

Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена

Т.И. Романцова, Г. Е. Волкова

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Известное высказывание «Я есть то, что я ем» приобретает все более весомое значение в экономически развитых странах, население которых в избытке обеспечено продуктами питания и ведет преимущественно малоподвижный образ жизни. Превышение потребления энергии над энергозатратами закономерно приводит к ожирению, сопровождающемуся повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. В связи с этим механизмы, контролирующие аппетит и массу тела, находятся под пристальным вниманием исследователей.

Энергообмен, и в конечном итоге, масса тела, регулируется множеством центральных и периферических медиаторов. В данной статье мы хотели бы осветить закономерности взаимодействия преимущественно двух из них — гормонов белковой природы лептина и грелина, оказывающих как антагонистические, так и синергические эффекты на центры голода и насыщения.

Гипоталамус как центр регуляции аппетита

Первые представления о роли гипоталамуса как важнейшего координатора энергетического обмена были сформулированы после проведения ряда экспериментальных работ в начале 40-х годов XX века. Электролитическое разрушение латеральной гипоталамической области у грызунов сопровождалось анорексией и снижением массы тела, в то время как повреждение вентромедиальных ядер гипоталамуса характеризовалось ожирением [31]. На основании этих наблюдений была сформулирована концепция, согласно которой латеральная гипоталамическая область и вентромедиальные ядра гипоталамуса являются, соответственно, центрами голода и насыщения. Несмотря на то, что в целом для своего времени подобные экспериментальные исследования носили, безусловно, прогрессивный характер, вследствие массивных разрушений клеток головного мозга при проведении подобного рода опытов в течение достаточно длительного периода оставалась неуточненной роль отдельных скоплений нейронов как внутри указанных регионов гипоталамуса, так и в ближайших гипоталамических зонах. Широкомасштабные фундаментальные исследования, направленные на

уточнение функциональных особенностей различных гипоталамических ядер, возобновились после открытия в 1982 году одного из медиаторов энергообмена нейропептида Y [14].

Ядра гипоталамуса содержат включения нейронов, наделенных строго определенными функциями. Наличие нейрональных взаимосвязей между отдельными ядрами, а также проекций нервных волокон в другие регионы мозга позволяет гипоталамусу интегрировать информацию, исходящую из мозговых структур, периферического кровотока и желудочно-кишечного тракта, обеспечивать баланс между потреблением энергии и ее расходом.

Дугообразные (аркуатные) ядра, которым принадлежит приоритетная роль в интеграции сигналов регулирующих аппетит, располагаются в области основания гипоталамуса, охватывая дно и нижние отделы стенок третьего желудочка. Привилегированность локализации определяется соседством с полупроницаемыми капиллярами срединного возвышения, что создает идеальные условия для восприятия и преобразования гормональных сигналов. Тела нейронов дугообразных ядер экспрессируют рецепторы ко многим гормонам и нейромедиаторам, участвующим в регуляции аппетита [52].

Дугообразные ядра содержат два дискретных пула нейронов. Один пул нейронов продуцирует нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ), другой пул клеток — проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ) [69]. Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка.

Нейропептид Y, в состав которого входит 36 аминокислот, является одним из наиболее мощных орексигенных факторов. Центральное (внутрижелудочковое) введение НПУ вызывает у грызунов резкое возрастание аппетита, постоянное введение в паравентрикулярные ядра приводит к хронической гиперфагии и прибавке в весе. Инъекции антисыворотки подавляют аппетит в темное время суток (в этот период обычно животные питаются чаще, чем в светлый промежуток дня). Рецепторы НПУ Y1-Y6 принадлежат к группе связанных с G-бел-

ком рецепторов, имеющих 7 трансмембранных фрагментов. Орехисинерный эффект осуществляется при связывании нейропептида Y с экспрессированными в гипоталамусе рецепторами Y1, Y2, Y4 и Y5 [35]. При нокаутировании гена НПУ у мышей сохраняется нормальная масса тела, что, по-видимому, обусловлено наличием компенсаторных орехисинерных механизмов, реализующихся, например, посредством агути-подобного белка.

В отличие от выраженного, но сравнительно непродолжительного действия нейропептида Y, центральное введение агути-подобного белка приводит к гиперфагии, сохраняющейся в течение недели [52]. При полиморфизме гена АПБ у человека отмечается дефицит массы тела и уменьшение количества жировой ткани [44]. Агути-подобный белок повышает аппетит при связывании с рецепторами меланокортина МК3 и МК4, ингибируя таким образом анорексигенные влияния α -меланоцитостимулирующего гормона (α -МСГ).

Меланокортины (МК), в том числе аденокортикотропный гормон и α -МСГ, образуются путем посттрансляционного расщепления белка-предшественника проопиомеланокортина. Уровень экспрессии ПОМК отражает энергетический статус организма. Содержание мРНК проопиомеланокортина резко снижено у голодающих животных, концентрация белка повышается спустя 6 часов после возобновления питания. У человека мутации гена проопиомеланокортина либо нарушения процессинга производных ПОМК-гена приводят к формированию фенотипа, характеризующегося ожирением, гипокортицизмом и рыжей окраской волос. К настоящему времени клонировано 5 подтипов рецепторов к меланокортинам. АКГГ опосредует свои эффекты на надпочечниковый стероидогенез путем связывания с рецепторами МК2. Лишь два подтипа — МК3 и МК4 — локализуются непосредственно в головном мозге; соединяясь с этими рецепторами, α -меланоцитостимулирующий гормон реализует анорексигенное действие [69].

Кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, помимо аркуатных ядер, экспрессирован также в латеральной гипоталамической области, паравентрикулярных ядрах, вентромедиальных ядрах и других внегипоталамических отделах мозга. КАРТ-пептиды с фрагментом (1-102) и фрагментом (82-103) при внутрижелудочковом введении у крыс подавляют аппетит, а также устраняют гиперфагию, индуцированную нейропептидом Y; внутрижелудочковые инъекции антисыворотки к КАРТ сопровождаются повышением аппетита. Тем не менее, при центральном введении КАРТ с фрагментом (55-102) наблюдается стимуляция приема пищи. В целом же у человека КАРТ обладает преимущественно анаболическими эффектами. Так, по данным Del Giudice E.M. и соавт. (2001), при обследовании всех членов семьи, имеющих мутации КАРТ-гена, отмечалось ожирение и снижение энергетических затрат. Специфические рецепторы для кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта до настоящего времени не установлены.

Таким образом, нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, содержащие нейропептид Y и агути-подобный белок, стимулируют прием пищи, т.е. в конечном итоге оказывают анаболическое воздействие, в то время как

другой пул клеток, содержащих проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, подавляет процессы потребления пищи, т.е. обладает катоболическим эффектом [16, 34].

Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, так же участвующие в регуляции питания и расхода энергии (рис.1).

Роль лептина и грелина в регуляции энергетического обмена

Белок лептин с молекулярной массой 16 кДа был открыт в 1994 году как продукт об-гена, не функционирующего у подопытных мышей с ожирением. Гормон преимущественно секретируется адипоцитами белой жировой ткани, кроме того, источниками его синтеза являются плацента, эпителий грудных желез, скелетная мускулатура и слизистая желудка. Факторы, определяющие уровень экспрессии лептина, приведены в таблице.

Размер адипоцита является важной детерминантой синтеза лептина: крупные жировые клетки содержат гораздо большее количество гормона, чем мелкие адипоциты. Уровень лептина в крови коррелирует с запасами жировых депо. У грызунов концентрация гормона повышается спустя несколько часов после еды, у человека — через несколько дней после периода перекармливания, снижение показателей у животных и человека наблюдается в

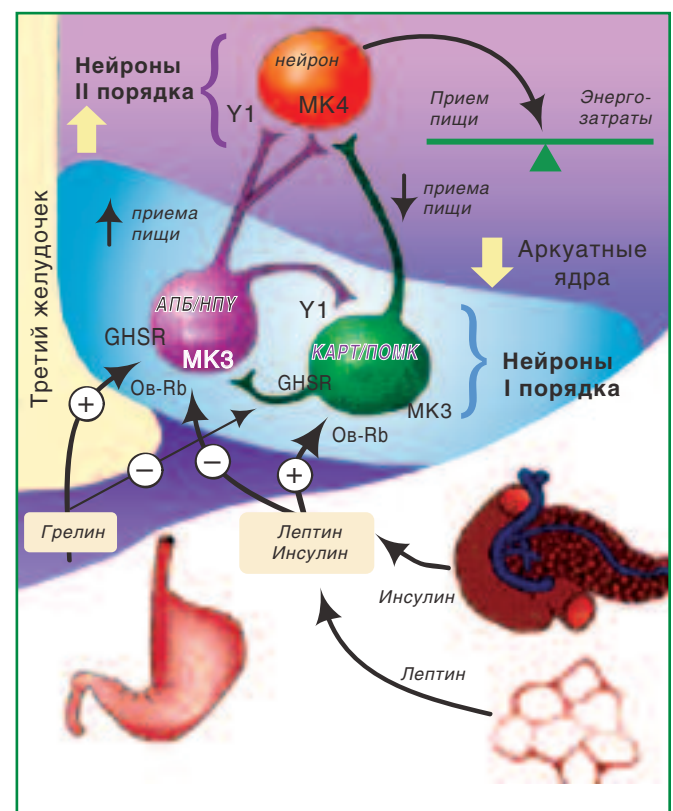


Рис. 1. Основные зоны гипоталамуса, задействованные в регуляции аппетита (по Barsh G.S., Schwartz M.W)

Ob-Rb — рецепторы лептина; Y1 — рецепторы нейропептида Y; GHSR — рецепторы грелина; МК3, МК4 — рецепторы α -меланоцитостимулирующего гормона.

течение нескольких часов после начала голодания [57]. Таким образом, лептин является как индикатором энергетических запасов, так и медиатором энергетического баланса. После однократного введения экзогенного лептина у экспериментальных животных через 8-10 часов урежается частота эпизодов приема пищи, при повторных инъекциях постепенно уменьшается содержание жира в организме и масса тела [35].

Лептин человека на 84% идентичен лептину мышей и на 83% — лептину крыс. При мутациях *ob*-гена как у грызунов, так и у человека развивается гиперфагия, рано дебютирующее ожирение и гипогонадизм. Тем не менее, в отличие от мышей, дефицит лептина у человека не сопровождается гиперинсулинемией, гипергликемией, гиперкортицизмом и гипотермией, что свидетельствует о существенных межвидовых различиях биологических эффектов гормона [6].

Рецептор лептина *Ob-R* принадлежит к первому классу суперсемейства цитокиновых рецепторов, включающему рецепторы к ряду интерлейкинов (ИЛ), фактору-ингибитору лейкемии (ФИЛ), колониестимулирующему фактору, гормону роста, инсулиноподобному фактору, пролактину и т.д. Путем альтернативного сплайсинга и посттрансляционного процессинга образуется несколько изоформ рецептора гормона: *Ob-Ra*, *Ob-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd*, *Ob-Rf*. Лишь изоформа *Ob-Rb* содержит длинный внутриклеточный домен, необходимый для осуществления анорексигенного эффекта лептина. Связывание внутриклеточного домена *Ob-Rb* с цитоплазматической тирозинкиназой JAK2 (janus-киназа-2) приводит к фосфорилированию белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции STAT (Signal transducer and activator of transcription). Семейство STAT включает 8 белков, среди которых STAT3 идентифицирован как трансдуктор сигнала лептина [60]. После фосфорилирования STAT3 транслируется в ядро клетки, где происходит активация экспрессии соответствующих генов.

Рецепторы *Ob-Rb* локализованы в дугообразных (аркуатных), паравентрикулярных, вентромедиальных,

дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также в латеральной гипоталамической зоне; именно эти области гипоталамуса в наибольшей мере ответственны за регуляцию пищевого поведения и энергетический баланс. Короткие изоформы рецепторов лептина экспрессируются в сосудистом сплетении, эндотелии сосудов мозга, а также в периферических органах и тканях — почках, печени, легких и гонадах, где, предположительно, осуществляют транспортную функцию [25].

Как и мутации *ob*-гена, мутации рецептора лептина (*db* мутации) у человека встречаются достаточно редко; помимо наблюдающихся гиперфагии, ожирения и гипогонадизма в таких случаях нарушается секреция тиреотропного и соматотропного гормонов [6].

В дугообразных ядрах гипоталамуса лептин ингибирует активность НПУ/АПБ — содержащих нейронов и стимулирует ПОМК/КАРТ — продуцирующие нейроны, что приводит к подавлению аппетита. Кроме того, влияние лептина на потребление пищи осуществляется благодаря изменению экспрессии таких орексигенных нейропептидов, как меланин-концентрирующий гормон и орексины. Потенциальными медиаторами эффектов лептина могут являться также кортиколиберин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1, уркортин, бомбезин, серотонин [27].

Современные технологии позволили определить механизм взаимосвязи между центральными и периферическими эффектами лептина, направленными на снижение массы тела. Как установлено, до 68-82% нейронов дугообразных ядер гипоталамуса имеют эфферентные связи вне головного мозга. Путь, связывающий лептин-зависимые нейроны с жировой тканью, идентифицирован с помощью вируса псевдобешенства, который используется как ретроградный индикатор, способный передвигаться от постсинаптических к пресинаптическим нервным окончаниям. Вирус реплицируется в каждом нейроне на протяжении всей цепи, интенсивность сигнала усиливается по мере продвижения вируса по нервному волокну. Специально для этих исследований вирус был модифицирован таким образом, чтобы флуоресцирующая метка отмечалась в нейронах, экспрессирующих рецептор к лептину *Ob-Rb*. Путь, установленный с использованием данной методики, начинается в гипоталамусе, следует через ядро одиночного пути в ствол головного мозга, затем в составе волокон симпатической нервной системы достигает жировой ткани [2].

Открытый в 1999 г. гормон грелин, («ghre-» — индоевропейский корень слова, обозначающий рост) поначалу был описан как мощный стимулятор секреции гормона роста (ГР) [33, 51, 59]. В последующем было установлено, что грелин оказывает целый ряд кардинальных эффектов на гомеостаз: 1) усиление чувства голода и стимулирование потребления пищи; 2) координация моторики желудка и двенадцатиперстной кишки; 3) подавление активности репродуктивной системы 4) регуляция циклов сон-бодрствование и поведенческих реак-

Таблица

Регуляция экспрессии лептина (по Ashima R.S., Flier J.S., 2000)

Органы, ткани	Увеличение	Снижение
† жировая ткань	Прием пищи	Голодание
	Ожирение (кроме случаев мутации <i>ob</i> -гена)	Тестостерон
	Инсулин	β-адренергические агонисты
	Глюкокортикоиды	Тиазолидиндионы (in vitro)
	Острая инфекция	Тиреоидные гормоны
	Цитокины (α-ФНО, ИЛ-1, ФИЛ)	Холодовое воздействие
Целлента	Инсулин	Курение
	Глюкокортикоиды	Низкий вес новорожденного
	Гипоксия	
‘ клетчатая мускулатура	Глюкозамин	
	Глюкоза	
	Липиды	
† желудок		Прием пищи
		Холецистокинин

ций; 5) моделирование эндокринной и экзокринной функции поджелудочной железы; 6) кардиопротективное действие; 7) антипролиферативное действие в неопластических клетках; 8) участие в реакциях иммунитета; 9) стимуляция секреции пролактина, АКТГ, антидиуретического гормона (рис. 2) [42]. В настоящее время общепризнанна важнейшая роль грелина как индикатора дефицита энергии.

Грелин — гормон белковой природы, состоящий из 28 аминокислот, синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка [38]. Ген, кодирующий грелин, располагается на хромосоме 3p26-p25 [67]. По данным Lee H.M. и соавт. (2002), в желудке плода крыс грелин обнаруживается в крайне низких концентрациях, с возрастом уровень гормона повышается.

Содержание грелина в центральной нервной системе (ЦНС) минимально, иммуногистохимическим методом обнаруживается небольшое число грелин-продуцирующих нейронов в дугообразном ядре гипоталамуса [32]. В небольших концентрациях гормон также вырабатывается в гипоталамусе, гипофизе, легких, кишечнике, поджелудочной железе, яичках, плаценте, почках [4, 30, 38, 47, 68]. После гастрэктомии концентрация гормона в крови снижается на 80% [20].

Грелин обладает уникальной посттрансляционной модификацией — гидроксильная группа серина в третьем положении этерифицирована октановой кислотой, которая, по всей видимости, и определяет биологические свойства грелина [33, 59]. В крови и желудке присутствуют две формы грелина: активная, — связанная с октановой кислотой, и неактивная дезацилированная форма [32, 33, 59]. Дезацилированный грелин, присутствующий в сыворотке в значительно больших количествах, чем ацилированная форма, по всей видимости, лишен каких бы то ни было эндокринных эффектов. Тем не менее, он обладает некоторой кардиопротективной и антипролиферативной активностью, возможно, за счет связывания с особыми подтипами рецептора секретогов ГР.

Рецептор грелина (рецептор секретогов гормона роста, GHSR) принадлежит к семейству рецепторов, связанных с G-белком. В настоящее время идентифицированы две изоформы: GHSR-1a (7 трансмембранных фрагментов) и GHSR-1b (5 трансмембранных фрагментов). Основные эффекты грелина и синтетических секретогов гормона роста осуществляются при связывании с изоформой GHSR-1a. Несмотря на то, что рецептор GHSR-1b присутствует во многих эндокринных и неэндокринных органах и тканях, его физиологическая роль пока не установлена. Рецепторы грелина локализованы в тех же гипоталамических структурах, что и рецептор к лептину Ob-Rb, в том числе в дугообразных и вентромедиальных ядрах. Кроме того, присутствие GHSR установлено в гиппокампе, аденогипофизе, черной субстанции, ядрах вентрального и медиального шва, продолговатом мозге, а также в периферических тканях: желудке, кишечнике, поджелудочной железе, легких, почках, сердце, аорте и Т-лимфоцитах. Рецепторы грелина содержат многие аденомы гипофиза, некоторые опухоли легких, желудка, кишечника, поджелудочной железы [39, 42].

Подавляющее большинство орексигенных пептидов, в частности, нейропептид Y, агут-подобный белок, орексины и галапин в условиях эксперимента демонстрируют свои эффекты на регуляцию гомеостаза лишь при центральном введении. Грелин на сегодняшний момент — единственный гормон, который оказывает свое орексигенное действие и при периферическом введении [33].

В экспериментальных условиях, характеризующихся отрицательным энергетическим балансом, например при голодании, инсулин-индуцированной гипогликемии, хроническом введении лептина либо низком содержании белка в рационе, экспрессия гена грелина возрастает; снижение экспрессии мРНК гормона наблюдается при приеме пищи, особенно в случае употребления богатых жирами продуктов питания [63, 64].

У человека уровень грелина повышается непосредственно перед приемом пищи и быстро снижается после еды, таким образом, грелин является индикатором краткосрочного энергетического баланса и сигналом для инициации приема пищи [51]. Концентрация грелина снижается при ожирении и, напротив, увеличивается при кахексии [33, 38, 58]. Необходимо отметить, что у тучных больных постпрандиальное снижение содержания грелина отсрочено по времени, что, по мнению English P. J. и соавт. (2002), вносит определенный вклад в развитие ожирения. Ежедневное подкожное введение грелина приводит к увеличению массы тела, причем отмечается значительный прирост жировой ткани без каких-либо изменений «тощей» (мышечной) массы тела. В условиях эксперимента инъекции грелина не только стимулируют прием пищи, но и увеличивают его продолжительность [32, 56].

Мутации гена грелина в зависимости от вариантов могут как способствовать ранней прибавке массы тела, так и оказывать протективное по отношению к ожирению действие [65, 66].

Как известно, при хирургических методах лечения морбидных форм ожирения (в частности, при шунтировании желудка) достигаются более впечатляющие результаты, чем при снижении калорийности суточного рациона. Как отмечено в работе Cummings D.E. и соавт. (2001), шунтирование желудка сопровождается снижением концентрации грелина в крови до нижних границ чувствительности метода, тогда как при ограничении калорийности питания наблюдается значительное повышение уровня гормона, что приводит к увеличению чувства голода и снижению окисления жирных кислот. Несмотря на то, что данная гипотеза является весьма привлекательной для объяснения повторного набора веса при лечении ожирения, лишь после разработки антагониста грелина можно будет определить, способна ли подобная фармакологическая имитация хирургического метода лечения являться эффективным методом терапии ожирения.

Центральное действие грелина опосредуется нейронами гипоталамуса, вовлеченными в регуляцию пищевого поведения [2, 16, 45]. Дугообразные ядра являются важнейшей структурой в интеграции эффектов лептина и грелина. В отличие от лептина, грелин повышает активность анаболических НПУ/АПБ-содержащих

нейронов и подавляет эффекты кatabолических ПОМК/КАРТ-продуцирующих нейронов, что сопровождается повышением аппетита. Нейропептид Y играет первостепенную роль в реализации кратковременных эффектов, тогда как агутин-подобный белок вовлечен в обеспечение как краткосрочных, так и длительно сохраняющихся эффектов грелина [42].

Помимо непосредственного участия в регуляции метаболизма, грелин регулирует поступление и использование питательных веществ (нутриентов) опосредованно, благодаря его эффектам на продукцию гормона роста. Гормон роста, в свою очередь, стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, являющегося важнейшим медиатором регуляции метаболизма белков, углеводов и жиров, и, соответственно, дифференциации мышечной, костной и жировой ткани. Воздействие грелина на процесс секреции гормона роста осуществляется с помощью, по крайней мере, двух механизмов. Во-первых, под влиянием грелина происходит стимуляция продукции соматолиберина в гипоталамусе (рецептор секретаторов гормона роста GHSR присутствует на гипоталамических соматолиберин-продуцирующих нейронах, грелин является естественным природным лигандом к этим рецепторам). Во-вторых, грелин непосредственно влияет на переднюю долю гипофиза, стимулируя продукцию гормона роста (в отличие от соматолиберина, трансдукция сигналов которого осуществляется с помощью цАМФ, передача сигнала грелина в питуицитах реализуется путем увеличения концентрации ионов кальция) [53]. Вопрос о влиянии грелина на выделение соматостатина остается открытым.

Циркадный и ультрадианный ритмы секреции лептина и грелина

Несмотря на сезонные колебания и зависимость от доступности пищи, суточный ритм питания в царстве животных имеет четкие закономерности.

В эксперименте у грызунов, находящихся в условиях неограниченного доступа к источникам питания, наблюдаются множественные, длительные эпизоды кормления в ночное время и единичные, непродолжительные приемы пищи в светлое время суток [35]. У человека и приматов, наоборот, питание осуществляется в дневное время и начальный отрезок темного периода суток [29]. Нарушения режима питания под влиянием каких-либо факторов окружающей среды либо при чрезмерно калорийной пище неизменно приводят к прибавке массы тела и перераспределению жира. Изменения передачи сигналов в гипоталамусе при разрушении соответствующих нейронов либо при воздействии нейротоксинов также сопровождаются развитием гиперфагии и ожирения как у животных, так и у человека.

У грызунов гиперсекреция лептина наблюдается во время приема пищи в темное время суток (19.00 – 05.00); концентрация гормона достигает своего пика около 24.00, что предположительно связано с увеличением частоты приемов пищи. Затем секреция лептина постепенно снижается до минимума и поддерживается на этом уровне до начала следующего приема пищи в темное время суток.

Во время голодания концентрация лептина в крови уменьшается, уровень грелина повышается. Пики концентрации грелина регистрируются непосредственно перед ожидаемым приемом пищи и находятся в прямой зависимости от выраженности чувства голода. Кроме того, имеется дополнительный пик около 1.00, чем, вероятно, обусловлено обострение чувства голода в ночное и раннее утреннее время, наблюдающееся у ряда больных с ожирением [2, 8, 9].

Не исключено, что пульсирующий характер секреции грелина и лептина контролируется различными механизмами, поскольку абсолютной синхронности в продукции этих гормонов у *сытых* подопытных животных не отмечено. Тем не менее, повышение уровня грелина *натощак*, а также увеличение амплитуды и частоты его секреции происходит синхронно со снижением амплитуды секреции лептина. Увеличение секреции грелина и уменьшение секреции лептина в период голодания совпадает с повышенной продукцией НПУ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, этот эффект сохраняется в течение некоторого времени и после возобновления кормления [19, 33, 34].

В процессе изучения характера секреции лептина, грелина и нейропептида Y было доказано существование механизмов обратной связи, регулирующих взаимоотношения этих белков, а также определена последовательность изменений в нейроэндокринной цепи, начинающихся, поддерживающих и завершающих прием пищи.

В светлое время суток лептин ограничивает прием пищи, подавляя поток орексигенных медиаторов – НПУ, гамма-аминомасляной кислоты и агутин-подобного пептида из паравентрикулярных ядер, а также увеличивая продукцию анорексигенных нейропептидов – α -меланоцитостимулирующего гормона и кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта. Кроме того, лептин сдерживает секрецию грелина в желудке и блокирует его центральные орексигенные эффекты [22].

Инициация ночного приема пищи возникает в результате отмены сдерживающего влияния лептина на структуры ЦНС, регулирующие аппетит вследствие ряда нервно-эндокринных преобразований. В светлое время суток (05:00 – 19:00) секреция лептина адипоцитами снижена. В препрандиальный период перед наступлением темного времени суток уровень лептина достигает значений, необходимых для осуществления сдерживающих влияний [34]. В последующем постепенное уменьшение сдерживающего влияния лептина приводит к увеличению синтеза НПУ в дугообразном ядре гипоталамуса и накоплению этого нейромедиатора в паравентрикулярных ядрах, а также уменьшению поступления анорексантов (α -МСГ и кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта) в паравентрикулярные ядра.

Препрандиальное увеличение секреции грелина в желудке, являющееся, по мнению Kalra S.P. и соавторов (2003) также следствием уменьшения сдерживающих влияний лептина, приводит к усилению секреции НПУ в гипоталамусе. Предположительно, колебания уровня лептина не только формируют суточную модель поступления энергии, но также циркадные, а, возможно, и ультрадианные ритмы секреции грелина и НПУ [24].



Рис. 2. Биологические эффекты грелина

Зависимость секреции лептина от времени суток может нарушаться при ограничении питательных веществ в течение нескольких часов в светлое время суток. В таких условиях у животных гиперсекреция лептина наблюдалась вскоре после начала приема пищи; колебания лептина в сыворотке крови значительно отставали от циркадных ритмов синтеза лептина в адипоцитах и рецептора лептина в гипоталамусе.

Циркадные колебания уровня лептина характерны и для человека, они в такой же мере связаны со временем приема пищи, но, в отличие от грызунов, пики секреции гормона приходятся на время сна.

Помимо циркадных, существуют и ультрадианные ритмы секреции лептина и грелина. У самцов крыс с сохранными гонадами лептин секретируется в виде импульсов с высокой частотой и низкой амплитудой. У самок крыс с сохранными гонадами амплитуда импульсов лептина значительно выше, однако их частота меньше. Вне зависимости от половой принадлежности, удаление гонад приводит к снижению амплитуды и частоты секреции лептина [10]. Повышение концентрации гормона во время сна у женщин расценивается как проявление полового диморфизма [43]. По данным Kalra S.P. и соавт. (2003) с возрастом фоновый уровень лептина повышается, кроме того, исчезает пик секреции гормона в ночное время.

Уровень грелина повышается у женщин в позднюю фолликулиновую фазу [12]. По мере старения секреция гормона снижается.

Супрахиазмальные ядра гипоталамуса поддерживают ультрадианные ритмы секреции гормонов, а так же вероятно, обеспечивают циркадные ритмы секреции, являясь триггерами в препрандиальной гиперсекреции НПУ, грелина и экспрессии мРНК рецепторов лептина. Циркадные импульсы из супрахиазмального ядра далее следуют в аркуатное, вентромедиальное, дорсомедиальное, суправентрикулярное и латеральные области гипоталамуса, интегрируя компоненты системы, регуливающей аппетит. Повреждение супрахиазмального ядра приводит к нарушению нормального ритма пищевого поведения [19].

Другие биологические эффекты грелина и лептина

Головной мозг. Предположительно, лептин играет определенную роль в формировании психических расстройств. У пациентов с депрессией и шизофренией отмечается низкий уровень лептина даже при нормальном весе, что может являться одной из причин ажитированных состояний, которые часто испытывают пациенты с шизофренией. Многие психотропные препараты способствуют прибавке веса, причем на фоне приема некоторых медикаментов содержание лептина значительно выше ожидаемого при имеющейся массе тела, тогда как другие лекарственные средства способствуют увеличению массы тела без изменения концентрации гормона [40, 54].

Помимо регуляции пищевого поведения, грелин может участвовать в реализации стрессорных реакций. Как центральное, так и периферическое его введение приводит к тревожным состояниям у мышей, что сопровождается повышением мРНК кортиколиберина в гипоталамусе. Блокада рецепторов кортиколиберина устраняет индуцированные грелином анксиогенные эффекты [5]. Кроме того, в последнее время изучается роль гормона в регуляции циклов сон-бодрствование [62].

Сердечно-сосудистая система. Взаимосвязь между артериальной гипертензией и ожирением частично может объясняться центральными и периферическими эффектами лептина. Лептин повышает активность симпатической нервной системы (это воздействие может быть опосредовано через систему меланокортинов и кортиколиберина), кроме того, под влиянием гормона отмечается усиление реабсорбции натрия в канальцах почек [55].

Введение грелина здоровым лицам и пациентам с хронической сердечной недостаточностью значительно уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и увеличивает ударный объем. Это сопровождается снижением артериального давления без каких-либо изменений в частоте сердечных сокращений или давления в легочной артерии. Несмотря на гипотензивное действие, не зависящее от гормона роста, ИПФР-1 или системы оксида азота, грелин умеренно повышает уровень адреналина [50].

Репродуктивная система. Лептин играет важную роль во взаимосвязи поступления питательных веществ и репродукции. Мыши с ожирением, обусловленным недостаточной секрецией лептина, бесплодны, при этом бесплодие может быть устранено с помощью введения лептина. По всей видимости, лептин оказывает опосредованное действие на уровни ЛГ и ФСГ путем стимуляции нейронов аркуатного ядра, которые, в свою очередь, влияют на секрецию гонадолиберина [11].

Лептин также необходим для полового созревания, его роль в инициации пубертата видо- и родоспецифична. Эффекты гормона на репродуктивную систему человека можно продемонстрировать на примере двоюродных брата и сестры, имевших мутации по типу ob/ob с ранним дебютом ожирения. Терапия лептином девочки в возрасте 9 лет привела к снижению массы тела на 45% и индукции полового развития, что сопро-

возжалось соответствующим повышением гонадотропных гормонов. У мальчика при начале терапии в возрасте четырех лет так же было отмечено снижение веса, признаков преждевременного полового развития не выявлено [46].

Беременность является одним из наиболее ярких примеров комплексной и многоуровневой регуляции массы тела. Увеличение массы тела физиологично для нормально протекающей беременности; отмечается увеличение потребления питательных веществ, при этом концентрация грелина остается прежней, а уровень лептина возрастает вследствие его гиперпродукции в жировой ткани и плаценте. Эта очевидная резистентность к лептину, по-видимому, достигается путем снижения экспрессии рецепторов Ob-Rb типа к лептину в гипоталамусе. В период лактации уровень лептина снижается, несмотря на то, что поступление пищи по-прежнему остается повышенным. Количество Ob-Rb рецепторов возвращается к прежнему уровню, однако в раннем периоде лактации повышается число рецепторов изоформы Ob-Re, в последующем повышается экспрессия и Ob-Rf рецепторов [2].

В работах Barreiro M.L. и соавт. (2002), Tena-Sempere M. и соавт. (2002) впервые было показано, что грелин продуцируется в клетках Лейдига яичек крыс. Минимальный уровень грелина определяется в допубертатных образцах яичек, наибольшая степень экспрессии наблюдается у взрослых особей грызунов (крысы в возрасте 60–90 дней). В исследованиях этих же авторов было доказано наличие в яичках мРНК рецептора секретора гормона роста, а так же продемонстрировано, что грелин приводит к дозозависимому снижению секреции тестостерона. Оценивая роль грелина в регуляции эмбриогенеза, Kawamura K. и соавт. (2003) исследовали экспрессию грелина и его рецепторов в ооцитах мыши и эмбриона. Как в обычном состоянии, так и во время беременности уровень грелина плазмы крови был значительно выше у «голодающих» мышей, при этом под влиянием грелина значительно снижалось количество клеток в бластоцисте. Это наблюдение позволяет предположить, что грелин ингибирует преимплантацию во время голодания.

Иммунная система. Тучные люди в большей мере предрасположены к воспалительным и инфекционным заболеваниям. Секретируя компоненты системы комплемента, цитокины и факторы гемопоэза, адипоциты выступают как медиаторы иммунного ответа. В условиях *in vitro* лептин повышает секрецию провоспалительных цитокинов из адипоцитов, активирует лимфоциты, а также ускоряет дифференцировку клеток-предшественников в гранулоциты и лимфоциты. В свою очередь, такие цитокины, как интерлейкины и фактор-ингибитор лейкемии стимулируют секрецию лептина в адипоцитах, что сопровождается снижением аппетита [2].

Исследование Dixit V. D. et al. (2004) показало, что грелин приводит к дозозависимому ингибированию лептин-индуцированной экспрессии цитокинов, в то время как лептин повышает экспрессию рецепторов секретора ГР на человеческих Т-лимфоцитах. Эти данные позволяют предположить наличие взаимозависимой регуляторной системы, посредством которой

грелин и лептин контролируют активацию иммунных клеток и воспалительные процессы.

Помимо этого, грелин модулирует пролиферацию опухолевых клеток. В эксперименте гормон оказывает отчетливый антипролиферативный эффект на раковые клетки молочной железы, щитовидной железы, аденокарциномы легких и карциномы; с другой стороны, под действием грелина усиливается клеточная пролиферация злокачественных опухолей простаты, печени и коры надпочечников. Грелин оказывает мощное анаболическое действие при обусловленной раком кахексии у подопытных животных [42].

Поджелудочная железа и другие отделы желудочно-кишечного тракта. Под действием лептина отмечается подавление секреции инсулина, что осуществляется либо путем активации АТФ-зависимых калиевых каналов, либо при участии цАМФ — зависимой протеинкиназы А [3, 37]. Содержание инсулина в крови мышей ob/ob увеличено примерно в 100 раз, уровень гликемии повышен в 6 раз; при хроническом введении лептина концентрация инсулина и глюкозы восстанавливается [1]. Предположительно, поступающие с периферии сигналы насыщения формируются во многом благодаря локальной экспрессии лептина в желудке [7]. Лептин, вырабатывающийся в кишечнике, участвует в процессах всасывания нутриентов, а также в обеспечении моторики желудочно-кишечного тракта [48].

Как и лептин, грелин оказывает ингибирующее воздействие на секрецию инсулина. Введение грелина здоровым добровольцам характеризуется снижением концентрации инсулина, а также гипергликемией. Повышение уровня сахара, возможно, связано с прямым стимулирующим эффектом на гликогенолиз и подавлением ингибирующего воздействия инсулина на глюконеогенез [15].

Грелин подавляет индуцированную холецистокинином экзокринную функцию поджелудочной железы. Под действием грелина активируется продукция соляной кислоты, усиливается эвакуаторная функция желудка [49].

Заключение

Значимость таких гормонов, как инсулин и лептин в регуляции жирового и углеводного обмена в нормальных условиях и при патологических состояниях не вызывает сомнений; в меньшей степени к настоящему моменту изучены свойства грелина. Тем не менее, несмотря на сравнительно небольшой отрезок времени, прошедший с момента открытия, наряду с инсулином и лептином грелин уже отнесен к числу важнейших (долгосрочных) регуляторов энергетического обмена.

В настоящий период ведутся интенсивные исследования, направленные на разработку новых фармакологических препаратов, механизм действия которых основан на эффектах грелина и других секреторных гормонов роста. Как уже отмечалось, особенностью структуры грелина является ацилирование остатка серина в третьем положении; это защищает гормон от расщепления протеазами и, соответственно, делает его универсальной транспортной системой.

Прежде всего, рассматриваются возможности применения грелина для лечения пациентов с дефицитом гормона роста; по предварительным данным, в этом случае формируется более физиологический профиль соматотропного гормона в циркулирующей крови, чем при использовании рекомбинантного ГР. Кроме того, изучают

ся перспективы применения грелина для оценки секреции гормона роста в диагностических целях. [16]. Большое внимание уделяют исследователи антипролиферативным и гипотензивным эффектам грелина. Представляется привлекательной идея его назначения при кахексии и астенизации, развивающихся на фоне онкологических заболеваний, при синдроме приобретенного иммунодефицита, тяжелой сердечной недостаточности, после тяжелых оперативных

вмешательств. Предположительно, принципиально новые возможности для лечения ожирения появятся после разработки антагонистов грелина [42].

Не исключено, что далеко не все возлагаемые на грелин надежды будут оправданы. Однако уже имеющиеся на сегодняшний день сведения об эффектах грелина проясняют множество аспектов регуляции метаболизма, в том числе регуляции аппетита.

Л и т е р а т у р а

- Панков Ю.А. Лептин в регуляции нейроэндокринной системы. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии (материалы III Всероссийской научно-практической конференции). М., 2003. 27-38.
- Altman J. Weight in the balance. // *Neuroendocrinology* 2002;76:131-136.
- Ahren B., Havel P. J. Leptin inhibits insulin secretion induced by cellular cAMP in a pancreatic B cell line (INS-1 cells) // *Am J Physiol* 1999; 277: 959–66.
- Ariyasu H., Takaya K., Tagami T. et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans // *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-8.
- Asakawa A., Inui A., Kaga T. et al. A role of ghrelin on neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice // *Neuroendocrinology* 2001; 74:143-7.
- Ashima R.S., Jeffrey S.J. Leptin // *Ann. Rev. Physiol* 2000; 62: 413-37.
- Bado A., Levasseur S., Attoub S. et al. The stomach is a source of leptin // *Nature* 1998; 394:790-3.
- Bagnasco M., Dube M. G., Kalra P. S. et al. Evidence for the existence of distinct central appetite and energy expenditure pathways and stimulation of ghrelin as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy // *Endocrinology* 2002; 143: 4409 – 21.
- Bagnasco M., Kalra P.S., Kalra S.P. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats // *Endocrinology* 2002; 143: 726–9.
- Bagnasco M., Kalra P.S., Kalra S.P. Plasma leptin level are pulsatile in adult rats: effects of gonadectomy // *Neuroendocrinology* 2002; 75: 257-63.
- Barash I.A., Cheung C.C., Weigle D.S. et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system // *Endocrinology* 1996; 137: 3144-7.
- Barkan A.L., Dimaraki E.V., Jessup S.K. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth levels // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2180-4.
- Barreiro M. L., Gaytán F., Caminos J. E. et al. Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis // *Biology of reproduction* 2002; 67: 1768-76.
- Barsh G.S., Schwartz M. W. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration // *Nature reviews* 2002; 3: 589-600
- Broglia F., Arvat E., Benso A. et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans // *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083.
- Casanueva F. F., Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin // *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 317-363.
- Casanueva F. F., Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis // *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3:325-38.
- Casanueva F.F. Neuroendocrinology of leptin and ghrelin // Abstracts of 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Napoli , 2004, P.78.
- Cummings D. E., Purnell J. Q., Frayo R. S. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans // *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
- Date Y., Kojima M., Hosoda H. Et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // *Endocrinology* 2000; 141: 4255-51.
- Del- Giudice E. M., Santoro N., Cirillo G. et al. Mutational screening of the CART gene in obese children: identifying a mutation (Leu34Phe) associated with reduced resting energy expenditure and cosegregating with obesity phenotype in a large family // *Diabetes* 2001; 50 (9) 2157-2160.
- Dhillon H., Kalra S. P., Prima V. et al. Central leptin gene therapy suppresses body weight gain, adiposity and serum insulin without affecting food consumption in normal rats: a long-term study // *Regul Pept* 2001; 99: 69–77.
- Dixit V. D., Schaffer E. M., Pyle R. S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells // *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
- Dube M. G., Beretta E., Dhillon H. et al. Central leptin gene therapy blocks high fat diet-induced weight gain, hyperleptinemia and hyperinsulinemia: effects on serum ghrelin levels // *Diabetes* 2002; 51: 1729–36.
- Elmqvist J. K., Bjorbaek C., Ahima R.S., Flier J.S. Distributions of leptin receptor isoforms in the rat brain // *J Comp Neurol* 1998; 395: 535–47.
- English P.J., Ghatel M.A., Malik I.A. et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87: 2984–95.
- Friedman J. M., Halaas J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature* 1998; 395:763–70.
- Gambineri A., Pagotto U., Pelusi C. et al. Evidence for a regulation of sex hormones on circulating total and active ghrelin in health men // Abstracts of 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Napoli, 2004, P.82.
- Goldstein D.J. In: Goldstein D.J., editor. The management of eating disorders and obesity // Totowa N.J. Human Press 1999; 1-367.
- Gualillo O., Caminos J.E., Blanco M. et al. Ghrelin, a novel placental derived hormone // *Endocrinology* 2001; 142: 788-94.
- Hetherington A.W., Ranson S.W. Hypothalamic lesion and adiposity in the rat // *Anat Rec* 1940; 78: 140-172.
- Horvath T.L., Diano S., Sotonyi P. et al. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective // *Endocrinology* 2001; 142:4163-4169.
- Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance // *Mol Interventions* 2002; 2: 494-5031.
- Kalra S. P., Bagnasco M., Otukonyong E. E. et al. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight of the development of obesity // *Regulatory peptides* 2003; 111: 1-11.
- Kalra S. P., Dube M.G., Pu S. et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight // *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
- Kawamura K., Sato N., Fukuda J. et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro // *Endocrinology* 2003; 144: 2623-33.
- Kieffer T.J., Heller R.S., Leech C.A. et al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells // *Diabetes* 1997; 46 :1087–93.
- Kojima M., Hosoda H., Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature* 1999; 402: 656-60.
- Korbonits M., Bustin S. A., Kojima M. et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors // *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-7.
- Kraus T. Haack M., Schuld A. et al. Low leptin levels, but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia // *Neuroendocrinology* 2001; 73: 243-7.
- Lee H-M., Wang G., Englander E. W. et al. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine dietary manipulations // *Endocrinology* 2002; 143:185-90.
- Lely van der A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin // *Endocrine Reviews* 2004; 25(3): 426-57.
- Licinio J., Negrao A. B., Mantzoros C. et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications // *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4140-7.
- Marks D. L., Boucher N., Lanouette C. M. et al. Ala67 Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans // *Am J Med Gen* 2004; 126A: 267–271.
- Muccioli G., Tschöp M., Papotti M. et al. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity // *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235–54.
- Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans // *Nature* 1997; 387: 903-8.
- Mori K., Yoshimoto A., Takaya K. et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin // *FEBS Lett* 2000; 486: 213-6.
- Morton N.M., Emillion V., Liu Y.L., Cawthorne M.A. Leptin action in intestinal cells // *J. Biol.Chem.*1998; 273: 26194–201.
- Murakami N., Hayashida T., Kuroiwa T. et al. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats // *J Endocrinol* 2002; 174: 283-8.
- Nagaya N., Kojima M., Uematsu M. et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers // *Am J Physiol Regul* 2001; 280: R11483-7.
- Nakazato M., Murakami N., Date Y. et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature* 2001; 409: 194-8.
- Nearly N. M., Goldstone A. P., Bloom S. R. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus // *Clin Endocrinol* 2004; 60: 153-160.
- Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor // *Minerva Endocrinol* 2002; 27: 243-56.
- Pölmacher T., Haack M., Schuld A. et al. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks // *J. Psychiatr. Res.* 2000; 34: 369-82.
- Rahmouni K., Haynes W.G. Leptin and the cardiovascular system // *Rec Progr in Horm Res* 2004; 59:225-44.
- Schwartz M. W., Woods S.C., Porte D. et al. Central nervous system control of food intake // *Nature* 2000; 404: 661-671.
- Saladin R., Devos P., Guerre-Millo M. et al. 1995. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration // *Nature* 377:527–29.
- Shiia T., Nakazato M., Mizuta M. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-4.
- Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K. et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway // *Diabetes* 2001; 50:227-232.
- Tartaglia L. A. The leptin receptor // *J. Biol. Chem.*1997; 272:6093–96.
- Tena-Sempere M., Barreiro M. L., González L. C. et al. Novel Expression and Functional Role of Ghrelin in Rat Testis // *Endocrinology* 2002; 143(2): 717-725.
- Tolle V., Bassant M. H., Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior and sleep-wake patterns in rats // *Endocrinology* 2002; 143:1353-1361.
- Toshinai K., Mondal M.S., Nakazato M. et al. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, 281: 1220-5.
- Tschöp M., Smiley D. L., Heiman M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents // *Nature* 2000; 407: 908-13.
- Ukkola O., Poykko S. Ghrelin, growth and obesity // *Ann Med* 2002; 34:10-108.
- Ukkola O., Ravussin E., Jacobson P. et al. Mutations in the preproghrelin // Ghrelin gene associated with obesity in humans // *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3996-9.
- Wajnrajch M. P., Ten I. S., Gertner J. M., Leibel R. L. Genomic organization of the human ghrelin gene // *J Endocr Genet* 2000; 1: 231-3.
- Wren A. M., Small C. J., Ward H. L. et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion // *Endocrinology* 2000; 141: 4325-8.
- Wynne K., Stanley S., McGowan D., Bloom S. Appetite control // *J. of Endocrinol.* 2005; 184: 291-318.