

ОБЗОР

УДК 591.13+613.24

**Обестатин и его фрагменты:
новый подход к регуляции массы тела в норме и при патологии****А.В. Граф^{1,2}, Е.Э. Хиразова¹, М.В. Маслова^{1,*}, Н.А. Соколова¹**

¹ Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

² Институт нано-, био-, информационных, когнитивных и социогуманитарных наук и технологий, Московский физико-технический институт, Россия, 123098, г. Москва, ул. Максимова, д. 4
*e-mail: maslova_masha@mail.ru

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта и расстройства пищевого поведения относятся к числу наиболее распространенных патологий в мире. Одним из наиболее распространенных и опасных последствий многих расстройств пищевого поведения является неконтролируемый набор массы тела, часто приводящий к развитию ожирения. Обзор посвящен 15-летним исследованиям обестатина – одного из регуляторов пищевого поведения. Этот пептид состоит из 23 аминокислотных остатков и является продуктом процессинга гена препрогрелина, ответственного также за кодирование орексигенного белка – грелина. Обестатин и грелин обладают разной физиологической активностью, в том числе – в регуляции системы аппетита. Первоначально обестатин был выделен из клеток слизистой оболочки желудка у крыс, но последующие исследования показали, что он может экспрессироваться во многих тканях организма и обладает широким спектром действия на различные органы и ткани. Обзор сконцентрирован на тех эффектах данного пептида, которые приводят к подавлению системы аппетита, а также на возможных механизмах его анорексигенного действия в организме. Несмотря на 15 лет исследований обестатина, его действие на различные органы и ткани, а в особенности – механизмы анорексигенного действия, вызывают много споров и дискуссий. Это в первую очередь связано с неоднозначностью определения рецепторов пептида, а также вероятной деградацией молекулы на небольшие фрагменты, которые, в свою очередь, могут оказывать собственные влияния. Локальные эффекты обестатина и его производных в периферических тканях, а также возможное действие на центральном уровне свидетельствуют о перспективности данных пептидов для дальнейших исследований. Их, в частности, можно рассматривать как потенциальные терапевтические агенты для коррекции ряда расстройств пищевого поведения. Целью данной работы было описать актуальность решения проблемы повышенной массы, а также обобщить результаты многочисленных исследований одного их регуляторов аппетита, обестатина, и его фрагментов, попытаться объяснить механизмы развития их эффектов.

Ключевые слова: обестатин, регуляторы пищевого поведения, расстройства аппетита, орексигенные пептиды, анорексигенные пептиды, ожирение

**1. Общий взгляд на проблему нарушения
пищевого поведения**

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и расстройства пищевого поведения относятся к числу наиболее распространенных патологий в мире. Ежегодный прирост количества пациентов с патологией ЖКТ в среднем составляет 1,14 на 1000 человек в год, а по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к середине XXI в. заболевания органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест, уже сейчас затрагивая с разной степенью тяжести по одним данным – 15–25% взрослого трудоспособного населения, по другим – более 50–60% [1].

Основными факторами риска проявления и развития различных патологий пищеварительной системы помимо наследственных считается большое количество стрессорных факторов в современном обществе, приводящие к нарушению режима питания, снижению качества питания (перекусы «на ходу», «фаст-фуды» и пр.), гиподинамия, плохая экология и употребление некачественных продуктов питания.

Не только физическое, но и психическое здоровье человека во многом зависит от состояния и работы ЖКТ, нарушение нормального функционирования которого является основой многих проблем со здоровьем в современном обществе. Так, долгое время нарушения пищевого поведения рассматривались только как медицин-

ский диагноз или генетическая склонность, однако теперь эту проблему изучают и лечат как психические расстройства. Нарушения пищевого поведения — группа поведенческих расстройств, характеризующихся выраженной озабоченностью массой и формами собственного тела, сопровождающейся чрезмерными попытками их контроля. Чаще всего в контексте словосочетания «расстройства пищевого поведения» рассматривают такие заболевания, как нервная анорексия, нервная булимия, психогенное переедание, а также неуточненные расстройства, которые диагностируются примерно в 40–50% всех случаев нарушений пищевого поведения. По данным клинических исследований в 2001–2003 гг. частота встречаемости патологий разного типа расстройств пищевого поведения среди женщин и мужчин составляла соответственно: 0,9% и 0,3% для нервной анорексии, 1,5% и 0,5% в случае булимии, 3,5 и 2,0% для расстройств по типу неконтролируемого переедания, 4,5% и 4% в случае пищевых расстройств неуточненной этиологии [2]. Высокая степень распространения усугубляется тем, что в 90% случаев эти патологии возникают еще в подростковом возрасте; до 95% среди общего числа пациентов составляют молодые женщины [2, 3]. Эти патологии часто характеризуются тяжелыми расстройствами психики, ведущими к катастрофическим последствиям для нормального функционирования тела человека. Так, нервная анорексия обладает одним из самых высоких уровней смертности среди всех психических нарушений, при этом гибель организма наступает как вследствие физиологических нарушений, так и по причине самоубийств вследствие отягощенных депрессивных состояний [2, 4].

Социальное значение заболеваний органов пищеварения и расстройств пищевого поведения определяется не только высокой степенью их распространения, но и хроническим рецидивирующим течением; они часто приводят к длительной нетрудоспособности, а порой и инвалидности, влекут за собой большие прямые и косвенные экономические затраты.

2. Проблема ожирения в современном мире

Одним из наиболее распространенных и опасных последствий многих расстройств пищевого поведения (за исключением нервной анорексии) является неконтролируемый набор массы тела, часто приводящий к развитию ожирения. ВОЗ определяет избыточный вес и ожирение как «патологическое или чрезмерное накопление жира и жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью» и рассматривает распространение этих заболеваний как пандемию, охватывающую миллионы людей. Ожирением по данным ООН к 2018 г. страдали в мире около 15% взрослых,

5,9% всех детей в возрасте до пяти лет и порядка 7% детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет (доклад Экономического и социального совета ООН о ходе выполнения Целей устойчивого развития до 2030 г.). По оценкам ВОЗ эти цифры составляют 650 млн пациентов с диагностированным ожирением среди взрослых и 340 млн — среди детей [5].

Опасным фактором является то, что избыточная масса и ожирение связаны с большим количеством различных осложнений, затрагивающих многие органы и системы органов. По данным ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 57% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, 23% случаев ишемической болезни сердца, 17% — артериальной гипертензии, 30% — желчнокаменной болезни, 14% — остеоартрита, а также повышают риск развития нарушений в репродуктивной сфере и повышают риск развития онкологических заболеваний [6]. Избыточный вес и ожирение являются 5-м в мире по частоте случаев фактором риска смерти. По данным ВОЗ ожирение легкой степени уменьшает продолжительность жизни в среднем на 3–5 лет, сильное ожирение — до 15 лет: ожирение в 4 раза увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и в 2 раза от онкологии [7, 8]. Около 2,8 млн взрослых людей ежегодно умирают по причине излишней массы тела и ожирения [9].

Причина развития ожирения — дисбаланс между потребляемой и расходуемой энергией, в основе которого лежат нарушения метаболизма, употребление высококалорийной пищи, нарушение поведенческих реакций, влияние внешних факторов, а также генетическая предрасположенность. В частности, развитие ожирения на 35–80% зависит от 32 ключевых генов, большинство из которых экспрессируются в центральной нервной системе (ЦНС). Эти ключевые гены обеспечивают функционирование систем положительного подкрепления и контроля аппетита по принципу обратной связи [10, 11]. Согласно данным ВОЗ, идентифицированы более 80 факторов окружающей среды и образа жизни, способствующие развитию ожирения, некоторые из которых представлены в табл. 1.

Ожирение — это не только глобальная медицинская, но это еще и огромная социально-экономическая проблема. Многие пациенты страдают не только от болезней, но и от многочисленных неврологических расстройств: заниженная самооценка, депрессия, эмоциональный дистресс и другие психологические проблемы. При этом, по данным международной консалтинговой компании McKinsey Global Institute, мировая экономика ежегодно теряет около 2 трлн долларов, которые уходят на решение проблем, прямо или косвенно связанных с ожирением.

Таблица 1

Факторы, определяющие развитие избыточной массы тела и/или ожирения

Физиологические	Генетические	Социально-экономические
Потребление большого количества энергетически богатой пищи (в том числе содержащей чрезмерное количество жиров растительного и животного происхождения)	Генетические маркеры – аллели некоторых генов, в том числе FTO, BDNF, NEGR1, MC2R и пр. [12]	Повышенная стрессированность
Недостаток физической активности	Нарушение сигналинга лептина [13]	Низкий статус человека в обществе
Ожирение как последствие заболеваний (например, болезнь Кушинга)	Нарушения в работе пептида Y, грелина и прочих сигнальных соединений [11]	
Психологическое состояние		
Нарушение сна		
Применение лекарств на основе стероидов		

Условные обозначения: FTO – ген, ассоциированный с жировой тканью и ожирением; BDNF – нейротропный фактор мозга; NEGR1 – нейронный регулятор роста 1; MC2R – меланокортиновый рецептор 2-го типа.

Ожирение сейчас является важнейшей глобальной проблемой, требующей комплексного всеобъемлющего вмешательства. И одним из путей решения этой проблемы может стать регуляция системы аппетита, а значит, пищевого поведения.

3. Регуляция пищевого поведения – перспективное направление лечения пищевых расстройств

Регуляция пищевого поведения – комплексный физиологический процесс. Причем регуляция осуществляется как периферическими (растяжение стенок желудка и кишечника, обнаружение в химусе продуктов распада определенных соединений, уровень глюкозы в крови и др.), так и центральными механизмами. Важная роль в координации регуляторных механизмов отводится целому ряду эндогенных сигнальных соединений, которые в перспективе могут рассматриваться в качестве ключевых мишеней фармакологических воздействий.

Сигнальные соединения – регуляторы системы аппетита – можно разделить на две основные группы: орексигенные (возбуждающие аппетит) и анорексигенные (подавляющие аппетит) [14].

Регуляторы аппетита экспрессируются как на уровне желудочно-кишечного тракта, так и в ЦНС. В ЦНС в регуляции пищевого поведения участвует целый ряд структур, однако основные процессы протекают в гипоталамусе, куда поступает информация от механорецепторов о степени растяжения стенок различных отделов ЖКТ, об уровне метаболитов в крови и химусе (глюкозы, аминокислот и др.), эндокринных факторах и других различных сигнальных соединений в крови. Так, при голодании в аркуатном ядре гипоталамуса (ARC) изменяется активность нейронов, коэкспрессирующих орексигенные регуляторы, к которым относятся нейропептид Y (NPY) и агутиродственный пептид (AgRP). Изменяется и активность нейронов, коэкспрессирующих анорексигенные регуляторы: α -меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH),

образующийся в результате расщепления проопио-меланокортина (POMC), и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) [15].

В регуляции потребления пищи участвуют и другие гипоталамические ядра. Известно, что разрушение дорсомедиального (DMN) и вентромедиального (VMN) ядер, входящих в «центр насыщения», приводит к ожирению, а разрушение латерального гипоталамуса (LH; «центра голода») вызывает афагию, тогда как его стимуляция повышает потребление пищи.

Изменения потребления пищи происходят и при разрушении супрахиазматического (SCN) и паравентрикулярного ядер (PVN), околосоудного гипоталамуса (PHF). Кроме того, показано, что эти области имеют разную чувствительность к действию орексигенных и анорексигенных веществ [14].

Известно довольно много пептидных гормонов гипоталамуса, которые прямо или косвенно влияют на пищевое поведение. Регуляция аппетита мозгом напрямую зависит от сигналов, поступающих с периферии, в особенности – из ЖКТ. Механорецепторы в полых органах ЖКТ сигнализируют о степени растяжения стенок, то есть о наполненности желудка и кишечника. Далее эти сигналы передаются в гипоталамические центры голода и насыщения и изменяют их активность. Кроме того, в ЖКТ также происходит синтез многих гормональных и эндокринных факторов, участвующих в регуляции аппетита. Среди них пептид YY (PYY), глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), оксинтомодулин (ОХМ). Эти регуляторы вызывают снижение пищевой мотивации и задержку опорожнения желудка. Холецистокинин, гуанидин и панкреатический полипептид (PP) являются анорексигенными веществами. Амилин и инсулин, вырабатываемые в β -клетках поджелудочной железы, вызывают снижение уровня глюкозы в крови и подавляют пищевую мотивацию. Грелин, в свою очередь, является стимулятором аппетита [16].

На рис. 1 представлена обобщенная схема регуляции пищевого поведения.

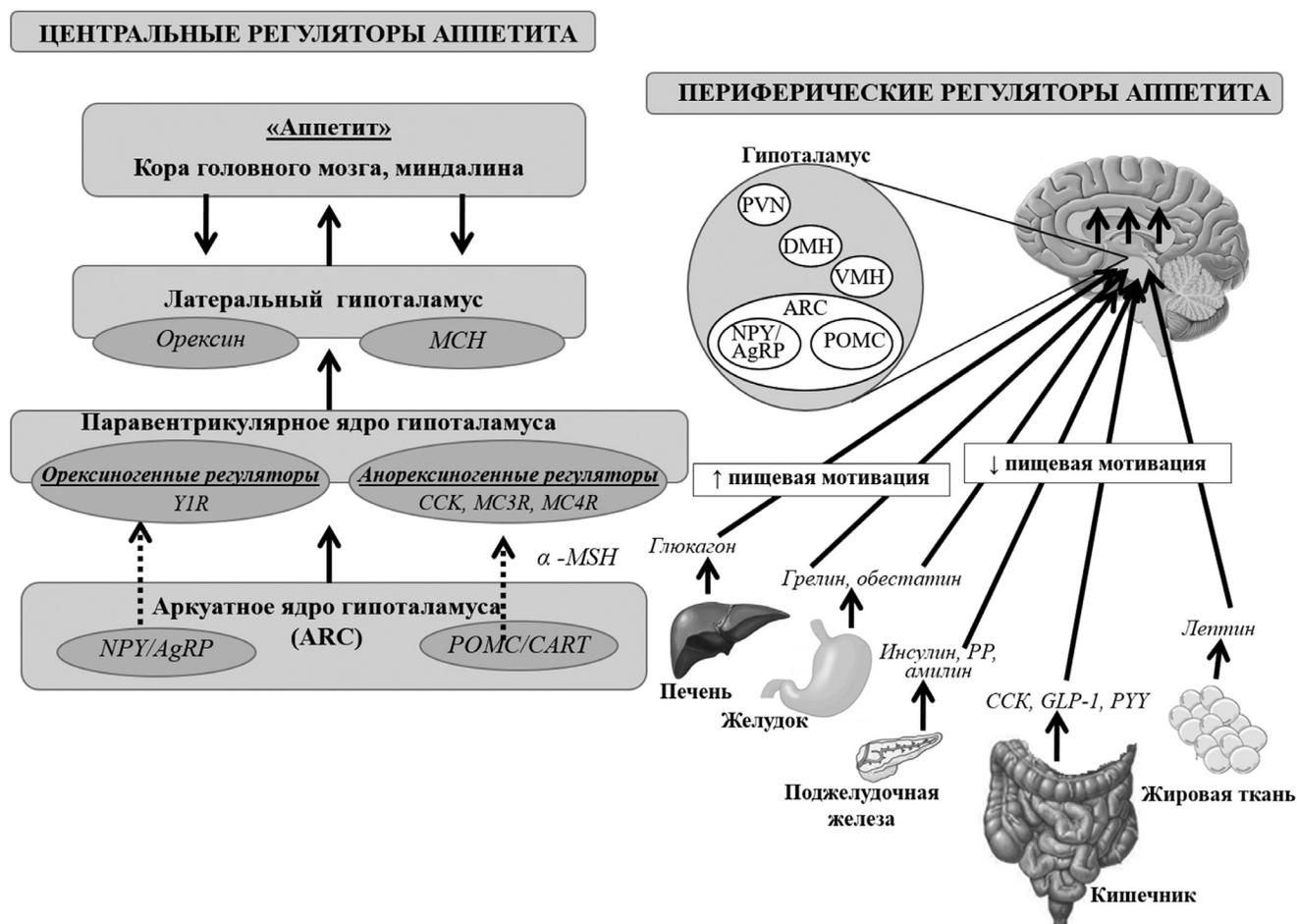


Рис. 1. Обобщенная схема регуляции пищевой мотивации при помощи некоторых пептидных регуляторов

Условные обозначения: MCH – меланин-концентрирующий гормон; AgRP – агуртиродственный пептид; NPY – нейропептид Y; PP – панкреатический полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1; OXM – оксинтомодулин; PYY – пептид YY; α -MSH – α -меланоцитстимулирующий гормон; MC3R – меланокортиновый рецептор 3-го типа; MC4R – меланокортиновый рецептор 4-го типа; CCK – холецистокинин; Y1R – рецептор 1-го типа к нейропептиду Y; POMC – проопиомеланокортин и его производные; CART – кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт; DMN – дорсомедиальное ядро гипоталамуса; VMN – вентромедиальное ядро гипоталамуса; PVN – паравентрикулярное ядро гипоталамуса.

4. Обестатин – эндогенный регулятор аппетита и массы тела

4.1. Структура обестатина и его распределение в организме

Изучение механизмов действия и содержания гормонов, регулирующих пищевое поведение, является одним из наиболее перспективных направлений в разработке новых подходов к созданию лекарственных препаратов, направленных на лечение ожирения – как диетиндуцированного, так и связанного с различными патологическими состояниями, при которых имеют место метаболические, гормональные и энергетические нарушения. В связи с этим вполне оптимистичным представляется использование гормонов пищевого поведения или их аналогов для регуляции и коррекции патогенетических механизмов метаболических расстройств.

Среди эндогенных регуляторов аппетита, открытых за последние 15 лет, особый интерес

представляет обестатин. Обестатин («*obedere*» – поглощать и «*statin*» – подавлять) состоит из 23 аминокислотных остатков и является одним из продуктов посттрансляционного процессинга препрогрелина – предшественника грелина, «гормона голода», периферическое (системное) и центральное (внутрижелудочковое) введение которого приводит к быстрой стимуляции пищевого поведения и увеличению массы тела, а также стимулирует сокращение стенок желудка и секрецию кислоты [17].

Аминокислотная последовательность обестатина у разных видов животных достаточно консервативна. У человека и приматов аминокислотные последовательности пептида полностью совпадают, тогда как сходство с обестатином крыс, мышей, собак и кошек составляет 87%. При этом среди неконсервативных аминокислот существуют пары, которые структурно или биохимически схожи (например, аланин-3/валин-3, лейцин-11/изолейцин-11, серин-12/треонин-12

и глутамин-18/глутаминовая кислота-18), что ещё сильнее подчеркивает сохраняющуюся природу этого пептида [18] (табл. 2). С-конец обестатина трансляционно модифицирован амидной группой на Leu-23, что, вероятно, имеет функциональное значение: первоначально предполагалось, что это необходимо для связывания пептида с рецептором [19], но затем было показано, что это важно для стабилизации общей конформации пептидной молекулы [20]. В табл. 2 представлены данные аминокислотного состава обестатина у разных организмов в сравнении со структурой обестатина человека.

Впервые обестатин был выделен из желудка крысы, где синтезируется в относительно большом количестве [19]. Также было показано, что внутриклеточная локализация обестатина и грелина одинакова: это означает, что обестатин и грелин содержатся в одних и тех же везикулах [21]. Позднее было выявлено, что обестатин секретируется главным образом в клетках слизистой ЖКТ, при этом он также был найден в яйцках, клетках скелетной мускулатуры, легких, жировой ткани, печени, клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, молочных железах, а также в сперме, грудном молоке, слюне и плазме крови [21–28]. В ЖКТ человека иммунореактивные к обестатину клетки обнаружены в слизистой от кардиального сфинктера желудка до подвздошной кишки в следующем распределении: больше всего соответствующих клеток сконцентрировано в области желудка, меньше – в двенадцатиперстной и тощей кишках, мало клеток в подвздошной кишке, а в толстой кишке подобных клеток не обнаружено [21, 29]. Эти данные примерно соотносятся с распределением клеток, иммунореактивных к грелину, в пищева-

рительном тракте [21, 30]. В слизистой оболочке желудка иммунореактивные к обестатину клетки идентифицированы по большей части в области дна и в меньшей степени – в теле и пилорическом отделе [25, 30, 31]. Кроме того, обестатин с различной интенсивностью экспрессируется не только в клетках слизистой оболочки желудка, но и в ганглиях энтеральной нервной системы. Распределение обестатина в клетках Ауэрбахового сплетения, которое контролирует моторную активность ЖКТ, может являться одним из факторов действия данного пептида на скорость опорожнения отделов пищеварительного тракта [29].

4.2. Влияние обестатина на функциональную активность желудочно-кишечного тракта

Одним из самых первых зарегистрированных эффектов обестатина было подавление сокращения изолированных мышц тощей кишки [19]. Такое действие рассматривали как потенциальный механизм уменьшения потребления пищи и массы тела. Впоследствии были получены данные, которые как подтверждали эту теорию [32–37], так и оспаривали ее [38–41]. Такие противоречия в полученных различными исследователями результатах могут быть связаны с небольшим периодом распада обестатина в крови, его низкой концентрацией и стабильностью или плохой очисткой при синтезе [42]. Так, при внутривенном введении 10 мкг обестатина период его полураспада составляет 22 мин [39]. Физиологические концентрации обестатина достаточно низки: у крыс в плазме крови содержание пептида составляет $\leq 0,2$ фмоль/мл, в желудке – 0,18 фмоль/мл, у человека эти значения достигают 6,9 фмоль/мл и 0,17 фмоль/мл соответственно [43], тогда как по другим данным содержание обестатина в плазме

Таблица 2

Сравнение структуры обестатина человека и разных животных (модифицировано и дополнено по Грин и Грейв [18]): серым выделены аминокислоты в структуре обестатинов, отличающиеся от соответствующих аминокислот обестатина человека

Вид	№ аминокислоты										N-конец										C-конец										Сходство, %
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23								
Человек	F	N	A	P	F	D	V	G	I	K	L	S	G	V	Q	Y	Q	Q	H	S	Q	A	L								
Обезьяна	F	N	A	P	F	D	V	G	I	K	L	S	G	V	Q	Y	Q	Q	H	S	Q	A	L	100							
Мышь	F	N	A	P	F	D	V	G	I	K	L	S	G	A	Q	Y	Q	Q	H	G	R	A	L	87							
Крыса	F	N	A	P	F	D	V	G	I	K	L	S	G	A	Q	Y	Q	Q	H	G	R	A	L	87							
Собака	F	N	A	P	F	D	V	G	I	K	L	S	G	P	Q	Y	H	Q	H	G	Q	A	L	87							
Кошка	F	N	A	P	F	D	V	G	I	K	L	S	G	A	Q	Y	H	Q	H	G	Q	A	L	87							
Свинья	F	N	A	P	C	D	V	G	I	K	L	S	G	A	Q	S	D	Q	H	G	Q	P	L	74							
Козел	F	N	A	P	F	N	I	G	I	K	L	S	G	A	Q	S	L	Q	H	G	Q	T	L	70							
Овца	F	N	A	P	F	N	I	G	I	K	L	S	G	A	Q	S	L	Q	H	G	Q	T	L	70							
Корова	F	N	A	P	F	N	I	G	I	K	L	A	G	A	Q	S	L	Q	H	G	Q	T	L	65							
Эму	F	N	V	P	F	E	I	G	V	K	I	T	E	E	Q	Y	Q	E	Y	G	Q	M	L	48							
Курица	F	N	V	P	F	E	I	G	V	K	I	T	E	R	E	Y	Q	E	Y	G	Q	A	L	43							
Гусь	F	N	V	P	F	E	I	G	V	K	I	T	E	E	E	Y	Q	E	Y	G	Q	T	L	43							
Утка	F	H	V	P	F	E	I	G	V	K	I	T	E	E	E	Y	Q	E	Y	G	Q	T	L	39							

крови у крыс может составлять 317 фмоль/мл [39], а у человека 288–830 пг/мл [44, 45]. Секретция обестатина имеет суточные колебания, сходные с этими показателями для грелина и соматостатина, однако концентрации грелина и обестатина в плазме не взаимосвязаны. Кроме того, количество актов секреции обестатина может оказаться меньше, чем у грелина и соматостатина [39]. Секретция обестатина не зависит от калорийности диеты [43, 46], а также от чувства голода или сытости [46]. Обестатин ингибирует моторику антрального отдела желудка после принятия пищи; на фоне голодания данный эффект не проявляется [47]. В продольных гладкомышечных клетках дна желудка обестатин в покое снижает кальциевую проводимость, повышая таким образом порог возбуждения [48], что в итоге приводит к снижению сократительной активности желудка. Наблюдается зависимость между влиянием обестатина на сократимость кишечника, особенно в области тощей кишки, и возрастом животного: чем старше животное, тем менее заметен эффект пептида [47]. Предполагается, что в двенадцатиперстной кишке эффекты обестатина реализуются посредством афферентных путей блуждающего нерва, а также рецепторов кортикотропин-релизинг-фактора типа 1 и типа 2 (CRF1, CRF2) в головном мозге, что говорит о множестве вероятных путей действия пептида [29]. Энтеральное введение обестатина влияет на регенерацию слизистой оболочки кишечника [49]. Доказательств экспрессии обестатина в области толстого кишечника нет, как и нет данных, доказывающих влияние пептида на моторику данного отдела пищеварительного тракта, что может быть связано с отсутствием специфических рецепторов или распределением нервных сплетений [29]. В то же время было показано, что обестатин может содержаться в слюне, хотя при этом его влияния на секрецию слюнных желез не обнаружено [50]. Также не выявлено прямого влияния обестатина на секрецию желудочного сока. Однако было отмечено, что обестатин в концентрациях 0,1–10 нМ подавляет секрецию соматостатина в поджелудочной железе *in vitro*. Соматостатин, в свою очередь, регулирует секрецию гастроинтестинальных гормонов, в частности, гастрина [51]. Таким образом, можно предположить, что и обестатин опосредованно через действие других гормонов может влиять на секрецию пищеварительных соков.

В островках Лангерганса поджелудочной железы обестатин колокализуется с грелином [52], что способствовало развитию теории о потенциальном терапевтическом действии обестатина на островковые клетки поджелудочной железы. Так, в работах Венсонга было показано влияние обестатина на увеличение секреции инсулина за счет ингибирования апоптоза β -клеток и снижения се-

креции глюкагона путем ингибирования пролиферации α -клеток при диабете 2-го типа [53, 54]. Также было показано, что обестатин может влиять на увеличение секреции инсулина за счет увеличения числа инсулин-продуцирующих клеток в поджелудочной железе [55].

4.3. Обестатин и патологии, ассоциированные с органами ЖКТ

Анализ содержания обестатина в плазме крови при различных физиологических состояниях показал, что у людей, страдающих ожирением, в частности, на фоне диабета 2-го типа, уровень обестатина существенно ниже, а у больных анорексией – значительно выше, чем у здоровых пациентов [46, 56, 57]. Уровень обестатина также понижен у пациентов с метаболическим синдромом, но повышен у больных со стеатогепатитом и синдромом Барде-Бидля [58, 59].

Развитие патологий ЖКТ, в частности, язвенной болезни, часто связывают с *Helicobacter pylori*, при этом развитие данной инфекции имеет связь и с изменением концентрации обестатина [45]. Этот факт дает основания полагать, что правильная регуляция уровня обестатина в моделях язвенной болезни может ускорить процесс коррекции патологии [60].

В модели некротизирующего язвенного колита обестатин снижал площадь некротизирующего очага [61], а предварительное введение обестатина значительно уменьшало площадь повреждения слизистой оболочки толстой кишки при аппликации уксусной кислоты в модели острого колита [62]; это позволяет предполагать, что он обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием. Существуют также данные, свидетельствующие о гепатопротекторных свойствах обестатина. Так, у животных, находящихся на высокожировой диете, хроническое внутривентральное введение обестатина (80 нмоль/кг) существенно замедляло течение неалкогольной жировой болезни печени, уменьшало развитие гепатомегалии и гиперлипидемии, замедляло накопление липидов в печени и формирование инсулинорезистентности [63]. Авторы связывают такой эффект обестатина с изменением активности грелина, адипонектина, а также снижением количества потребляемого корма на фоне введения пептида.

Обестатин может выступать в качестве маркера при диагностике заболеваний поджелудочной железы. Так, при развитии панкреатита у людей наблюдается увеличение концентрации обестатина в сыворотке, причем содержание пептида прямо зависит от тяжести течения заболевания [64].

Кроме того, обестатин может участвовать в процессе регенерации поджелудочной железы, в частности, улучшая восстановление островко-

вых кластеров и повышая экспрессию генов инсулина во время дифференцировки эндокринных клеток-предшественников поджелудочной железы [53]. Также показано, что введение обестатина существенно подавляет гибель островковых клеток в модели диабета, увеличивает экспрессию инсулина и уменьшает выброс глюкагона, что делает возможным рассмотрение пептида также в качестве потенциального средства для лечения диабета 2-го типа [63].

4.4. Обестатин и аппетит

В ряде исследований было показано, что при введении в различных дозах обестатин приводит к снижению массы тела, потребления корма и воды. Было выявлено, что однократное внутрибрюшинное введение обестатина (1 мкмоль/кг) вызывает снижение потребления пищи у грызунов (крыс и мышей), аналогичный результат получен на мышах после внутрижелудочкового введения обестатина (8 нмоль/кг) [19]. Кроме того, обестатин вызывает подобный эффект и при хроническом введении [19, 34]. Также показано, что внутрибрюшинное введение обестатина в дозе 1 мкмоль/кг уменьшает орексигенный эффект грелина [39]. Существует большое количество данных, подтверждающих анорексигенное действие обестатина [32, 65, 66]. Однако в исследовании других авторов ни однократная подкожная инфузия обестатина в дозе до 500 нмоль/кг, ни ежедневное введение вещества в течение 7 сут в дозе 1000 нмоль/кг не оказали влияния на массу тела и потребление корма [40]. Анорексигенные эффекты обестатина не получили подтверждения и в ряде других работ [67, 68].

Секреция обестатина не зависит от калорийности диеты, а также от чувства голода или сытости [46]. Однако между показателями индекса массы тела, уровнем глюкозы в крови, уровнем инсулина и лептина, с одной стороны, и содержанием обестатина в крови – с другой, прослеживается значимая отрицательная корреляция, что дает основания предполагать роль обестатина в регуляции питания [69]. В среднем содержание обестатина в плазме крови у тучных людей на 64,19 пг/мл ниже, чем у людей с нормальным весом [70]. Снижение содержания обестатина связывают с ожирением не только у взрослых, но и у детей. Так, у детей, страдающих от ожирения, наблюдается пониженное содержание обестатина, а также прослеживается положительная корреляция между снижением концентрации пептида и потреблением жиров [71]. Существуют клинические данные, которые показывают, что уровень обестатина существенно увеличивается у пациентов с анорексией [69], а также булимией [57], хотя существуют данные, опровергающие связь между развитием булимии и изменением уровня обестатина [72].

4.5. Возможные механизмы анорексигенных эффектов обестатина

Наблюдаемые анорексигенные эффекты обестатина подразумевают в первую очередь центральные механизмы действия; это в свою очередь предполагает, что данный пептид может проходить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Однако однозначных данных, подтверждающих это, нет. Так, в исследованиях Пан и др. [73] показано, что обестатин с радиоактивной меткой активно проходит через капилляры ГЭБ в паренхимные клетки, причем с довольно высокой скоростью, большей, чем у многих известных пептидов, однако определить точный механизм прохождения обестатином ГЭБ – по какой конкретной транспортной системе он осуществляется – авторам не удалось, как и обнаружить его в ЦНС. Более того, было показано, что большая часть меченого обестатина уже через 10 мин после внутривенного введения разлагается на более мелкие пептидные фрагменты, что также не позволяет однозначно утверждать, может ли все-таки сам обестатин преодолевать ГЭБ [73]: одними исследователями это трактуется как неспособность обестатина преодолевать ГЭБ [74], а другими, наоборот, как способность преодолевать ГЭБ с достаточно высокой скоростью [75].

Определение механизмов и мишеней направленного действия обестатина затруднено также тем, что до сих пор не определены рецепторы, с которыми он взаимодействует и, соответственно, нет адекватных инструментов (агонистов или антагонистов) для дальнейшего изучения его функций. Исходно обестатин был открыт как лиганд сопряженного с G-белком рецептора 39 (GPR39), поскольку он содержит домен для его активации [76]. Эти данные получили подтверждение в экспериментах *in vitro* по активации данного типа рецептора обестатином в мышечных миоцитах линии C2C12 [77] и *in vivo* на овцах, у которых внутрижелудочковое введение обестатина увеличивает экспрессию мРНК GPR39 в медиобазальном гипоталамусе [78, 89]. В исследованиях Колодзейски и соавт. было показано, что при ожирении и диабете 2-го типа увеличение экспрессии мРНК GPR39 в печени и уменьшение в поджелудочной железе коррелирует с соответствующим уровнем экспрессии обестатина [37]. Эти данные позволяют предположить, что обестатин может реализовывать метаболические эффекты в ЦНС через данный рецептор. Однако в ряде исследований связывание обестатина с GPR39 было опровергнуто и показано его связывание с рецептором глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R) [79, 80]. В исследованиях Гаргантини и др. показано, что обестатин конкурирует с агонистами GLP-1R в клетках-предшественниках гиппокампа [81]. Высокая экспрессия GLP-1R обнаружена в разных тканях, в том числе в ЦНС, где

он может действовать как фактор регулирования аппетита. Однако в исследованиях Униаппана и др. показано, что обестатин не связывается с GLP-1R и не замещает связывание GLP-1 с клетками INS-1 (клетки инсулиномы крысы) и клетками линии HEK293, активно экспрессирующими GLP-1R [40]. Эти данные, наоборот, свидетельствуют об отсутствии убедительных доказательств действия обестатина через GLP-1R. В 2017 г. Прадхан и его коллеги выдвинули гипотезу, согласно которой обестатин действует через рецептор гормона роста (GHS-R) в β -клетках поджелудочной железы, так как в областях с инактивированным GHS-R не наблюдается действие пептида [82]. Данными, противоречащими первоначальному предположению, что обестатин выступает в первую очередь как антагонист грелина, стали результаты исследования Сзакаса и др., в котором рассматривают совместное действие упомянутых соединений на механизмы сна, памяти и анальгезии. В результате было выдвинуто предположение, что обестатин способен действовать через рецептор грелина (GHRP6) [83], однако убедительных доказательств этому также пока нет. Еще один возможный механизм действия обестатина связан с кортикотропин-релизинг-фактором, который также обладает анорексигенными свойствами, подавляя аппетит [84]. То есть, возможно, обестатин способен к активации рецепторов CRF1 и CRF2 [85].

Основные механизмы контроля потребления пищи включают в себя взаимодействие между головным мозгом, пищеварительной системой и жировой тканью. Данные о центральных эффектах обестатина очень фрагментарны и противоречивы, что вытекает из противоречивых данных о рецепторных механизмах и возможности преодоления ГЭБ. Так, в исследованиях Брунетти и соавт. было показано, что при прямом введении 1 нмоль/кг обестатина в аркуатное ядро гипоталамуса достоверно уменьшаются количество потребляемых калорий и прибавка веса [66]. Также было показано, что внутривенное введение обестатина индуцирует экспрессию *c-fos* в PVN, а иммунофлуоресцентное окрашивание показало также активацию нейронов PVN, содержащих CRF и урокортин-2 [85].

В ряде исследований было показано, что гипоталамический контроль пищевого поведения может проявляться в модуляции активности катехоламинергических нейронов ствола мозга (дофаминергических, норадренергических и серотонинергических). И афферентная, и эфферентная иннервация от гипоталамических структур, вовлеченных в гомеостатическую регуляцию энергетического баланса и пищевого поведения, распространяется главным образом через серотонинергические (5-HT_{1B} и 5-HT_{2C}-рецепторы), катехоламинергические (α_1 , β_1 и β_2 -адрено-

рецепторы) и дофаминергические (D₁-рецепторы) медиаторные системы [86, 87]. Так, широко известные гормоны-аноректики лептин, амилин и PYY ингибируют высвобождение дофамина из гипоталамических синапсов крыс [88–90]; это позволяет предполагать, что именно дофамин может играть ключевую роль в ЦНС в регуляции пищевого поведения, причем как стимулирующую, так и ингибирующую. Исследования Брунетти показали, что введение обестатина также ингибирует вызванное деполяризацией высвобождение дофамина и, по мнению исследователей, может быть одним из центральных механизмов действия обестатина; также было показано, что обестатин блокирует грелин-зависимое ингибирование секреции серотонина в клетках гипоталамуса [66].

Анорексигенные эффекты обестатина могут быть связаны не только и не столько с потреблением пищи, сколько со снижением потребления жидкости [91], причем на фоне снижения секреции вазопрессина – важнейшего регулятора водно-солевого баланса. Такие эффекты обестатина позволяют, по мнению ряда исследователей, считать его эндогенным регулятором уровня жидкости в организме [92]. Снижение потребления воды может приводить к интенсификации процессов липолиза (с целью поддержания водно-солевого баланса), приводя также к снижению потребления пищи. Вместе эти эффекты могут приводить к достаточно интенсивному снижению массы тела. Показано также, что обестатин может участвовать в регуляции липидного обмена путем ингибирования липолиза в адипоцитах [80], а хроническое введение стабилизированного обестатина значительно снижает уровень триглицеридов в плазме: это свидетельствует о возможной роли обестатина в липидном гомеостазе [93].

Регуляцию многих функций организма – и пищевого поведения, в частности – все чаще рассматривают в контексте системы «ЖКТ-мозг», которая является сложной нейрогуморальной коммуникационной сетью, поддерживающей метаболический гомеостаз [94]. И потому ЖКТ является не менее важной мишенью обестатина в регуляции пищевого поведения, чем мозг. В исследованиях Жанг и др. было показано, что обестатин снижает перистальтическую активность антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки у взрослых крыс, причем преимущественно в состоянии сытости, препятствуя впоследствии возвращению исходного уровня перистальтики [19, 95], тем самым способствуя снижению потребления пищи. Исследования Слупека и др. также подтвердили подавление моторики двенадцатиперстной и тощей кишки у взрослых крыс на фоне введения обестатина, однако в раннем возрасте (до периода половозрелости крыс) эти авторы наблюдали противополож-

ные эффекты: улучшение перистальтики ЖКТ [47]. Но, как и в случае с центральными механизмами, влияние обестатина на работу ЖКТ также оспаривается рядом исследователей [96, 97]. Противоречивы и данные о влиянии обестатина на секрецию инсулина и, соответственно, на уровень глюкозы в крови, что также может быть одним из механизмов регуляции потребления пищи. В экспериментах *in vitro* было показано, что обестатин увеличивает секрецию С-пептида [98], который в клинике является маркером синтеза инсулина. Однако во многих экспериментах *in vivo* не было выявлено влияния обестатина на уровень глюкозы или инсулина в крови нормогликемических мышей и крыс [79, 91]; при этом было показано, что индуцированная глюкозой секреция инсулина у крыс и в изолированных островках Лангерганса мышей и крыс ингибируется обестатином [99]; это согласуется с клиническими данными об отрицательной корреляции между уровнями обестатина и инсулина [100]. Ключевым связующим звеном системы «ЖКТ-мозг» можно рассматривать блуждающий нерв – главный нерв парасимпатической нервной системы, регулирующий активность большей части органов пищеварительного тракта, содержащий около 80% афферентных волокон и 20% эфферентных. Есть предположение, что изменение чувствительности блуждающего нерва может быть одной из причин нарушения регуляции аппетита, что увеличивает риск развития ожирения [10]. В исследованиях Майер и соавт. было показано, что и у людей с нормальным весом, и у страдающих ожирением атропин (блокатор М-холинорецепторов), а также прием пищи вызывают значительное снижение уровня обестатина и грелина в крови, однако соотношение концентраций грелина/обестатина значительно снижалось только у худых индивидов. Кроме того, была обнаружена достоверно более сильная корреляция между концентрациями грелина и обестатина в плазме у тучных, чем у худых людей, что предполагает нарушение независимой регуляции этими пептидами потребления пищи при развитии ожирения. Блокада афферентной части блуждающего нерва капсаицином устраняет ингибирующее действие обестатина на подвижность двенадцатиперстной кишки, но не антрального отдела желудка [85]. Участие афферентных путей блуждающего нерва было подтверждено увеличением *c-fos*-позитивных нейронов в ядре одиночного тракта продолговатого мозга при внутривенной инъекции обестатина. Вместе эти результаты показывают, что часть эффектов обестатина можно рассматривать как реализующиеся через модуляцию активности блуждающего нерва, однако не все [101].

В ряде исследований, посвященных пептидам-регуляторам аппетита, показано, что возможным общим центральным модулятором их активности в гипоталамусе является NO: на фоне

пептидов, улучшающих аппетит, наблюдают увеличение уровня NO, тогда как пептиды, уменьшающие потребление пищи, снижают его уровень [102]. Обестатин, в свою очередь, способен изменять содержание NO [103]; правда, большинство работ, посвященных взаимосвязи между уровнями обестатина и NO, исследуют их взаимоотношения на уровне потенциальных кардиопротекторных свойств обестатина, а не в контексте регуляции аппетита [104].

На рис. 2 представлена обобщающая схема возможных механизмов анорексигенных эффектов обестатина.

5. Фрагменты обестатина – потенциальные регуляторы пищевого поведения и массы тела

Затруднения в изучении обестатина не в последнюю очередь связаны с его относительно низкой стабильностью. Возможно, за реализацию разных его функций отвечают различные фрагменты, на которые он распадается под действием протеаз. Изучение эффектов фрагментов обестатина представляет особый интерес: как фрагментные структуры большого белка, они могут обладать частью спектра действий целого пептида, однако при этом они также могут иметь отличные от него свойства. В связи с неоднозначностью данных по действию самого обестатина, действие его фрагментов остается крайне малоизученным.

Исследования эффектов фрагмента обестатина ведутся, как правило, в двух направлениях. Во-первых, это поиск той составной части молекулы обестатина, которая непосредственно играет роль в реализации воздействия на массу тела, потребление пищи и воды. Во-вторых, исследование эффектов модификаций фрагментов, имеющих более стабильную структуру и, как результат, более пролонгированное действие.

В ряде ранних работ по исследованию обестатина был показан довольно короткий период его деградации в тканях [25, 39, 73]. Однако уже в работе Вергота и др. было уточнено, что метаболическая деградация обестатина в гомогенатах печени, почек и плазмы имеет различный период полураспада в диапазоне от 12,6 до 138,0 мин. Кроме того, эти исследования показали, что протеолитический гидролиз обестатина в разных тканях идет по-разному. Так, например: гидролиз человеческого обестатина в мышинной плазме идет между F¹–N² с вероятностью 95%, в гомогенате печени между P⁴–F⁵ – с вероятностью 41%, между Y¹⁶–Q¹⁷ – с вероятностью 34%, между Q¹⁷–H¹⁸ – с вероятностью 10%; в гомогенате почек между F¹–N² – с вероятностью 13%, между S¹²–G¹³ – с вероятностью 49%, между G¹³–V¹⁴ – с вероятностью 16%. Гидролиз мышинового обестатина в плазме чаще шел между F¹–N² (84%), а в печени – между P⁴–F⁵ (75%) [105].

Некоторые исследователи объясняют наличие пролонгированного эффекта от введения целого пептида отчасти его относительно устойчивой к протеолизу структуре [105], а отчасти тем, что образующиеся под влиянием эндопептидаз фрагменты вызывают эффект, схожий с эффектом целого пептида [106]. Так, в одной из работ было показано, что N-концевой фрагмент обестатина FNAP, стабильность которого была увеличена за счет амидирования, имеет более выраженное влияние на массу тела, потребление корма и воды, чем целый пептид [106].

В литературе существуют довольно противоречивые данные об эффектах фрагментов обестатина, которые оказывают влияние на пищевое поведение. Так, например, в работе Нагарадж и др. по изучению действия хронического введения фрагментов обестатина 1–13, 6–18 и 11–23 было показано, что наибольшим анорексигенным эффектом обладает фрагмент 1–13 [65]. Однако Сабасинхажа и соавт. считают, что наибольшую эффективность имеет фрагмент 11–23, анорексигенный эффект которого сопоставим с эффектом самого обестатина. По мнению ряда исследователей влияние этого фрагмента на «систему аппетита» не имеет прямой связи с влиянием на гомеостаз глюкозы и инсулина [32], однако

другие исследователи придерживаются противоположной точки зрения [107]. По данным Сабасинхажа, фрагмент 1–10 не оказывает выраженного влияния на массу тела и потребление пищи.

В работе Хиразовой и др. было показано, что однократное введение концевых 1–4 и 16–23 фрагментов обестатина вызывает значимое снижение массы тела крыс, уменьшение потребления корма и воды, тогда как фрагменты 5–10 и 10–15, наоборот, способствуют увеличению потребления воды и пищи [106]. Возможно, что центральные фрагменты обестатина обладают иными по сравнению с целым пептидом свойствами (либо не влияют на потребление пищи, либо могут его усиливать), а концевые фрагменты оказывают, как и целый пептид, анорексигенное действие. Интересно отметить, что дополнительное исследование хронического введения концевых 1–4 и 16–23 фрагментов обестатина выявило сохранение анорексигенных эффектов только для N-концевой части пептида [106].

В работе Моторыкиной и др. анорексигенные эффекты для концевого фрагмента обестатина 1–4 были показаны не только для самцов, но и для самок. При этом эффекты от введения этого пептида регистрировали в отставленном периоде. Авторы связывают такую задержку в проявлении

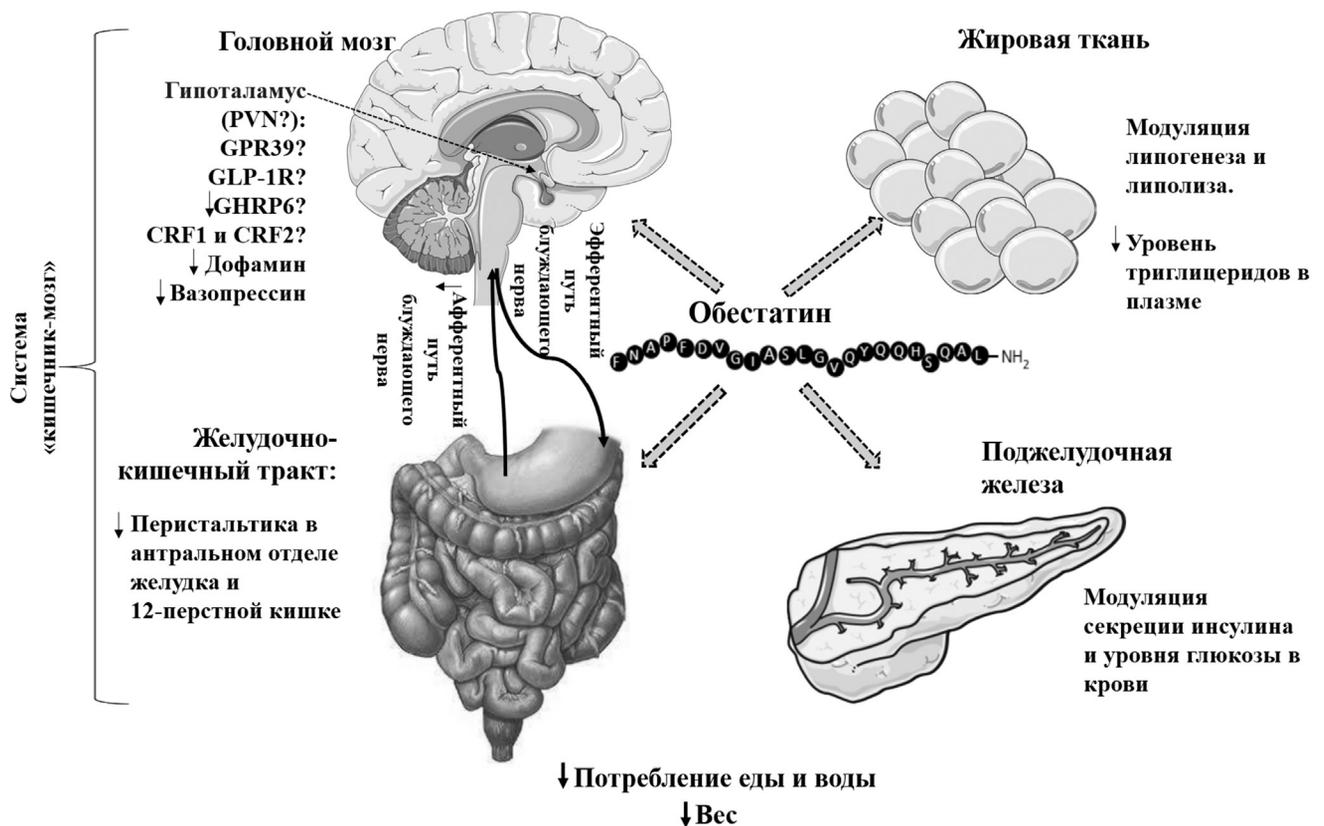


Рис. 2. Возможные механизмы анорексигенных эффектов обестатина

Условные обозначение: PVN – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; GPR39 – сопряженный с G-белком рецептор 39; GLP-1R – рецептор глюкагоноподобного пептида 1; GHRP6 – рецептор грелина; CRF1 и CRF2 – рецепторы кортикотропин-рилизинг-фактора; ? – предположение о локализации рецепторов, которые могут участвовать в реализации эффектов; ↓ – направленность изменений в сторону снижения.

эффекта с запуском каскадных реакций и действием на организм вторичных посредников [108]. Такой характер действия является общим свойством регуляторных пептидов и может служить не только для обеспечения быстрого прямого ответа, но и для относительно длительных регуляторных влияний.

В работе Хиразовой и др. для фрагмента обестатина 1–4 в модели крыс с повышенной массой было также показано снижение потребления корма и воды, без изменения массы тела. Отсутствие изменений массы тела после введения пептида авторы объясняют недостаточно продолжительным временем мониторинга данного показателя и предполагают проявление эффекта в более позднем периоде [106]. Исследование дозозависимости проявления анорексигенного эффекта 1–4 фрагмента обестатина показало его эффективность в более низких дозах 100 и 300 нмоль/кг [108].

Обобщающие данные о влиянии фрагментов обестатина на массу тела, потребление корма и воды представлены в табл. 3.

Как было сказано ранее, анорексигенные эффекты обестатина могут быть связаны с уменьшением потребления воды [92]. Однако в исследованиях Моторыкиной и др. этого не было показано: ни обестатин, ни его фрагмент 1–4 на фоне депривации при однократном и хроническом введении не вызывают изменений показателей питьевой мотивации [108]. В связи с этим можно предположить, что анорексигенное действие обестатина и его фрагмента напрямую не связано

с изменением питьевой мотивации, а реализуется за счет других механизмов, которые впоследствии приводят к изменению потребления жидкости.

Заключение

За 15 лет с момента открытия обестатина в 2005 г. было неоднократно показано, что этот пептид участвует в регуляции не только пищевого поведения и системы аппетита, но и многих других физиологических процессов в организме. При этом обестатин все еще остается «неоднозначным пептидом», в первую очередь из-за противоречивых данных о центральных эффектах и неопределенности рецепторных механизмов. Рецепторы GPR39, GLP-1R, CRF1 и CRF2 рассматриваются разными исследователями в качестве потенциальных для обестатина и его фрагментов. Однако до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства того, что эффекты обестатина или его фрагментов обусловлены активацией определенного типа рецепторов. Это дает повод некоторым исследователям подвергать сомнениям саму постановку вопроса, можно ли обестатин считать гормоном. Однако доказанная секреция обестатина в различных типах клеток, а также его аутокринное/паракринное действие в разных тканях позволяют, даже при отсутствии явно доказанного рецепторного механизма, считать обестатин гормоном. Более того, обестатин обладает плеiotропными свойствами даже в регуляции пищевого поведения: подавляет моторику ЖКТ, регулирует секрецию инсулина, уменьшает воспаление, инги-

Таблица 3

Влияние фрагментов обестатина на массу тела, потребление корма и воды

Фрагменты обестатина	Способ введения	Доза	Объект	Влияние на			Ссылка
				масса	корм	вода	
1–4	Однократно и/н	300 нмоль/кг	крысы	↓	↓	↓	[106]
	Хронически и/н			↓	↓	↓	
	Хронически и/н	300 нмоль/к	крысы с ожирением	=	↓	↓	[106]
	Однократно и/н	100 нмоль/кг	крысы	↓	=	↓	[91]
		300 нмоль/кг		↓	=	↓	
		1000 нмоль/кг		=	=	=	
Однократно и/н	300 нмоль/кг	крысы	↓	↓	↓	[108]	
1–10	Хронически в/б	1 моль/кг	мышы с ожирением	--	=	--	[107]
1–13	Хронически в/б	80 нмоль/кг	мышы	=	=	=	[65]
6–18				=	=	=	
5–10				=	↑	↑	
10–15	Однократно и/н	300 нмоль/кг	крысы	=	=	↑	[106]
11–23	Однократнов/б	1 мкмоль/кг	мышы	--	↓	--	[32]
	Однократно и/н	300 нмоль/кг	крысы	=	=	=	[106]
	Хронически в/б	1 моль/кг	мышы с ожирением	--	↓	--	[107]
		80 нмоль/кг	мышы	=	=	=	[65]
16–23	Однократно и/н	300 нмоль/кг	крысы	↓	↓	↓	[106]
	Хронически и/н			↑	=	=	

Условные обозначения: ↓ – значимое снижение показателя, $p < 0,05$; ↑ – значимое увеличение показателя, $p < 0,05$; = – отсутствие изменений; -- – измерения не проводились.

бирует апоптоз, стимулирует клеточную пролиферацию. Это позволяет предполагать, что обестатин может предотвращать возникновение и развитие некоторых заболеваний ЖКТ. При этом его многочисленные биологические функции и терапевтический потенциал представляют большой интерес и важность для дальнейших исследований,

в том числе – в плане поиска наиболее эффективных и устойчивых фрагментов обестатина.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекта № 19-115-50398). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Talley N.J.* Dyspepsia: management guidelines for the millennium // *Gut*. 2002. Vol. 50. Suppl. 4. P. iv72–iv78.
2. *Hudson J.I., Hiripi E., Pope Jr H.G., Kessler R.* The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 61. N 3. P. 348–358.
3. *American Dietetic Association.* Position of the American Dietetic Association: nutrition intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and eating disorders not otherwise specified (EDNOS) // *J. Am. Diet. Assoc.* 2001. Vol. 101. N 7. P. 810–819.
4. *Millar H.R., Wardell F., Vyvyan J.P., Naji S.A., Prescott G.J., Eagles J.M.* Anorexia nervosa mortality in Northeast Scotland, 1965–1999 // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. N 4. P. 753–757.
5. World Health Organisation Website [Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://www.who.int/about> (дата обращения 13.03.2020).
6. *James W.P.T., Jackson-Leach R., Mhurchu C.N., Kalamara E., Shayeghi M., Rigby N., Nishida C.R.A., Rodgers A.* Overweight and obesity (high body mass index). Chapter 8 // *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Switzerland: World Health Organization, 2004. 2248 pp.
7. *Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H.* Obesity and reproductive function // *Obstet. Gynecol. Clin.* 2012. Vol. 39. N 4. P. 479–493.
8. *Jiao L., De Gonzalez A.B., Hartge P., et al.* Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts // *Cancer Causes Control*. 2010. Vol. 21. N 8. P. 1305–1314.
9. World Health Organisation Website [Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/> (дата обращения 13.03.2020).
10. *Willer C.J., Speliotes E.K., Loos R.J.F., et al.* Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation // *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41. N 1. P. 25–34.
11. *Zheng H., Lenard N.R., Shin A.C., Berthoud H.R.* Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals // *Int. J. Obes.* 2009. Vol. 33. Suppl. 2. P. S8–S13.
12. *Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., et al.* Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. N 11. P. 937–948.
13. *Gairolla J., Kler R., Modi M., Khurana D.* Leptin and adiponectin: Pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke // *Rev. Neurosci.* 2017. Vol. 28. N 3. P. 295–306.
14. *Smirnova O.V.* The physiology of the endocrine system. Cambridge: Cambridge Scholars Publishing, 2019. 239 pp.
15. *Bartness T.J., Keen-Rhinehart E., Dailey M.J., Teubner B.J.* Neural and hormonal control of food hoarding // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 301. N 3. P. 641–655.
16. *Pimentel G.D., Micheletti T.O., Pace F., Rosa J.C., Santos R.V.T., Lira F.S.* Gut-central nervous system axis is a target for nutritional therapies // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. N 1. P. 22.
17. *Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K., Aizawa-Abe M., Miyanaga F., Takaya K., Hayashi T., Inoue G., Hosoda K., Kojima M., Kangawa K., Nakao K.* 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. Vol. 50. N 2. P. 227–232.
18. *Green B.D., Grieve D.J.* Biochemical properties and biological actions of obestatin and its relevance in type 2 diabetes // *Peptides*. 2018. Vol. 100. P. 249–259.
19. *Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretschmer O., Luo C.-W., Rauch R., Klein C., Hsueh A.J.W.* Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science*. 2005. Vol. 310. N 5750. P. 996–999.
20. *Scrima M., Campiglia P., Esposito C., Gomez-Monterrey I., Novellino E., D'Ursi A.M.* Obestatin conformational features: A strategy to unveil obestatin's biological role? // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 363. N 3. P. 500–505.
21. *Grönberg M., Tsolakis A.V., Magnusson L., Janson E.T., Saras J.* Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands // *J. Histochem. Cytochem.* 2008. Vol. 56. N 9. P. 793–801.
22. *Grönberg M., Amini R.M., Stridsberg M., Janson E.T., Saras J.* Neuroendocrine markers are expressed in human mammary glands // *Regul. Pept.* 2010. Vol. 160. N 1–3. P. 68–74.
23. *Gurriarán-Rodríguez U., Santos-Zas I., Al-Massadi O., Mosteiro C.S., Beiroa D., Nogueiras R., Crujeiras A.B., Seoane L.M., Señaris J., García-Caballero T., Gallego R., Casanueva F.F., Pazos Y., Camiña J.P.* The obestatin/GPR39 system is up-regulated by muscle injury and functions as an autocrine regenerative system // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. N 45. P. 38379–38389.
24. *Moretti E., Vindigni C., Tripodi S.A., Mazzi L., Nuti R., Figura N., Collodel G.* Immunolocalisation of ghrelin and obestatin in human testis, seminal vesicles, prostate and spermatozoa // *Andrologia*. 2014. Vol. 46. N 9. P. 979–985.
25. *Zhao C.-M., Furnes M. W., Stenström B., Kulseng B., Chen D.* Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study // *Cell Tissue Res.* 2008. Vol. 331. N 3. P. 575–587.

26. Aydin S., Ozkan Y., Erman F., Gurates B., Kilic N., Colak R., Gundogan T., Catak Z., Bozkurt M., Akin O., Sen Y., Sahn I. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women // *Nutrition*. 2008. Vol. 24. N 7–8. P. 689–693.
27. Cengiz H., Dagdeviren H., Caypinar S.S., Kanawati A., Yildiz S., Ekin M. Plasma serotonin levels are elevated in pregnant women with hyperemesis gravidarum // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291. N 6. P. 1271–1276.
28. Dag E., Aydin S., Ozkan Y., Erman F., Dagli A.F., Gurger M. Alteration in chromogranin A, obestatin and total ghrelin levels of saliva and serum in epilepsy cases // *Peptides*. 2010. Vol. 31. N 5. P. 932–937.
29. Xing Y.X., Yang L., Kuang H.Y., Gao X.Y., Liu H.L. Function of obestatin in the digestive system // *Nutrition*. 2017. Vol. 34. P. 21–28.
30. Tsolakis A.V., Grimelius L., Stridsberg M., Falkmer S.E., Waldum H.L., Saras J., Janson E.T. Obestatin/ghrelin cells in normal mucosa and endocrine tumours of the stomach // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160. N 6. P. 941–949.
31. Dun S.L., Brailoiu G.C., Brailoiu E., Yang J., Chang J.K., Dun N.J. Distribution and biological activity of obestatin in the rat // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 191. N 2. P. 481–490.
32. Green B.D., Irwin N., Flatt P.R. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice // *Peptides*. 2007. Vol. 28. N 5. P. 981–987.
33. Zhang J.V., Jahr H., Luo C.W., Klein C., Van Kolen K., Ver Donck L., De A., Baart E., Li J., Moechars D., Hsueh A.J. Obestatin induction of early-response gene expression in gastrointestinal and adipose tissues and the mediatory role of G protein-coupled receptor, GPR39 // *Mol. Endocrinol.* 2008. Vol. 22. N 6. P. 1464–1475.
34. Brunetti L., Leone S., Orlando G., Recinella L., Ferrante C., Chiavaroli A., Di Nisio C., Di Michele P., Vacca M. Effects of obestatin on feeding and body weight after standard or cafeteria diet in the rat // *Peptides*. 2009. Vol. 30. N 7. P. 1323–1327.
35. Hassouna R., Zizzari P., Viltart O., Yang S.K., Gardette R., Videau C., Badoer E., Epelbaum J., Tolle V. A natural variant of obestatin, Q90L, inhibits ghrelin's action on food intake and GH secretion and targets NPY and GHRH neurons in mice // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 12: e51135.
36. Jung J.Y., Jeong J.B., Kim J.W., Kim S.H., Koh S.-J., Kim B.G., Lee K.L. Circulating ghrelin levels and obestatin/ghrelin ratio as a marker of activity in ulcerative colitis // *Intest. Res.* 2015. Vol. 13. N 1. P. 68–73.
37. Kolodziejewski P.A., Pruszyńska-Oszmalek E., Sassek M., Kaczmarek P., Szczepankiewicz D., Billert M., Mackowiak P., Strowski M.Z., Nowak K.W. Changes in obestatin gene and GPR39 receptor expression in peripheral tissues of rat models of obesity, type 1 and type 2 diabetes // *J. Diabetes*. 2017. Vol. 9. N 4. P. 353–361.
38. Seoane L.M., Al-Massadi O., Pazos Y., Pagotto U., Casanueva F.F. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats // *J. Endocrinol. Invest.* 2006. Vol. 29. N 8. P. RC13–RC15.
39. Zizzari P., Longchamps R., Epelbaum J., Bluet-Pajot M.T. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148. N 4. P. 1648–1653.
40. Unniappan S., Speck M., Kieffer T.J. Metabolic effects of chronic obestatin infusion in rats // *Peptides*. 2008. Vol. 29. N 8. P. 1354–1361.
41. Gao X.Y., Kuang H.Y., Liu X.M., Bin Z. Decreased gastric body mucosa obestatin expression in abdominal obesity patients with normal body mass index // *Biomed. Environ. Sci.* 2014. Vol. 27. N 5. P. 385–387.
42. Seim I., Walpole C., Amorim L., Josh P., Herington A., Chopin L. The expanding roles of the ghrelin-gene derived peptide obestatin in health and disease // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 340. N 1. P. 111–117.
43. Mondal M.S., Toshinai K., Ueno H., Koshinaka K., Nakazato M. Characterization of obestatin in rat and human stomach and plasma, and its lack of acute effect on feeding behavior in rodents // *J. Endocrinol.* 2008. Vol. 198. N 2. P. 339–346.
44. Reinehr T., De Sousa G., Roth C.L. Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008. Vol. 68. N 2. P. 304–310.
45. Ulasoglu C., Isbilen B., Doganay L., Ozen F., Kiziltas S., Tuncer I. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on serum ghrelin and obestatin levels // *World J. Gastroenterol. WJG*. 2013. Vol. 19. N 15. P. 2388–2394.
46. Huda M.S.B., Durham B.H., Wong S.P., Deepak D., Kerrigan D., McCulloch P., Ranganath L., Pinkney J., Wilding J.P.H. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal // *Int. J. Obes.* 2008. Vol. 32. N 1. P. 129–135.
47. Stupecka M., Pierzynowski S.G., Kuwahara A., Kato I., Woliński J. Age-dependent effect of obestatin on intestinal contractility in Wistar rats // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2014. Vol. 208. P. 109–115.
48. Squecco R., Garella R., Francini F., Baccari M.C. Influence of obestatin on the gastric longitudinal smooth muscle from mice: mechanical and electrophysiological studies // *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 2013. Vol. 305. N 9. P. G628–G637.
49. Stupecka-Ziemilska M., Grzesiak P., Jank M., Majewska A., Rak A., Kowalczyk P., Kato I., Kuwahara A., Woliński J. Small intestinal development in suckling rats after enteral obestatin administration // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. N 10: e51223.
50. Taskin E., Atli B., Kiliç M., Sari Y., Aydin S. Serum, urine, and saliva levels of ghrelin and obestatin pre- and post-treatment in pediatric epilepsy // *Pediatr. Neurol.* 2014. Vol. 51. N 3. P. 365–369.
51. Schubert M.L. Gastric secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 30. N 6. P. 578–582.
52. Granata R., Volante M., Settanni F., Gauna C., Ghé C., Annunziata M., Deidda B., Gesmundo I., Abribat T., van der Lely A.J., Muccioli G., Ghigo E., Papotti M. Unacylated ghrelin and obestatin increase islet cell mass and prevent diabetes in streptozotocin-treated newborn rats // *J. Mol. Endocrinol.* 2010. Vol. 45. N 1. P. 9–17.
53. Baragli A., Grande C., Iacopo G., Settanni F., Marina T., Gargantini E., Ghigo E., Granata R. Obestatin enhances *in vitro* generation of pancreatic islets through regulation of developmental pathways // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 5: e64374.
54. Li W., Chang M., Qiu M., Chen Y., Zhang X., Li Q., Cui C. Exogenous obestatin decreases beta-cell apoptosis and alpha-cell proliferation in high fat diet and streptozotocin induced type 2 diabetic rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 851. P. 36–42.

55. *El-Asfar R.K., Kamal M.M., EL-Razek R.S.A., Ebtehal E.D., El-Mesallamy H.O.* Obestatin can potentially differentiate Wharton's jelly mesenchymal stem cells into insulin-producing cells // *Cell Tissue Res.* 2018. Vol. 372. N 1. P. 91–98.
56. *Gao X.Y., Kuang H.Y., Liu X.M., Ma Z.B.* Decreased gastric body mucosa obestatin expression in overweight and obese patients // *Peptides.* 2010. Vol. 31. N 2. P. 291–296.
57. *Sedlackova D., Kopeckova J., Papezova, H., Hainer V., Kvasnickova H., Hill M., Nedvidkova J.* Comparison of a high-carbohydrate and high-protein breakfast effect on plasma ghrelin, obestatin, NPY and PYY levels in women with anorexia and bulimia nervosa // *Nutr. Metab.* 2012. Vol. 9. N 1: 52.
58. *Büscher A.K., Cetiner M., Büscher R., Wingen A.M., Hauffa B.P., Hoyer P.F.* Obesity in patients with Bardet-Biedl syndrome: influence of appetite-regulating hormones // *Pediatr. Nephrol.* 2012. Vol. 27. N 11. P. 2065–2071.
59. *Gutierrez-Grobo Y., Villalobos-Blasquez I., Sánchez-Lara K., Villa A.R., Ponciano-Rodríguez G., Ramos M. H., Chavez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N.* High ghrelin and obestatin levels and low risk of developing fatty liver // *Ann. Hepatol.* 2010. Vol. 9. N 1. P. 52–57.
60. *Dembiński A., Warzecha Z., Ceranowicz P., Cieszkowski J., Dembiński M., Ptak-Belowska A., Kuwahara A., Kato I.* Administration of obestatin accelerates the healing of chronic gastric ulcers in rats // *Med. Sci. Monit.* 2011. Vol. 17. N 8. P. BR196–BR200.
61. *Korkut S., Özdemir A., Yay A.H., Yalçın B., Ceylan M., Korkmaz L., Yazıcı C., Güntürk I., Kurtoğlu S.* Obestatin Reduces Intestinal Damage in Experimental Necrotizing Enterocolitis in Newborn Rats // *Am. J. Perinatol.* 2019. Vol. 36. N 11. P. 1179–1187.
62. *Matuszyk A., Ceranowicz P., Warzecha Z., Cieszkowski J., Gałazka K., Bonior J., Jaworek J., Konturek P.C., Gil K., Dembiński A.* Pretreatment with obestatin inhibits the development of acetic acid-induced colitis in rats // *Arch. Med. Sci.* 2018. Vol. 14. N 4. P. 920–929.
63. *Khaleel E.F., Abdel-Aleem G.A.* Obestatin protects and reverses nonalcoholic fatty liver disease and its associated insulin resistance in rats via inhibition of food intake, enhancing hepatic adiponectin signaling, and blocking ghrelin acylation // *Arch. Physiol. Biochem.* 2019. Vol. 125. N 1. P. 64–78.
64. *Kanat B.H., Ayten R., Aydn S., Girgin M., Çetinkaya Z., İlhan Y.S., Yur M., Çatak Z.* Significance of appetite hormone ghrelin and obestatin levels in the assessment of the severity of acute pancreatitis // *Turk. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 25. N 3. P. 309–313.
65. *Nagaraj S., Peddha M.S., Manjappara U. V.* Fragments of obestatin as modulators of feed intake, circulating lipids, and stored fat // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 366. N 3. P. 731–737.
66. *Brunetti L., Michelotto B., Orlando G., Vacca M.* Obestatin inhibits dopamine release in rat hypothalamus // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 641. N 2–3. P. 142–147.
67. *Nogueiras R., Pfluger P., Tovar S., et al.* Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148. N 1. P. 21–26.
68. *Gourcerol G., Tache Y.* Obestatin—a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility // *Neurogastroenterol. Motil.* 2007. Vol. 19. N 3. P. 161–165.
69. *Shen C., Yu T., Tang, Z.H., Wu K.M.* Changes in ghrelin and obestatin levels before and after a meal in children with simple obesity and anorexia // *Horm. Res. Paediatr.* 2013. Vol. 79. N 6. P. 341–346.
70. *Zhang N., Yuan C., Li Z., Li J., Li X., Li C., Li R., Wang S.R.* Meta-analysis of the relationship between obestatin and ghrelin levels and the ghrelin/obestatin ratio with respect to obesity // *Am. J. Med. Sci.* 2011. Vol. 341. N 1. P. 48–55.
71. *Aly G.S., Hassan N.E., Anwar G.M., Ahmed H.H., El-Masry S.A., El-Banna R.A., Ahmed N.H., Kamal A.N., Tarkan R.S.* Ghrelin, obestatin and the ghrelin/obestatin ratio as potential mediators for food intake among obese children: a case control study // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 33. N 2. P. 199–204.
72. *Monteleone P., Serritella C., Martiadis V., Scognamiglio P., Maj M.* Plasma obestatin, ghrelin, and ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. N 11. P. 4418–4421
73. *Pan W., Tu H., Kastin A.J.* Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin // *Peptides.* 2006. Vol. 27. N 4. P. 911–916.
74. *Sobrino Crespo C., Perianes Cachero A., Puebla Jiménez L., Barrios V., Arilla Ferreira E.* Peptides and food intake // *Front. Endocrinol.* 2014. Vol. 5: 58.
75. *Szlis M., Wojcik-Gladysz A.* Neuromodulatory action of obestatin on the secretory activity of the hypothalamic-pituitary axis // *Zesz. Nauk. Uniw. Szczeciński. Acta Biol.* 2014. Vol. 21. P. 125–134.
76. *Alén B.O., Nieto L., Gurriarán-Rodríguez U., Mosteiro C.S., Álvarez-Pérez J.C., Otero-Alén M., Camiña J.P., Gallego R., Garcia-Caballero T., Martín-Pastor M.* The NMR structure of human obestatin in membrane-like environments: insights into the structure-bioactivity relationship of obestatin // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. N 10: e45434.
77. *Gurriarán-Rodríguez U., Santos-Zas I., González-Sánchez J., et al.* Action of obestatin in skeletal muscle repair: stem cell expansion, muscle growth, and microenvironment remodeling // *Mol. Ther.* 2015. Vol. 23. N 6. P. 1003–1021.
78. *Szlis M., Polkowska J., Skrzeczyńska E., Przybył B.J., Wojcik-Gladysz A.* Does obestatin modulate the hypothalamic appetite-regulating network in peripubertal sheep? // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2018. Vol. 102. N 3. P. 690–700.
79. *Granata R., Settanni F., Gallo D., Trovato L., Biancone L., Cantaluppi V., Nano R., Annunziata M., Campiglia P., Arnoletti E., Ghè C., Volante M., Papotti M., Muccioli G., Ghigo E.* Obestatin promotes survival of pancreatic β -cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of β -cell mass and function // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. N 4. P. 967–979.
80. *Granata R., Gallo D., Luque R.M., et al.* Obestatin regulates adipocyte function and protects against diet-induced insulin resistance and inflammation // *FASEB J.* 2012. Vol. 26. N 8. P. 3393–3411.
81. *Gargantini E., Lazzari L., Settanni F., Taliano M., Trovato L., Gesmundo I., Ghigo E., Granata R.* Obestatin promotes proliferation and survival of adult hippocampal progenitors and reduces amyloid- β -induced toxicity // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016. Vol. 422. P. 18–30.
82. *Pradhan G., Wu C.S., Lee J.H., Kanikarla P., Guo S., Yechoor V. K., Samson S. L., Sun Y.* Obestatin stimulates glucose-induced insulin secretion through ghrelin receptor GHS-R // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. N 1: 979.

83. Szakács J., Csabafi K., Lipták N., Szabó G. The effect of obestatin on anxiety-like behaviour in mice // *Behav. Brain Res.* 2015. Vol. 293. P. 41–45.
84. Fekete E.M., Zhao Y., Szücs A., Sabino V., Cottone P., Rivier J., Vale W.W., Koob G. F., Zorrilla E.P. Systemic urocortin 2, but not urocortin 1 or stressin1-A, suppresses feeding via CRF2 receptors without malaise and stress // *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 164. N 8. P. 1959–1975.
85. Ataka K., Inui A., Asakawa A., Kato I., Fujimiya M. Obestatin inhibits motor activity in the antrum and duodenum in the fed state of conscious rats // *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 2008. Vol. 294. N 5. P. G1210–G1218.
86. Wellman P.J. Modulation of eating by central catecholamine systems // *Curr. Drug Targets.* 2005. Vol. 6. N 2. P. 191–199.
87. Tecott L.H. Serotonin and the orchestration of energy balance // *Cell Metab.* 2007. Vol. 6. N 5. P. 352–361.
88. Brunetti L., Michelotto B., Orlando G., Vacca M. Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 372. N 3. P. 237–240.
89. Brunetti L., Recinella L., Orlando G., Michelotto B., Di Nisio C., Vacca M. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 454. N 2–3. P. 189–192.
90. Brunetti L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Vacca M. Peptide YY (3–36) inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 519. N 1–2. P. 48–51.
91. Motorykina E.S., Khirazova E.E., Maslova M.V., Maklakova A.S., Graf A.V., Bayzhymanov A.A., Kurko O.D., Zamyatina L.A., Andreyeva L.A., Sokolova N.A., Myasoyedov N.F., Kamenskii A.A. Changes in feeding and drinking motivations and glucose content in male rats after single or chronic administration of obestatin or its fragment (1–4) // *Dokl. Biol. Sci.* 2015. Vol. 460. P. 1–4.
92. Samson W.K., Yosten G.L.C., Chang J.K., Ferguson A.V., White M.M. Obestatin inhibits vasopressin secretion: evidence for a physiological action in the control of fluid homeostasis // *J. Endocrinol.* 2008. Vol. 196. N 3. P. 559–564.
93. Agnew A., Calderwood D., Chevallier O.P., Greer B., Grieve D.J., Green B.D. Chronic treatment with a stable obestatin analog significantly alters plasma triglyceride levels but fails to influence food intake; fluid intake; body weight; or body composition in rats // *Peptides.* 2011. Vol. 32. N 4. P. 755–762.
94. Bliss E.S., Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9: 900.
95. Fujimiya M., Ataka K., Asakawa A., Chen C.Y., Kato I., Inui A. Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides // *Digestion.* 2012. Vol. 85. N 2. P. 90–94.
96. Chen C.Y., Lee W.J., Chong K., Lee S.D., Liao Y.D. Impact of intracerebroventricular obestatin on plasma acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 levels, and on gastric emptying in rats // *Mol. Med. Rep.* 2012. Vol. 6. N 1. P. 191–196.
97. Bassil A.K., Häglund Y., Brown J., Rudholm T., Hellström P.M., Näslund E., Lee K., Sanger G.J. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 150. N 1. P. 58–64.
98. Grande C., Gesmundo I., Settanni F., Taliano M., Gallo D., Gargantini E., Ghigo E., Granata R. Obestatin enhances in vitro generation of pancreatic islets through regulation of developmental pathways // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. N 5.
99. Ren A.J., Guo Z.F., Wang Y.K., Wang L.G., Wang W.Z., Lin L., Zheng X., Yuan W.J. Inhibitory effect of obestatin on glucose-induced insulin secretion in rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 369. N 3. P. 969–972.
100. Gao X.Y., Kuang H.Y., Liu X.M., Wang X.Y., Pan Y.H., Ma X.X. Decreased obestatin in plasma in metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 79. N 1. P. e5–e6.
101. Fujimiya M., Asakawa A., Ataka K., Kato I., Inui A. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastroduodenal motility in conscious rats // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. N 41. P. 6318–6326.
102. Morley J.E., Farr S.A., Sell R.L., Hileman S.M., Banks W.A. Nitric oxide is a central component in neuropeptide regulation of appetite // *Peptides.* 2011. Vol. 32. N 4. P. 776–780.
103. Agnew A.J., Robinson E., McVicar C.M., Harvey A.P., Ali I.H.A., Lindsay J.E., McDonald D.M., Green B.D., Grieve D.J. The gastrointestinal peptide obestatin induces vascular relaxation via specific activation of endothelium-dependent NO signalling // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 166. N 1. P. 327–338.
104. Penna C., Tullio F., Femmino S., Rocca C., Angelone T., Cerra M.C., Gallo M.P., Gesmundo I., Fanciulli A., Brizzi M.F., Pagliaro P., Alloati G., Granata R. Obestatin regulates cardiovascular function and promotes cardioprotection through the nitric oxide pathway // *J. Cell. Mol. Med.* 2017. Vol. 21. N 12. P. 3670–3678.
105. Vergote V., Baert B., Vandermeulen E., Peremans K., van Bree H., Slegers G., Burvenich C., De Spiegeleer B. LC-UV/MS characterization and DOE optimization of the iodinated peptide obestatin // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008. Vol. 46. N 1. P. 127–136.
106. Khirazova E.E., Maslova M.V., Motorykina E.S., Frid D.A., Graf A.V., Maklakova A.S., Sokolova N.A., Kamenskii A.A. Effects of single intranasal administration of obestatin fragments on the body weight and feeding and drinking behaviors // *Dokl. Biol. Sci.* 2013. Vol. 453. N 1. P. 336–337.
107. Subasinghage A.P., Green B.D., Flatt P.R., Irwin N., Hewage C.M. Metabolic and structural properties of human obestatin {1–23} and two fragment peptides // *Peptides.* 2010. Vol. 31. N 9. P. 1697–1705.
108. Motorykina E.S., Khirazova E.E., Maslova M.V., Graf A.V., Maklakova A.S., Bayzhymanov A.A., Kurko O.D., Andreyeva L.A., Sokolova N.A., Myasoyedov N.F., Kamenskii A.A. Changes in behavior and blood corticosterone level in male and female rats after single administration of obestatin fragment 1–4 // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 161. N 2. P. 218–220.

Поступила в редакцию 18.03.2020 г.

После доработки 12.04.2020 г.

Принята в печать 17.05.2020 г.

REVIEW

Obestatin and its fragments: a new approach to the regulation of body weight in normal and pathological conditions

A.V. Graf^{1, 2}, E.E. Khirazova¹, M.V. Maslova^{1,*}, N.A. Sokolova¹

¹*Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1–12, 119234 Moscow, Russia;*

²*Institute of Nano-, Bio-, Informational, Cognitive and Socio-humanistic Sciences and Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology, Maximova Street 4, 123098 Moscow, Russia*

**e-mail: maslova_masha@mail.ru*

Gastrointestinal diseases and eating disorders are among the most common pathologies in the world. One of the most widespread and dangerous consequence of many eating disorders is an uncontrolled weight gain that often leads to obesity. This review focuses on the 15-year-long studies of obestatin – one of the potential regulators of the eating behavior. This peptide contains 23 amino-acids and appears due to the processing of preproghrelin responsible for the coding of another orexigenic protein ghrelin. Obestatin and ghrelin have multiple physiological functions including the appetite regulation. Obestatin was originally obtained from the gastric mucosa in rats, but subsequent studies showed that it could be expressed in various tissues and had different effects in various organs and tissues. This review emphasizes possible anorexigenic effects of this peptide and their mechanisms. Despite the 15 years of research on obestatin, its influence on different organs and the mechanism of anorexigenic effects, in particular, bring about a lot of discussion. This is primarily due to the ambiguity of the peptide receptors determination, and is also related to the possible degradation of the molecule into the small fragments, which, in turn, can have their own effects. The local effects of obestatin and its derivatives in peripheral tissues and the possible effect at the central level indicate the potential of these peptides for the further studies. For example, these compounds can be considered as the potential therapeutic substances for eating disorders treatment. The aim of this work was to describe the relevance of the problem connected with obesity treatment and to summarize the results of numerous studies on obestatin and its fragments and their effects on the appetite regulation in order to explain its possible mechanisms.

Keywords: *obestatin, eating behavior regulators, eating disorders, orexigenic peptides, anorexigenic peptides, obesity*

Сведения об авторах

Граф Анастасия Викторовна – канд. биол. наук, доц. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: *nastjushka@gmail.com*.

Хиразова Елизавета Эдуардовна – канд. биол. наук, ассистент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: *ekhirazova@gmail.com*.

Маслова Мария Вадимовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: *maslova_masha@mail.ru*.

Соколова Наталия Александровна – докт. биол. наук, проф. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: *1945@mail.ru*.