33, <http://dx.doi.org/10.2174/1389201053167248>.

103. Cooney C.L. Are we prepared for animal cell technology in the 21st century? *Cytotechnology* 1995 Jan; 18(1–2): 3–8, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00744313>.

References

1. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger principles of biochemistry. *Chapter 23*. 2004.

2. Iuriatin A.A. Effective methods of losing weight in obesity. World experience. *Med Tr Prom Ekol* 2013; (5): 46–49.

3. Panova E.I., Martyshina O.V., Danilov V.A. Obesity associated pathology: frequency, character and some mechanisms of formation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2013; 5(2): 108–113.

4. Korner J., Aronne L.J. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 565–570, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200317953>.

5. Friedman J.M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60(10 Pt 2): S1–S14.

6. Pankov Yu.A. Leptin and its mediators in fat metabolism regulation. *Ozhirenie i metabolizm* 2010; 2: 3–9.

7. Flier J.S. Hormone resistance in diabetes and obesity: insulin, leptin, and FGF21. *Journal ListYale J Biol Medv* 2012; 85(3): 405–414.

8. Solntseva A.V. Endocrine effects of adipose tissue. *Meditsinskie novosti* 2009; 3: 7–11.

9. Pankov Yu.A. A new hormone adiponectin and its role in diabetes mellitus pathogenesis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2006, 9–10: 99–104.

10. Tan B.K., Chen J., Adva R., Ramanjaneya M., Patel V., Randeve H.S. Metformin increases the novel adipokine adipolin/CTRP12: role of the AMPK pathway. *J Endocrinol* 2013 Oct 4; 219(2): 101–108, <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-13-0277>.

11. Enomoto T., Ohashi K., Shibata R., Higuchi A., Maruyama S., Izumiya Y., Walsh K., Murohara T., Ouchi N. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 34552–34558, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.277319>.

12. Enomoto T., Shibata R., Ohashi K., Kambara T., Kataoka Y., Uemura Y., Yuasa D., Murohara T., Ouchi N. Regulation of adipolin/CTRP12 cleavage by obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 Nov 9; 428(1): 155–159, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.031>.

13. Shvarts V.Ya. Inflammation as a pathogenesis factor of insulin resistance and type 2 diabetes. *Terapevticheskij arhiv* 2009; 10: 74–80.

14. Shvarts V.Ya. Resistin hormone is a possible culprit of diabetes development in obesity. *Problemy endokrinologii* 2009; 1: 38–44.

15. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity

and inflammation to cancer: potential clinical perspectives. *Biomark Med* 2014 Jan; 8(1): 107–118, <http://dx.doi.org/10.2217/bmm.13.99>.

16. Kosygina A.V. Gormony zhirovoy tkani — adiponektin i visfatin — pri ozhireanii u detey. Avtoref dis. ... kand. med. nauk [Hormones of adipose tissue — adiponectin and visfatin — in obesity in children. Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Moscow; 2011.

17. Berndt J., Kloting N., Kralisch S., Kovacs P., Fasshauer M., Schön M.R., Stumvoll M., Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54(10): 2911–2916, <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2911>.

18. Chen M., Chung F.M., Chang D.M., Tsai J.C., Huang H.F., Shin S.J., Lee Y.J. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 295–299, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1475>.

19. Dogru T., Sonmez A., Tasci I., Bozoglu E., Yilmaz M.I., Genc H., Erdem G., Gok M., Bingol N., Kilic S., Ozgurtas T., Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 24–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.031>.

20. Deng Y., Wang H., Lu Y., Liu S., Zhang Q., Huang J., Zhu R., Yang J., Zhang R., Zhang D., Shen W., Ning G., Yang Y. Identification of chemerin as a novel FXR target gene down-regulated in the progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinology* 2013 May; 54(5): 1794–1801, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-2126>.

21. Lee M.K., Chu S.H., Lee D.C., An K.Y., Park J.H., Kim D.I., Kim J., Hong S., Im J.A., Lee J.W., Jeon J.Y. The association between chemerin and homeostasis assessment of insulin resistance at baseline and after weight reduction via lifestyle modifications in young obese adults. *Clin Chim Acta* 2013 Jun 5; 421: 109–115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.017>.

22. Roman A.A., Parlee S.D., Sinal C.J. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine* 2012 Oct; 42(2): 243–251, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-012-9698-8>.

23. Chu S.H., Lee M.K., Ahn K.Y., Im J.A., Park M.S., Lee D.C., Jeon J.Y., Lee J.W. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS One* 2012; 7(4): e34710, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034710>.

24. Sledzinski T., Korczynska J., Hallmann A., Kaska L., Proczko-Markuszevska M., Stefaniak T., Sledzinski M., Swierczynski J. The increase of serum chemerin concentration is mainly associated with the increase of body mass index in obese, non-diabetic subjects. *J Endocrinol Invest* 2013 Jun; 36(6): 428–434, <http://dx.doi.org/10.3275/8770>.

25. Sunter D., Hewson A.K., Dickson S.L. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003 Dec; 353(1): 1–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00351-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00351-3).

26. Knauf C., Drougard A., Fournel A., Duparc T., Valet P. Hypothalamic actions of apelin on energy metabolism: new insight on glucose homeostasis and metabolic disorders. *Horm Metab Res* 2013 Dec; 45(13): 928–934, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1351321>.

27. Lv S.Y., Yang Y.J., Qin Y.J., Mo J.R., Wang N.B., Wang Y.J., Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via

the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012 Jan; 33(1): 132–138, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2011.11.011>.

28. Zhuang L.N., Hu W.X., Xin S.M., Zhao J., Pei G. Beta-arrestin-1 protein represses adipogenesis and inflammatory responses through its interaction with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma). *J Biol Chem* 2011 Aug 12; 286(32): 28403–28413, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.256099>.

29. Wang P., Jiang Y., Wang Y., Shyy J.Y., DeFea K.A. Beta-arrestin inhibits CAMKKbeta-dependent AMPK activation downstream of protease-activated-receptor-2. *BMC Biochem* 2010 Sep 21; 11: 36, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2091-11-36>.

30. Zhuang L.N., Hu W.X., Zhang M.L., Xin S.M., Jia W.P., Zhao J., Pei G. Beta-arrestin-1 protein represses diet-induced obesity. *J Biol Chem* 2011 Aug 12; 286(32): 28396–28402, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.223206>.

31. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., Jobst E.E., Tonelli-Lemos L., Billes S.K., Glavas M.M., Grayson B.E., Perello M., Nilni E.A., Grove K.L., Cowley M.A. Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metab* 2007; 5(3): 181–194, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2007.02.004>.

32. Bäckberg M., Madjid N., Ogren S.O., Meister B. Down-regulated expression of agouti-related protein (AGRP) mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus of hyperphagic and obese tub/tub mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 125(1–2): 129–139, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.03.012>.

33. Śliwińska-Mossoń M., Borowiecka K., Milnerowicz H. Neuropeptides Y, YY, PP and their clinical significance. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013 Jul 18; 67: 631–636.

34. Mittapalli G.K., Roberts E. Ligands of the neuropeptide Y Y2 receptor. *Bioorg Med Chem Lett* 2013 Jan 15; 24(2): 430–441, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.061>.

35. Keen-Rhinehart E., Ondek K., Schneider J.E. Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior. *Front Neurosci* 2013 Nov 15; 7: 213, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2013.00213>.

36. Sellayah D., Sikder D. Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. *Endocrinology* 2013 Nov; 154(11): 3990–3999, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1488>.

37. Xu T.R., Yang Y., Ward R., Gao L., Liu Y. Orexin receptors: multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders. *Cell Signal* 2013 Dec; 25(12): 2413–2423, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.025>.

38. Butterick T.A., Nixon J.P., Billington C.J., Kotz C.M. Orexin A decreases lipid peroxidation and apoptosis in a novel hypothalamic cell model. *Neurosci Lett* 2012 Aug 22; 524(1): 30–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.07.002>.

39. Nylec M., Olszanecka-Glinianowicz M. A little-known new components of the appetite control. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2010 Jun 11; 64: 291–295.

40. Royalty J.E., Konradsen G., Eskerod O., Wulff B.S., Hansen B.S. Investigation of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of a long-acting α -MSH analogue in healthy overweight and obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2014 Apr; 54(4): 394–404, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.211>.

41. Asai M., Ramachandrapa S., Joachim M., Shen Y., Zhang R., Nuthalapati N., Ramanathan V., Strohlic D.E., Ferket P., Linhart K., Ho C., Novoselova T.V., Garg S., Ridderstrele M., Marcus C., Hirschhorn J.N., Keogh J.M.,

O'Rahilly S., Chan L.F., Clark A.J., Farooqi I.S., Majzoub J.A. Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity. *Science* 2013 Jul 19; 341(6143): 275–278, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1233000>.

42. Eerola K., Nordlund W., Virtanen S., Dickens A.M., Mattila M., Ruohonen S.T., Chua S.C.Jr., Wardlaw S.L., Savontaus M., Savontaus E. Lentivirus mediated α -melanocyte stimulating hormone overexpression in the hypothalamus decreases diet induced obesity in mice. *J Neuroendocrinol* 2013 Dec; 25(12): 1298–1307, <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12109>.

43. Fang P., Yu M., Shi M., Zhang Z., Sui Y., Guo L., Bo P. Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *Gen Comp Endocrinol* 2012 Oct 1; 179(1): 115–120, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.07.029>.

44. Poritsanos N.J., Mizuno T.M., Lautatzis M.E., Vrontakis M. Chronic increase of circulating galanin levels induces obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009 Dec; 33(12): 1381–1389, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.187>.

45. Davidson S., Lear M., Shanley L., Hing B., Baizan-Edge A., Herwig A., Quinn J.P., Breen G., McGuffin P., Starkey A., Barrett P., MacKenzie A. Differential activity by polymorphic variants of a remote enhancer that supports galanin expression in the hypothalamus and amygdala: implications for obesity, depression and alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2011 Oct; 36(11): 2211–2221, <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.93>.

46. Malmföf K., Fledelius C., Johansen T., Theodorsson E. The anorectic response to growth hormone in obese rats is associated with an increased rate of lipid oxidation and decreased hypothalamic galanin. *Physiol Behav* 2011 Mar 28; 102(5): 459–465, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.012>.

47. Joibari M.M., Khazali H. Effect of stress on fasting-induced ghrelin, orexin and galanin secretion in male rats fed different levels of their energy requirement. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Jan; 21(1): 130–134, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20252>.

48. Leibowitz S.F. Overconsumption of dietary fat and alcohol: mechanisms involving lipids and hypothalamic peptides. *Physiol Behav* 2007 Aug 15; 91(5): 513–521, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.03.018>.

49. Sauriyal D.S., Jaggi A.S., Singh N. Extending pharmacological spectrum of opioids beyond analgesia: multifunctional aspects in different pathophysiological states. *Neuropeptides* 2011 Jun; 45(3): 175–188, <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2010.12.004>.

50. Barnes M.J., Jen K.L., Dunbar J.C. The effect of CNS opioid on autonomic nervous and cardiovascular responses in diet-induced obese rats. *Peptides* 2004 Jan; 25(1): 71–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2003.11.009>.

51. Jarosz P.A., Metzger B.L. The effect of opioid antagonism on food intake behavior and body weight in a biobehavioral model of obese binge eating. *Biol Res Nurs* 2002 Apr; 3(4): 198–209, <http://dx.doi.org/10.1177/10900402003004005>.

52. Bray G.A., York D.A. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 95–117; discussion 117–118.

53. Witkin J.M., Statnick M.A., Rorick-Kehn L.M., Pintar J.E., Ansonoff M., Chen Y., Tucker R.C., Ciccocioppo R. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress,

- anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther* 2014 Mar; 141(3): 283–299, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011>.
54. Matsushita H., Ishihara A., Mashiko S., Tanaka T., Kanno T., Iwaasa H., Ohta H., Kanatani A. Chronic intracerebroventricular infusion of nociceptin/orphanin FQ produces body weight gain by affecting both feeding and energy metabolism in mice. *Endocrinology* 2009 Jun; 150(6): 2668–2673, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-1515>.
55. Bomberg E.M., Grace M.K., Levine A.S., Olszewski P.K. Functional interaction between nociceptin/orphanin FQ and alpha-melanocyte-stimulating hormone in the regulation of feeding. *Peptides* 2006 Jul; 27(7): 1827–1834, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2006.02.007>.
56. Przydzial M.J., Heisler L.K. Nociceptin/orphanin FQ peptide receptor as a therapeutic target for obesity. *Mini Rev Med Chem* 2008 Jul; 8(8): 796–811, <http://dx.doi.org/10.2174/138955708784912139>.
57. Mao P., Meshul C.K., Thuillier P., Goldberg N.R., Reddy P.H. CART peptide is a potential endogenous antioxidant and preferentially localized in mitochondria. *PLoS One* 2012; 7(1): e29343, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029343>.
58. Banke E., Riva M., Shcherbina L., Wierup N., Degerman E. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript is expressed in adipocytes and regulate lipid- and glucose homeostasis. *Regul Pept* 2013 Mar 10; 182: 35–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2012.12.011>.
59. Yanik T., Dominguez G., Kuhar M.J., Del Giudice E.M., Loh Y.P. The Leu34Phe ProCART mutation leads to cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) deficiency: a possible cause for obesity in humans. *Endocrinology* 2006 Jan; 147(1): 39–43, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-0812>.
60. Abraham H., Covasa M., Hajnal A. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunoreactivity in the brain of the CCK-1 receptor deficient obese OLETF rat. *Exp Brain Res* 2009 Jul; 96(4): 545–556.
61. Vernerey J., Macchi M., Magalon K., Cayre M., Durbec P. Ciliary neurotrophic factor controls progenitor migration during remyelination in the adult rodent brain. *The Journal of Neuroscience* 2013 Feb 1; 33(7): 3240–3250, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2579-12.2013>.
62. Stefater M.A., MacLennan A.J., Lee N., Patterson C.M., Haller A., Sorrell J., Myers M., Woods S.C., Seeley R.J. The anorectic effect of CNTF does not require action in leptin-responsive neurons. *Endocrinology* 2012 Jun; 153(6): 2647–2654, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1024>.
63. Rezende L.F., Santos G.J., Santos-Silva J.C., Carneiro E.M., Boschero A.C. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) protects non-obese Swiss mice against type 2 diabetes by increasing beta cell mass and reducing insulin clearance. *Diabetologia* 2012 May; 55(5): 1495–1504, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2493-5>.
64. Couvreur O., Aubourg A., Crépin D., Degrouard J., Gertler A., Taouis M., Vacher C.M. The anorexigenic cytokine ciliary neurotrophic factor stimulates POMC gene expression via receptors localized in the nucleus of arcuate neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012 Feb 15; 302(4): E458–E467, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00388.2011>.
65. Stengel A., Taché Y. Role of brain NUBC2/nesfatin-1 in the regulation of food intake. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6955–6959, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127125735>.
66. Li Z., Mulholland M., Zhang W. Regulation of gastric nesfatin-1/NUCB2. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6981–6985, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127143306>.
67. Nakata M., Yada T. Role of NUBC2/nesfatin-1 in glucose control: diverse functions in islets, adipocytes and brain. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6960–6965, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127130112>.
68. Mohan H., Unniappan S. Phylogenetic Aspects of Nucleobindin-2/Nesfatin-1. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6929–6934, <http://dx.doi.org/10.2174/138161281939131127124149>.
69. Wei J., Zhi X., Wang X.L., Zeng P., Zou T., Yang B., Wang J.L. In vivo characterization of the effects of ghrelin on the modulation of acute pain at the supraspinal level in mice. *Peptides* 2013 Mar 14; 43: 76–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.03.004>.
70. Stengel A., Taché Y. Interaction between gastric and upper small intestinal hormones in the regulation of hunger and satiety: ghrelin and cholecystokinin take the central stage. *Curr Protein Pept Sci* 2011 Jun; 12(4): 293–304, <http://dx.doi.org/10.2174/138920311795906673>.
71. Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemona H. The role of ghrelin in the organism. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011 Jan 3; 65: 1–7.
72. Schubert M.M., Sabapathy S., Leveritt M., Desbrow B. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med* 2014 Mar; 44(3): 387–403, <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-013-0120-3>.
73. Zac-Varghese S., De Silva A., Bloom S.R. Translational studies on PYY as a novel target in obesity. *Curr Opin Pharmacol* 2011 Dec; 11(6): 582–585, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2011.10.001>.
74. Züger D., Forster K., Lutz T.A., Riediger T. Amylin and GLP-1 target different populations of area postrema neurons that are both modulated by nutrient stimuli. *Physiol Behav* 2013 Mar 15; 112–113: 61–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.02.006>.
75. Yabe D., Seino Y. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice. *Curr Opin Pharmacol* 2013 Dec; 13(6): 946–953, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.013>.
76. Daousi C., Pinkney J.H., Cleator J., Wilding J.P., Ranganath L.R. Acute peripheral administration of synthetic human GLP-1 (7-36 amide) decreases circulating IL-6 in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A potential role for GLP-1 in modulation of the diabetic pro-inflammatory state? *Regul Pept* 2013 Mar 13; 183: 54–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2013.03.004>.
77. Weyrich P., Albet S., Lammers R., Machicao F., Fritsche A., Stefan N., Häring H.U. Genetic variability of procolipase associates with altered insulin secretion in non-diabetic Caucasians. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Feb; 117(2): 83–87, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1078733>.
78. Jonaidi H., Rasooli R. Effect of central enterostatin on fat intake in neonatal chicks. *Neurosci Lett* 2013 Jan 15; 533: 60–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.11.021>.
79. Miller R., D'Agostino D., Erlanson-Albertsson C., Lowe M.E. Enterostatin deficiency increases serum cholesterol but does not influence growth and food intake in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 Oct; 297(4): E856–E865, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.91008.2008>.
80. Park M., Farrell J., Lemmon K., York D.A. Enterostatin alters protein trafficking to inhibit insulin secretion in Beta-TC6 cells. *Peptides* 2009 Oct; 30(10): 1866–1873, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2009.06.021>.

81. Park M., Oh H., York D.A. Enterostatin affects cyclic AMP and ERK signaling pathways to regulate Agouti-related protein (AgRP) expression. *Peptides* 2009 Feb; 30(2): 181–190, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.11.005>.
82. Takenaka Y., Shimano T., Mori T., Hou I.C., Ohinata K., Yoshikawa M. Enterostatin reduces serum cholesterol levels by way of a CCK(1) receptor-dependent mechanism. *Peptides* 2008 Dec; 29(12): 2175–2178, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.08.021>.
83. Deng X., Morris J., Chaton C., Schröder G.F., Davidson W.S., Thompson T.B. Small-angle X-ray scattering of apolipoprotein A-IV reveals the importance of its termini for structural stability. *J Biol Chem* 2013 Feb 15; 288(7): 4854–4866, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.436709>.
84. Shen L., Pearson K.J., Xiong Y., Lo C.M., Tso P., Woods S.C., Davidson W.S., Liu M. Characterization of apolipoprotein A-IV in brain areas involved in energy homeostasis. *Physiol Behav* 2008 Sep 3; 95(1–2): 161–167, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.05.022>.
85. Erlanson-Albertsson C. Fat-rich food palatability and appetite regulation. In: Montmayeur J.P., le Coutre J. (editors). *Fat detection: taste, texture, and post ingestive effects. Chapter 14. Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2010.
86. Kohan A.B., Wang F., Li X., Bradshaw S., Yang Q., Caldwell J.L., Bullock T.M., Tso P. Apolipoprotein A-IV regulates chylomicron metabolism-mechanism and function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 Mar 15; 302(6): G628–G636, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00225.2011>.
87. Kohan A.B., Wang F., Li X., Vandersall A.E., Huesman S., Xu M., Yang Q., Lou D., Tso P. Is apolipoprotein A-IV rate limiting in the intestinal transport and absorption of triglyceride? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013 Jun 15; 304(12): G1128–G1135, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00409.2012>.
88. Shen L., Tso P., Woods S.C., Sakai R.R., Davidson W.S., Liu M. Hypothalamic apolipoprotein A-IV is regulated by leptin. *Endocrinology* 2007 Jun; 148(6): 2681–2689, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-1596>.
89. Zhang S., Hyrc K., Wang S., Wice B.M. Xenin-25 increases cytosolic free calcium levels and acetylcholine release from a subset of myenteric neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 Dec 15; 303(12): G1347–G1355, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00116.2012>.
90. Martin C.M., Gault V.A., McClean S., Flatt P.R., Irwin N. Degradation, insulin secretion, glucose-lowering and GIP additive actions of a palmitate-derivatised analogue of xenin-25. *Biochem Pharmacol* 2012 Aug 1; 84(3): 312–319, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.04.015>.
91. van de Sande-Lee S., Cardoso A.R., Garlipp C.R., Chaim E.A., Pareja J.C., Geloneze B., Velloso L.A. Cerebrospinal fluid xenin levels during body mass reduction: no evidence for obesity-associated defective transport across the blood-brain barrier. *Int J Obes (Lond)* 2013 Mar; 37(3): 416–441, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2012.70>.
92. Mrózek B., Tomasik P.J., Wędrychowicz A., Wójcik M., Skoczeń S., Fyderek K., Starzyk J., Sztefko K. Plasma xenin concentrations in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2012; 18(1): 5–8.
93. Yamaguchi H., Jelokhani-Niaraki M., Kodama H. Second transmembrane domain of human uncoupling protein 2 is essential for its anion channel formation. *FEBS Lett* 2004 Nov 5; 577(1–2): 299–304, <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2004.09.070>.
94. Nicholls D.G., Bernson V.S., Heaton G.M. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Suppl* 1978; 32: 89–93.
95. Chechi K., Blanchard P.G., Mathieu P., Deshaies Y., Richard D. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013 Sep 1; 167(5): 2264–2270, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.008>.
96. Casteilla L., Pénicaud L., Cousin B., Calise D. Choosing an adipose tissue depot for sampling factors in selection and depot specificity. *Methods Mol Biol* 2008; 456: 23–38, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-245-8_2.
97. Harper M.E., Gerrits M.F. Mitochondrial uncoupling proteins as potential targets for pharmacological agents. *Curr Opin Pharmacol* 2004 Dec; 4(6): 603–607, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2004.06.006>.
98. Sullivan P.G., Springer J.E., Hall E.D., Scheff S.W. Mitochondrial uncoupling as a therapeutic target following neuronal injury. *J Bioenerg Biomembr* 2004 Aug; 36(4): 353–356.
99. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M. A PGC1 α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012 Jan 11; 481(7382): 463–468, <http://dx.doi.org/10.1038/nature10777>.
100. Zhang Y., Li R., Meng Y., Li S., Donelan W., Zhao Y., Qi L., Zhang M., Wang X., Cui T., Yang L.J., Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014 Feb; 63(2): 514–525, <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1106>.
101. Fang F., Zhu P. New hope of gene therapy results from improvements of lentiviral vectors-review. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2013 Oct; 21(5): 1336–1339, <http://dx.doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2013.05.050>.
102. Kubik T., Bogunia-Kubik K., Sugisaka M. Nanotechnology on duty in medical applications. *Curr Pharm Biotechnol* 2005 Feb; 6(1): 17–33, <http://dx.doi.org/10.2174/1389201053167248>.
103. Cooney C.L. Are we prepared for animal cell technology in the 21st century? *Cytotechnology* 1995 Jan; 18(1–2): 3–8, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00744313>.