

Гуморальная регуляция пищевого поведения: устоявшиеся и новые концепции

Е. А. Лялюкова¹, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

З. А. Беслангурова², ORCID: 0000-0001-6261-6781, beszarema@mail.ru

А. Я. Чамокова², ORCID: 0000-0003-1092-4269, achamokova@mkgtu.ru

А. А. Халаште², Khalashte007@yandex.ru

Ю. Ю. Мигунова², ORCID: 0000-0003-4475-5168, migunovajulia@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Майкопский государственный технологический университет; 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177

Резюме. Понимание мотивационных факторов, определяющих выбор продуктов и особенности питания, важно для борьбы с эпидемиями ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Пищевое поведение находится под контролем сложной системы, которая включает взаимодействие центральных и гуморальных звеньев регуляции. В обеспечении центральных механизмов ключевую роль играют кора и зоны вознаграждения в лимбической системе («гедоническая» регуляция), в которых анализируются стимулы, поступающие из окружающей среды: пищевые (внешний вид, вкус, запах пищи), непищевые (эмоциональный дискомфорт, стресс), и гипоталамус, стимуляция вентромедиальных ядер которого сопровождается снижением аппетита, а стимуляция латеральных – усиливанием. Ведущую роль в обеспечении гуморальной (гомеостатической, периферической) регуляции играют гормоны желудочно-кишечного тракта и жировой ткани, обладающие орексигенными или анорексигенными эффектами, среди них: грелин, глюкагон-подобный пептид, обестатин, лептин, холецистокинин, глюкозависимый инсулинопротонный полипептид, секретин, пептид тирозин-тирофил, инсулин, инсулиноподобный пептид, нейротензин, субстанция Р и многие другие. Энтероэндокринные клетки различаются по распределению в желудочно-кишечном тракте, от желудка до прямой кишки и включают различные физиологические реакции на каждом этапе пищеварительного процесса. Использование методов нейровизуализации для демонстрации специфических реакций в ответ на пищевой стимул позволяет подтвердить существующие гуморальные нарушения на уровне «кишечник – мозг». Изучение гормонов пищевого поведения помогает объяснить, почему существует тяготение к определенному выбору продуктов, как модифицировать это поведение и пищевые предпочтения. Знание биологических механизмов, управляющих пищевым поведением, поможет обеспечить эффективность лечения ожирения и связанных с ним расстройств. Инъекция гормонов, регулирующих пищевое поведение, сопровождается активацией соответствующих участков мозга, участвующих в регуляции пищевого поведения. Персонализированная медицина, направленная на поведенческую и фармакологическую коррекцию нарушений гормонального статуса, является перспективной современной медицинской практикой. Цель обзора – представить новые научные данные о нейрогуморальных механизмах в формировании пищевого поведения.

Ключевые слова: здоровье, рациональное питание, пищевое поведение, гормоны, нейрогуморальные механизмы, ожирение.

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Беслангурова З. А., Чамокова А. Я., Халаште А. А., Мигунова Ю. Ю. Гуморальная регуляция пищевого поведения: устоявшиеся и новые концепции // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 23-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.003

Humoral regulation of eating behavior: established and new concepts

Elena A. Ljajukova¹, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

Zarema A. Beslangurova², ORCID: 0000-0001-6261-6781, beszarema@mail.ru

Asiya Ya. Chamokova², ORCID: 0000-0003-1092-4269, achamokova@mkgtu.ru

Aidamirkhan A. Halashte², Khalashte007@yandex.ru

Yuliya Y. Migunova², ORCID: 0000-0003-4475-5168, migunovajulia@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenin Str., Omsk, 644099, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University; 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia

Abstract. Understanding of the motivational factors behind food choices and eating habits is essential to combating the epidemics of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. Eating behavior is controlled by a complex system, which includes the interaction of central

and humoral links of regulation. Regarding the central mechanisms, the key role is played by the cortex and reward zones in the limbic system ("hedonic" regulation), in which the triggers coming from the environment are analyzed: food (appearance, taste, smell of food), non-food (emotional discomfort, stress), and the hypothalamus, stimulation of the ventromedial nuclei of which is accompanied by a decrease in appetite, and stimulation is accompanied by an increase. The leading role in providing humoral (homeostatic, peripheral) regulation is played by hormones of the gastrointestinal tract and adipose tissue, which have orexigenic or anorexigenic effects, among them: ghrelin, glucagon-like peptide, obestatin, leptin, cholecystokinin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, secretin, peptide tyrosine-tyrosine, insulin, insulin-like peptide, neuropeptide Y, substance P and many others. Enteroendocrine cells vary in distribution throughout the gastrointestinal tract, from the stomach to the rectum, and involve different physiological responses at each stage of the digestive process. The use of neuroimaging methods to demonstrate specific reactions in response to a food stimulus makes it possible to confirm existing humoral disorders at the "gut – brain" level. The study of eating hormones helps explain why cravings for certain food choices exist, how to modify these behaviors and food preferences. Knowledge of the biological mechanisms governing eating behavior will help ensure the effectiveness of the treatment of obesity and related disorders. The injection of hormones that regulate eating behavior is accompanied by the activation of the corresponding brain regions involved in the regulation of eating behavior. Personalized medicine aimed at behavioral and pharmacological correction of hormonal status disorders is a promising modern medical practice. The purpose of the review is to present new scientific data on neurohumoral mechanisms in the formation of eating behavior.

Keywords: health, rational nutrition, eating behavior, hormones, neurohumoral mechanisms, obesity.

For citation: Ljaljukova E. A., Beslangurova Z. A., Chamokova A. Ya., Halashte A. A., Migunova Yu. Yu. **Humoral regulation of eating behavior: established and new concepts** // Lechaschi Vrach. 2023; 4 (26): 23-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.003

Одной из главных основ сохранения здоровья и, соответственно, формирования правильного пищевого поведения человека является рациональное питание, которое обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз) и поддержку жизнедеятельности (рост, развитие, нормальное функционирование) органов, систем и организма в целом. Общие требования к пищевому рациону таковы: соответствие суточного рациона питания энергозатратам организма; его обеспечение пищевыми веществами в количествах и пропорциях, соответствующих физиологическим потребностям; соответствие химической структуры пищи пищеварительным ферментам (правило соответствия); правильное распределение пищевого рациона в течение дня; безупречность рациона питания в санитарно-эпидемиологическом отношении [1].

Пищевое поведение (ПП) человека представляет собой сложное взаимодействие физиологических, психологических, социальных и генетических факторов, влияющих на время приема пищи, объем ее потребления, предпочтения в выборе продуктов.

Изучение ПП, моделей питания и пищевых предпочтений помогает объяснить, почему существует тяготение к определенному выбору продуктов и как модифицировать это поведение. Знание биологических механизмов, управляющих ПП, может обеспечить эффективные цели лечения ожирения и связанных с ним расстройств.

Понимание мотивационных факторов, определяющих ПП, важно для борьбы с эпидемиями ожирения, сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку диетотерапия является важным аспектом их лечения [1].

Необходимо понимать гомеостатические и гедонистические механизмы, управляющие потреблением пищи. Избыток поступления энергии может быть следствием нарушений или особенностей (определенных типов) ПП, которые формируются под воздействием различных факторов (генетические нарушения, патология центральной нервной системы (ЦНС), психологические особенности личности пациента, социальные факторы, стресс), а также дисбаланса гормонов, регулирующих аппетит [2].

ПП находится также под контролем сложной системы, которая включает взаимодействие центральных и гумо-

ральных звеньев регуляции [2]. В обеспечении центральных механизмов ключевую роль играют кора и зоны вознаграждения в лимбической системе (гедоническая регуляция), в которых анализируются стимулы, поступающие из окружающей среды: пищевые (внешний вид, вкус, запах пищи), непищевые (эмоциональный дискомфорт, стресс) [3], а также гипоталамус, стимуляция вентромедиальных ядер которого сопровождается снижением аппетита, а стимуляция латеральных – усилением [4].

Гуморальная регуляция ПП

Ведущую роль в обеспечении гуморальной (гомеостатической, периферической) регуляции играют гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и жировой ткани [5]. Известно более 20 гормонов, в различной степени вовлеченных в регуляцию ПП и обладающих орексигенными или анорексигенными эффектами [5, 6]. Желудочно-кишечные пептиды секрециируются энтероэндокринными клетками (ЭЭК) в ответ на потребление питательных веществ и энергии и модулируют потребление пищи либо через афферентные нервы, включая блуждающий, либо непосредственно в ЦНС. Фармакологические вмешательства и шунтирование желудка для лечения ожирения повышают уровень энтероэндокринных гормонов, а также изменяют предпочтения в еде. ЭЭК различаются по распределению в ЖКТ от желудка до прямой кишки, что отражает различные стимулы и результирующие физиологические реакции на каждом этапе ЖКТ [5, 6].

Грелин (grelin) – пептид из 28 аминокислот, нейроэндокринный гормон ЖКТ (преимущественно дна желудка) [7, 8], вырабатывается также поджелудочной железой и участвует в стимуляции приема пищи и чувства голода через рецепторы в гипоталамусе [9]. Уровни грелина в плазме повышаются перед едой и подавляются приемом пищи [10]. Грелин обеспечивает положительный энергетический баланс, увеличивает потребление сладких продуктов [7, 8]. Действуя как антагонист лептина, грелин регулирует синтез и секрецию нейропептидов гипоталамуса, обеспечивающих регуляцию центров голода и насыщения [7]. У здоровых людей без ожирения уровень грелина максимально повышается натощак (примерно в два раза), может сохраняться повышенным в первые 20 минут после начала еды и снижается в пост-прандиальный период на 35-55%, достигая максимального

снижения примерно через час после начала еды и сохраняя это максимальное снижение в течение 150-250 минут [8].

Уменьшение уровня грелина после еды зависит от ее калорийности и состава: он более значимо снижается после жирной еды по сравнению с углеводистой или белковой. Содержание пищевых волокон также влияет на постпрандиальную динамику уровня грелина [11]. Этот факт требует стандартизации питания при изучении уровня грелина в различных клинических ситуациях. Кроме того, на продукцию грелина влияют температура окружающей среды и продолжительность сна. Уровень грелина натощак существенно снижен у большинства пациентов с ожирением и отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), количеством жира в организме и уровнями инсулина и лептина натощак [12].

В большинстве исследований отмечено недостаточное снижение грелина плазмы после еды или его отсутствие у пациентов с ожирением, инсулинерезистентностью (ИР) и СД 2 типа [12, 13], что может способствовать увеличенному потреблению пищи из-за отсутствия своевременного появления чувства насыщения и формированию патологического ПП. Нельзя исключить, что у пациентов с различными типами ПП изменения уровня грелина после еды могут носить различный характер. В экспериментальных моделях СД отмечено повышение уровня грелина [7], однако при обследовании пациентов с СД без значимого ожирения уровень грелина существенно не отличался от такового у здоровых лиц из контрольной группы [8], а у пациентов с ИР и ожирением был снижен [12]. Уровень грелина связан с уровнем глюкозы и инсулина [8, 12]. Введение грелина усиливает эмоциональную реакцию на ожидание еды [13-16].

Глюкагонподобный пептид-1 (glucagon-like peptide, GLP-1) – инкретин, вырабатываемый в основном L-клетками ЖКТ и в меньшей степени – нейронами ЦНС, играет ключевую роль в гомеостазе глюкозы. Под влиянием GLP-1 снижается аппетит, замедляется эвакуация пищи из желудка, ингибируется выработка соляной кислоты и глюкагона, что ускоряет наступление чувства насыщения, повышается продукция инсулина глюкозависимым путем [17, 18].

Рецепторы к GLP-1 экспрессируются в ЦНС, гипоталамусе, периферических нервных волокнах, органах ЖКТ (поджелудочная железа) [18]. GLP-1 ингибирует продукцию орексигенных гипоталамических нейропептидов и увеличивает экспрессию гена проопиомеланокортина (proopiomelanocortin, ПОМС) и его секрецию [18], ускоряя наступление чувства сытости. Вклад GLP-1 в регуляцию ПП сложен, а его эффекты на аппетит осуществляются тремя путями: GLP-1 из ЖКТ действует эндокринно и через афферентные волокна блуждающего нерва. GLP-1, продуцируемый в ЦНС, оказывает действие нерецепторным путем, проникая через гематоэнцефалический барьер и воздействуя на ядра одиночного пути (*tractus solitarius*), область *postrema* (центр рвоты) и моторное ядро блуждающего нерва [18]. У здоровых людей уровень GLP-1 натощак очень низкий и быстро повышается после углеводистой и содержащей жиры пищи [5]. У пациентов как с ожирением, так и с СД 2 типа уровень GLP-1, как правило, снижен [17, 18], а у людей с высокими степенями ожирения резко снижен не только базальный уровень GLP-1, но и практически отсутствует его постпрандиальный прирост [5]. У большинства пациентов с СД 2 типа снижена не только продукция GLP-1, но и чувствительность к его физиологическим уровням [19].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что внутривенное введение GLP-1 снижает потребление

пищи за счет уменьшения размера порции, оказывает влияние на модуляцию дофаминергической передачи сигналов в ЦНС [20]. GLP-1 дозависимо снижает потребление алкоголя, в то время как фармакологическая блокада GLP-1 рецепторов в ЦНС ослабляет вызванный алкоголем эффект локомоторной стимуляции [21]. Интересно, что этот эффект распространяется и на никотин [22]. Однако, в отличие от холецистокина, GLP-1 не оказывает влияния на индуцированные морфином зоны в головном мозге, что позволяет предположить, что аналоги GLP-1 не подходят для лечения опиоидной зависимости [23].

Более высокие концентрации GLP-1 в плазме натощак связаны с более низким потреблением углеводов и простых сахаров у людей (с ИМТ $30,3 \pm 9,5$, без СД 2 типа) [24]. Заместительная терапия, а именно ведение аналога человеческого GLP-1 лираглутида, эффективна в лечении расстройств пищевого поведения [25].

Обстатин (obestatin) противодействует действию грелина и отвечает за чувство сытости и снижение потребления пищи [26].

Лептин (leptin, LEP) – гормон анорексии, который вырабатывается преимущественно в жировой ткани и в небольших количествах в слизистой дна желудка, скелетных мышцах, эпителии молочных желез [5]. Его основная роль заключается в регулировании аппетита, в частности в защите организма от голода, путем подачи сигнала в мозг о количестве белой жировой ткани в организме, отражающем состояние его энергетических запасов. Потеря функции лептина, или снижение его продукции, или изменение передачи сигналов, индуцированное его рецептором LEPR, были идентифицированы у пациентов с тяжелым ожирением. Клиническая картина больных, дефицитных по генам LEP или рецептора лептина (LEPR), очень сходна. Это сочетание гиперфагии, снижения тонуса симпатической нервной системы, гипогонадизма, умеренного гипотиреоза и нарушения лимфоцитарного иммунитета [27].

Лептин подавляет активность нейропептид- γ -содержащих нейронов (центр голода) и стимулирует ПОМС-содержащие нейроны (центр насыщения). Специфическая транспортная система лептина позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая эффекты в ЦНС [17]. Повышение уровня лептина не только обеспечивает наступление чувства насыщения во время еды, увеличивает термогенез и скорость обменных процессов, но и тормозит глюконеогенез в печени, снижает утилизацию глюкозы тканями, вызывая ИР скелетных мышц и ЖКТ. Лептин увеличивает экспрессию рецепторов GLP-1 в гипоталамусе, повышая чувствительность к нему и его продукцию в ЦНС [17].

У лиц с ожирением, как правило, уровень лептина в крови высок, что объясняется резистентностью к этому гормону [5]. Динамика уровня лептина при ожирении носит зависимый от пола характер: уровень плазменного лептина повышается у тучных женщин гораздо сильнее, чем у мужчин [5]. Оценка гормонов, регулирующих аппетит, сложна, так как на их уровень влияет целый ряд факторов (длительность сна, температура окружающей среды, стресс, пол и уровень половых гормонов, на постпрандиальный уровень – количество и характер еды). Помимо того, у пациентов с ожирением может формироваться резистентность к гормонам. В литературе представлены данные о развитии резистентности к GLP-1 [18], лептину [5], грелину [12], коррелирующие с ИМТ. Поэтому при изучении их вклада в ПП требуется оценка не только уровня этих гормонов натощак (прежде всего гре-

лина), но и изменения их уровня в ответ на поступление пищи (постпрандиальные уровни).

Лептин и холецистокинин (cholecystokinin, CCK) работают в оппозиции к грелину, вызывая чувство сытости. ССК высвобождается в ответ на липиды и способствует быстрому постпрандиальному насыщению, в отличие от длительного действия лептина [28]. ССК, продуцируемый ЭЭК-клетками и ЦНС, представляет собой насыщающий пептид, который высвобождается постпрандиально в ответ на прием жиров (как насыщенных, так и длинноцепочечных жирных кислот), малых пептидов и аминокислот. Голодание приводит к снижению ССК в плазме, в то время как периферическое введение перед началом приема пищи дозозависимо уменьшает размер порции у грызунов и людей; поэтому он считается кратковременным сигналом насыщения. Введение холецистокинина в гипоталамус снижает потребление пищи [14]. ССК также участвует в терморегуляции, сексуальном поведении, беспокойстве и памяти. Было показано, что антагонизм к рецептору ССК 1 снижает потребление этанола у крыс, в то время как антагонизм к рецептору ССК 2 снижает потребление кокаина [15]. Также примечательно, что ССК через свои подтипы рецепторов еще и модулирует поведение, связанное с тревогой [16].

Глюкозозависимый инсулинопротропный полипептид (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), пептидный гормон из 42 аминокислот, секретируется ЭЭК в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки в ответ на питательные вещества [29]. В недавнем исследовании внутривенное введение GIP снижало потребление пищи и массу тела у мышей [30]. Ранее было показано, что введение GIP улучшало показатели липидов крови и купировало вызванный диетой стеатогепатит [31]. Следует отметить, что ни одно исследование не смогло продемонстрировать увеличение потребления пищи или увеличение массы тела в ответ на агонисты рецепторов GIPR. Суждение о том, что активация GIPR может способствовать увеличению веса, основано на уменьшении увеличения веса при блокировании передачи сигналов GIPR. Недавно продемонстрировано, что передача сигналов GLP-1R блокируется антителом к нему [32].

Секретин (secretin, SCT) представляет собой пептид из 27 аминокислот, секрецируемый двенадцатиперстной кишкой и головным мозгом [33, 34]. Его рецептор (SCTR) широко распространен в ЦНС, включая гиппокамп, гипоталамус и продолговатый мозг [34]. Периферическое лечение с помощью SCT снижало потребление пищи в состоянии сытости и натощак [35] – эффект, зависящий от SCTR [36]. Интересно, что внутривенное вливание SCT также повышало уровень лептина в плазме [37]. Совсем недавно сообщалось, что секретиновые реакции, стимулированные приемом пищи, активируют бурую жировую ткань и подавляют голод за счет ингибирования орексигенных нейронов и стимуляции анорексигенных сигналов через нейроны РОМС (прогормон гипофиза проопиомеланокортин) [38]. Однако еще предстоит продемонстрировать, влияет ли это на предпочтения в еде. Совсем недавно сообщалось, что секретиновые реакции, стимулированные приемом пищи, активируют бурую жировую ткань и подавляют голод за счет ингибирования орексигенных нейронов и стимуляции анорексигенных сигналов через нейроны РОМС [38].

Пептид тирозин-тиразин (peptide tyrosine-tyrosine, PYY) представляет собой пептид из 36 аминокислот со структурным сходством с полипептидом поджелудочной железы [39]. PYY экспрессируется в афферентных нейронах блуждающего

нерва. Высвобождается из L-клеток в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке, достигая самых высоких уровней в толстой/прямой кишке [40]. После еды концентрации PYY в плазме повышаются и достигают пика в течение 1-2 часов после приема, оставаясь повышенными до 6 часов [41]. Состав пищи влияет на секрецию PYY, при этом уровень белка выше, чем уровень липидов и углеводов. Периферическое введение PYY₃₋₃₆ снижает потребление пищи и массу тела у экспериментальных животных [42]. Совсем недавно было показано, что PYY увеличивает потребление пищи за счет увеличения размера порции. PYY₃₋₃₆ снижает мотивацию к поиску пищи с высоким содержанием жиров [43].

Как у худых, так и у тучных людей внутривенная инфузия PYY₃₋₃₆ снижает потребление пищи, и этот аноректический эффект приводит к активации аноректических нейронов РОМС [44]. В состоянии сытости, когда уровень PYY в плазме повышен, наблюдалась повышенная нервная активность в каудолатеральной орбитальной лобной коре, тогда как в состоянии голода, когда уровень PYY в плазме низок, наблюдалась активация гипоталамуса [45]. На сегодняшний день побочный эффект высоких доз PYY (тошнота) ограничивает его ценность в качестве мишени для лечения ожирения [46, 47].

Инсулин (insulin) также является аппетит-регулирующим гормоном, проявляя свою активность в гипоталамусе, вентральной тегментальной зоне (зоне поощрения/удовольствия от еды) [5, 19].

Инсулиноподобный пептид 5 (insulin-like peptide, INSL5) – представитель семейства пептидов релаксина и сходный по структуре с инсулином и инсулиноподобными факторами роста – является эндогенным лигандом для рецептора-4 семейства релаксинов/инсулиноподобных пептидов, связанных с G-белком (RXFP4) [48]. Он продуцируется подмножеством L-клеток в дистальном отделе толстой кишки, активируется при ограничении калорий и снижается при возобновлении питания.

Нейротензин (neurotensin) – пептид, состоящий из 13 аминокислот, экспрессируется в ЦНС и ЖКТ. Внутривенное введение нейротензина уменьшало количество принимаемой пищи в эксперименте [49]. Хемогенетическая активация нейронов, экспрессирующих нейротензин, увеличивает двигательную активность и подавляет потребление пищи у экспериментальных животных [50]. В дополнение к его роли в контроле приема пищи, нейротензин участвует в различных процессах, включая терморегуляцию, модуляцию болевых стимулов, а также в развитии психотических реакций [51].

Субстанция P (substance P, SP) из системы нейрокининов, которые играют различные роли в физиологических процессах, начиная от регуляции боли и сердечно-сосудистой функции и заканчивая поведением [52]. Нейрокинины представляют собой класс пептидных сигнальных молекул, которые опосредуют ряд центральных и периферических функций, включая обработку болевого сигнала, функцию ЖКТ, реакцию на стресс и тревогу. Последние данные связывают эти нейропептиды с поведением, ассоциированным с наркозависимостью. В частности, было показано, что SP и нейротинин В (NKB) влияют на реакцию на алкоголь, кокаин и/или опиаты. SP и NKB предпочтительно связываются с рецептором нейротинина-1 (NK1R) и рецептором нейротинина-3 (NK3R) соответственно, но имеют некоторое средство ко всем классам рецепторов нейротинина при высоких концентрациях. Было показано, что SP, один из трех нейротининовых

пептидов, изменяет реакцию на алкоголь, кокаин и опиаты главным образом через рецептор нейрокинина-1 (NK1R), введение SP крысам также приводит к анорексигенному эффекту с повышением толерантности к голоданию.

Функциональная магнитно-резонансная томография (functional magnetic resonance imaging, fMRI) – метод нейровизуализации, который в последнее время стал использоваться как метод эффективного изучения ПП [53].

Выше было показано, что различные когнитивные пути участвуют в мотивации и контроле ПП. Использование методов нейровизуализации, особенно fMRI, для демонстрации специфических нервных реакций в ответ на пищевой стимул произвело революцию в изучении ПП. Принцип метода – выявление областей в мозге, которые демонстрируют повышенное поглощение глюкозы и, следовательно, повышенную активность в ответ на определенные стимулы.

fMRI не позволяет увидеть электрическую активность нейронов через локальное изменение кровотока. Это возможно благодаря феномену нейроваскулярного взаимодействия – регионального изменения кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов. Данный эффект достигается через сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, поскольку при усиении активности нейроны нуждаются в большем количестве кислорода и питательных веществ, приносимых с током крови [54]. Методика fMRI позволяет непосредственно оценить изменение гемодинамики.

Нейрофизиологическая обработка в ответ на пищу в основном осуществляется в левом полушарии, особенно в дорсальном и вентральном полосатом теле, веретенообразной извилине и островке – последние два известны как первичный вкусовой комплекс [55, 56].

Инъекция гормонов, регулирующих ПП, сопровождается активацией соответствующих структур мозга, участвующих в активации ПП [55].

Заключение

В литературном обзоре мы подчеркнули:

- значение рационального питания в формировании правильного ПП человека для обеспечения постоянства внутренней среды организма (гомеостаза) и поддержки жизнедеятельности (рост, развитие, функции органов и систем) на высоком уровне;
- растущую роль специфических кишечных пептидов, так называемых аппетит-регулирующих гормонов, в формировании ПП;
- потребление пищи имеет большое значение для поддержания гомеостаза массы тела;
- гастроинтестинальные гормоны оказывают орексигенное и анорексигенное действие, являются физиологическими регуляторами потребления пищи, способствуют контролю над аппетитом, играют существенную роль в формировании чувства насыщения, удовольствия, позитивного эмоционального состояния. Это косвенно подтверждает тот факт, что люди, перенесшие бariatрические операции, подвергались повышенному риску расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, или психических расстройств;
- можно предположить, что в результате бariatрической хирургии и исключения значительной части гастроинтестинальных гормонов центры удовольствия в головном мозге в состоянии гормонального дисбаланса «переключаются» на другие внешние стимулы;

- персонализированная медицина, направленная на поведенческую и фармакологическую коррекцию нарушений гормонального статуса при особенностях ПП, является перспективной современной медицинской практикой. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Кучма В. Р., Горелова Ж. Ю. Оценка полноценности и адекватности питания, коррекция фактического пищевого рациона: Учебно-методическое пособие. 2014 г. [Kuchma V. R., Gorelova Zh. Yu. Evaluation of the usefulness and adequacy of nutrition, correction of the actual dietary intake: Educational and methodological manual. 2014 g.]
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO.
3. Kemps E., Herman C. P., Hollitt S., et al. The role of expectations in the effect of food cue exposure on intake // Appetite. 2016; 103: 259-264. DOI: 10.1016/j.appet.2016.04.026.
4. Travagli R. A., Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016; 13 (7): 389-401. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.76.
5. Ziauddeen H., Alonso-Alonso M., Hill J. O., et al. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake // Advances in Nutrition. 2015; 6 (4): 474-486. DOI: 10.3945/an.115.008268.
6. Engel J. A., Jerlhag E. Role of Appetite-Regulating Peptides in the Pathophysiology of Addiction: Implications for Pharmacotherapy // CNS Drugs. 2014; 28 (10): 875-886. DOI: 10.1007/s40263-014-0178-y.
7. Adamska E., Ostrowska L., Górska M., Krętowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes // Gastroenterology Review. 2014; 2: 69-76. DOI: 10.5114/pg.2014.42498.
8. Howick K., Griffin B., Cryan J., Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation // International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18 (12): 273. DOI: 10.3390/ijms18020273.
9. Shiiya T. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (1): 240-244. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8129.
10. Nakazato M., Murakami N., Date Y., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // Nature. 2001; 409: 194-198.
11. Callahan H. S., Cummings D. E., Pepe M. S., Breen P. A., Matthys C. C., Weigle D. S. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans // J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 1319-1324.
12. St-Pierre D. H., Rabasa-Lhoret R., Lavoie M. E., et al. Fiber intake predicts ghrelin levels in overweight and obese postmenopausal women. European journal of endocrinology // European Federation of Endocrine Societies. 2009; 161 (1): 65-72. DOI: 10.1530/eje-09-0018.
13. St-Pierre D. H., Karelis A. D., Coderre L., et al. Association of Acylated and Nonacylated Ghrelin with Insulin Sensitivity in Overweight and Obese Postmenopausal Women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92 (1): 264-269. DOI: 10.1210/jc.2006-1603.
14. Mannucci E., Tesi F., Ricca V., et al. Eating behavior in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus // Int. J. Obes. 2002; 26 (6): 848-853. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801976.
15. Blevins J. E., Stanley B. G., Reidelberger R. D. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats // Brain Res. 2000; 860: 1-10.
16. Crespi F. The role of cholecystokinin (CCK), CCK-A or CCK-B receptor antagonists in the spontaneous preference for drugs of abuse (alcohol or cocaine) in naive rats // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1998; 20: 679-697.

17. Bowers M. E., Choi D. C., Ressler K. J. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide // *Y. Physiol Behav.* 2012; 107: 699-710.

18. Ronveaux C. C., Tomé D., Raybould H. E. Glucagon-Like Peptide 1 Interacts with Ghrelin and Leptin to Regulate Glucose Metabolism and Food Intake through Vagal Afferent Neuron Signaling // *The Journal of Nutrition.* 2015; 145 (4): 672-680. DOI: 10.3945/jn.114.206029.

19. Covasa M., Swartz T. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 (Glp-1) in Eating Behavior. 2011; 189-201. DOI: 10.1007/978-0-387-92271-3_14.

20. Rask E., Olsson T., Soderberg S., et al. Impaired Incretin Re-sponse After a Mixed Meal Is Associated With Insulin Resistance in Nondiabetic Men // *Diabetes Care.* 2001; 24 (9): 1640-1645. DOI: 10.2337/diacare.24.9.1640.

21. Mietlicki-Baase E. G., Orlinski P. I., Rupprecht L. E., Olivos D. R., Alhadeff A. L., Pierce R. C., Hayes M. R. The food intake-suppressive effects of glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area are mediated by AMPA/kainate receptors // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; 305: E1367-E1374.

22. Vallöf D., Vestlund J., Jerlhag E. Glucagon-like peptide-1 receptors within the nucleus of the solitary tract regulate alcohol-mediated behaviors in rodents // *Neuropharmacology.* 2019; 149: 124-132.

23. Tuesta L. M., Chen Z., Duncan A., Fowler C. D., Ishikawa M., Lee B. R., Liu X. A., Lu Q., Cameron M., Hayes M. R., Kamenecka T. M., Pletcher M., Kenny P. J. GLP-1 acts on habenular avoidance circuits to control nicotine intake // *Nature Neurosci.* 2017; 20: 708-716.

24. Fortin S. M., Lipsky R. K., Lhamo R., Chen J., Kim E., Borner T., Schmidt H. D., Hayes M. R. GABA neurons in the nucleus tractus solitarius express GLP-1 receptors and mediate anorectic effects of liraglutide in rats // *Sci Translat Med.* 2020; 12: eaay8071.

25. Basolo A., Heinitz S., Stinson E. J., Begaye B., Hohenadel M., Piaggi P., Krakoff J., Votruba S. B. Fasting glucagon-like peptide 1 concentration is associated with lower carbohydrate intake and increases with overeating // *J Endocrinol Invest.* 2019; 42: 557-566.

26. Chao A. M., Wadden T. A., Walsh O. A., Gruber K. A., Alamuddin N., Berkowitz R. I., Tronieri J. S. Effects of liraglutide and behavioral weight loss on food cravings, eating behaviors, and eating disorder psychopathology // *Obesity.* 2019; 27: 2005-201.

27. Zhang J. V., Ren P. G., Avsian-Kretchmer O., et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science.* 2005; 310: 996-999.

28. Baron M., Froguel P., Bonnefond A. Du nouveau dans la génétique des formes monogéniques d'obésité et son impact pour mieux en comprendre la physiopathologie [Something new in the genetics of monogenic obesity and its insights into pathophysiology] // *Med Sci (Paris).* 2020; 36 (10): 859-865. French. DOI: 10.1051/medsci/2020156. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026327.

29. Dockray G. J. Cholecystokinin and gut-brain signalling // *Regul Pept.* 2009; 155 (1-3): 6-10.

30. Buchan A. M., Polak J. M., Capella C., Solcia E., Pearse A. G. Electronimmunocytochemical evidence for the K cell localization of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in man // *Histochemistry.* 1978; 56: 37-44.

31. Nam Koong C., Kim M. S., Jang B. T., Lee Y. H., Cho Y. M., Choi H. J. Central administration of GLP-1 and GIP decreases feeding in mice // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 490: 247-252.

32. Cui J., Shang A., Wang W., Chen W. Rational design of a GLP-1/GIP/Gcg receptor triagonist to correct hyperglycemia, obesity and diabetic nephropathy in rodent animals // *Life Sci.* 2020; 260: 118339.

33. Svendsen B., Capozzi M. E., Nui J., Hannou S. A., Finan B., Naylor J., Ravn P., D'Alessio D. A., Campbell J. E. Pharmacological antagonism of the incretin system protects against diet-induced obesity // *Mol Metab.* 2020; 32: 44-55.

34. Bayliss W. M., Starling E. H. The mechanism of pancreatic secretion // *J Physiol.* 1902; 28: 325-353.

35. Charlton C. G., O'Donohue T. L., Miller R. L., Jacobowitz D. M. Secretin immunoreactivity in rat and pig brain // *Peptides.* 1981; 2 (Suppl 1): 45-49.

36. Anil M. H., Forbes J. M. Effects of insulin and gastro-intestinal hormones on feeding and plasma insulin levels in sheep // *Hormone Metab Res.* 1980; 12: 234-236.

37. Cheng C. Y., Chu J. Y., Chow B. K. Central and peripheral administration of secretin inhibits food intake in mice through the activation of the melanocortin system // *Neuropharmacology.* 2011; 56: 459-471.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; lyalykova@rambler.ru

Беслангурова Зарема Аслановна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; beszarema@mail.ru

Чамокова Ася Январовна, к.м.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; achamokova@mkgtu.ru

Халаште Айдамиркан Аскерови, преподаватель кафедры госпитальной терапии и последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; Khalashte007@yandex.ru

Мигунова Юлия Юрьевна, к.с.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; migunovajulia@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Ljaljukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; lyalykova@rambler.ru

Zarema A. Beslangurova, MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; beszarema@mail.ru

Asiya Ya. Chamokova, MD, Associate Professor of the Department of Physiology and General Pathology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; achamokova@mkgtu.ru

Aidamirkhan A. Halashe, lecturer of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; Khalashte007@yandex.ru

Yuliya Yu. Migunova, Cand. of Sci. (Soc.), Associate Professor of the Department of Physiology and General Pathology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; migunovajulia@mail.ru

Поступила/Received 10.03.2023
Принята в печать/Accepted 13.03.2023