https://doi.org/10.56871/PED.2025.61.51.005 УДК 577.175.4+616-056.52+613.25+616.379-008.64

Ксенин, гормон сытости

А.Т. Марьянович[1], Д.Ю. Кормилец[2], М.В. Андреевская[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены сведения о физиологических эффектах ксенина-25, регуляторного пептида, который секретируется K-клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Те же клетки секретируют и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП, GIP). В соответствии с первичной структурой ксенина его относят к пептидному семейству нейротензина, в которое входят также мотилин, нейромедин N и грелин. Специфический ксениновый рецептор до настоящего времени не обнаружен, но известно, что ксенин способен связываться с нейротензиновыми рецепторами первого типа. После приема пищи уровень ксенина в плазме крови возрастает. Ксенин затормаживает эвакуацию пищи из желудка и снижает моторику тонкой кишки. Действуя через многочисленные периферические и центральные механизмы, ксенин усиливает ощущение сытости и снижает потребление пищи. Ксенин стимулирует секрецию инсулина и защищает бета-клетки островков Лангерганса от воздействия повреждающих факторов. В жировой ткани ксенин снижает липогенез и усиливает липолиз. Ксенин — один из самых древних, а, возможно, и самый древний из регуляторных пептидов: ксениновый мотив присутствует в первичной структуре белков у представителей всех таксонов — от прокариот до человека. Абсолютная консервативность пептида свидетельствует о его высокой биологической значимости. Созданные на основе ксенина длительно действующие искусственные гибридные пептиды имеют клинические перспективы при создании новых препаратов для лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: ксенин, сытость, ожирение, инсулин, сахарный диабет

Как цитировать
Марьянович А.Т., Кормилец Д.Ю., Андреевская М.В. Ксенин, гормон сытости. *Педиатр*. 2025;16(4):49–57. https://doi.org/10.56871/PED.2025.61.51.005.

Рукопись получена: 03.09.2025 **Рукопись одобрена: 17.10.2025** **Опубликована online: 05.12.2025**

https://doi.org/10.56871/PED.2025.61.51.005 UDC 577.175.4+616-056.52+613.25+616.379-008.64

Xenin, a hormone of satiety

Alexander T. Maryanovich[1], Dmitry Yu. Kormilets[2], Marina V. Andreevskaya[1]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Peterburg, Russia
[2] Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Peterburg, Russia

ABSTRACT

This review summarizes the physiological effects of xenin-25, a regulatory peptide secreted by K cells of the gastrointestinal mucosa. These same cells also secrete glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Based on its primary structure, xenin is classified as a member of the neurotensin family of peptides, which also includes motilin, neuromedin N, and ghrelin. A specific xenin receptor has not yet been identified, but xenin is known to bind to neurotensin receptors type 1. After a meal, xenin plasma levels increase. Xenin inhibits gastric emptying and reduces small intestinal motility. Acting through numerous peripheral and central mechanisms, xenin enhances the feeling of satiety and reduces food intake. Xenin stimulates insulin secretion and protects beta cells of the islets of Langerhans from damaging factors. In adipose tissue, xenin reduces lipogenesis and enhances lipolysis. Xenin is one of the most ancient, and possibly the most ancient, regulatory peptides: the xenin motif is present in the primary structure of proteins in all taxa, from prokaryotes to humans. The peptide's absolute conservatism attests to its high biological significance. Long-acting artificial hybrid peptides based on xenin hold clinical promise for the development of new drugs for the treatment of obesity and type 2 diabetes.

Keywords: xenin, satiety, obesity, insulin, diabetes mellitus

To cite this article
Maryanovich A.T., Kormilets D.Yu, Andreevskaya M.V. Xenin, a hormone of satiety. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025;16(4):49–57. https://doi.org/10.56871/PED.2025.61.51.005.

Submitted: 03.09.2025 **Accepted: 17.10.2025** **Published online: 05.12.2025**

ISSN 2079-7850 (Print)

Болезни, связанные с ожирением, признаются *главной* медицинской проблемой развитых стран в XXI столетии [1]. В связи с этим повышенный интерес научного сообщества привлекают вещества (как эндогенные, так и созданные на их основе лекарственные препараты), способные этот процесс нормализовать. И совершенно особое внимание уделяется субстанциям, потенциально пригодным для лечения *сахарного диабета*.

Регуляторные пептиды в качестве основы для создания лекарственных препаратов обладают многочисленными принципиальными преимуществами и немногими (технологическими) недостатками.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

В 1992 г. в Германии [2] выделили из слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта человека физиологически активный пентакосапептид и установили его первичную структуру (см. ниже). С-концевой пентамер этой молекулы (KRPWIL) оказался гомологичен уже известному на тот момент *ксенопсину* (xenopsin) — белку гладкой шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* — и авторы дали новому регуляторному пептиду близкое название — *ксенин* (xenin).

С-концевые фрагменты ксенина и нейротензина (neurotensin, NT) обладают некоторым структурным сходством:

MLTKFETKSARVKGLSFHPKRPWIL ксенин-25
QLYENKPRRPYIL нейротензин-13

На этом основании ксенин относят к пептидному семейству нейротензина [3, 4] или грелина/нейротензина, куда помимо упомянутых ксенина, нейротензина и грелина (ghrelin) входят мотилин (motilin) и нейромедин N (neuromedin N) [5].

Продукция ксенина

Ксенин присутствует не только в слизистой оболочке желудка человека, но и в других частях желудочно-кишечного тракта, а также за его пределами, где пепсиноподобная протеаза генерирует ксенин-25 из его предшественника [6].

Прием пищи стимулирует высвобождение ксенина из энтероэндокринных клеток, расположенных в проксимальном отделе тонкой кишки [4, 7]. Эти клетки секретируют одновременно ксенин-25 и GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; старое название: gastric inhibitory polypeptide — желудочный ингибирующий пептид) [8, 9].

Филогенез ксенина

Ксенин — это N-концевой фрагмент альфа-субъединицы белка *коатомера* (coatomer subunit alpha). Этот мотив вначале был прослежен в эволюционном древе до уровня *дрожжей* [10], то есть в течение периода продолжительностью примерно в 1100 млн лет. Анорексигенный эффект ксенина (см. ниже) прослежен до уровня костных рыб (435 млн лет) [11].

Коатомерный комплекс участвует во внутриклеточном транспорте белков и включает в себя сборку из семи полипептидных субъединиц, одна из которых обозначается как alpha-COP и отличается крайней консервативностью первичной структуры [12].

Используя базу данных белков открытого доступа MEDLINE (33 миллиона молекул; 11 миллиардов аминокислотных остатков) и оригинальную компьютерную программу, мы произвели поиск мотива ксенина в первичной структуре белков и обнаружен такой мотив на *всех этапах эволюции*. Мотив с 40% гомологией с человеческим ксенином присутствует уже у прокариот в составе фермента обратной транскриптазы (reverse transcriptase) и белка, образующего стенку внутриклеточных везикул, — endospore coat-associated protein YheD. Гомология достигает 84–96% в одноклеточных водорослях и растениях, становясь полной ко времени появления костных рыб. Возможно, ксенин — самый консервативный из всех регуляторных пептидов, или он делит это место с инсулином [13].

Ниже приведены примеры и указано (в миллионах лет) время расхождения видов (divergence time) с ветвью эволюции, ведущей к человеку [14, 15].

MLTKFETKSARVKGLSFHPKRPWIL *Homo sapiens* (человек, 0) Xenin / Coatomer subunit alpha
MLTKFESKSNRVKGLAFHPTQPLLA *Coprinopsis cinerea* (дрожжи, 1150) Coatomer subunit alpha-2
MLTKFETKSNRVKGLAFHPRRPWIL *Hordeum vulgare* (ячмень, 1496) Coatomer alpha subunit
FLTKFETKSNRVKGLSFHPRRPWIV *Guillardia theta* (жгутиковое), 1780) Coatomer subunit alpha
TPLDISPGSLLVKGLSFHPKSGQWN *Bacillus licheniformis* (бактерия, 4290) Reverse transcriptase
TWSTPETKSEAVLSLRRHGYRPRPL *Achromobacter xylosoxidans* (бактерия, 4290) Reverse transcriptase

Произведенная нами статистическая обработка данных показала, что вероятность *случайного совпадения* для этих последовательностей аминокислот крайне низка ($p << 0{,}001$).

Получается, что мотив (последовательность аминокислотных остатков), который позднее превратится в регуляторный пептид ксенин, сложился уже на заре жизни, т.е. более 4 млрд лет назад. Первоначально он входил в состав максимально консервативных белков — *обратных транскриптаз* (син.: ревертазы), затем он был использован в *коатомерах* — также весьма консервативных белковых комплексах оболочек транспортных везикул, связанных с мембранами клеток и клеточных органоидов. Момент превращения мотива в собственно *регуляторный пептид* пока не определен, и, возможно, определен будет не скоро — из-за трудностей в оценке эволюционного возраста специфических рецепторов, способных связывать регуляторные пептиды. Мотив сохранился в структуре транскриптаз и коатомеров, где он присутствует и у человека.

Отщепление ксенина-25 от N-конца цитозольного белка оболочки alpha-COP [16] производится аспарагиновыми протеиназами, такими как пепсин и катепсин E [17].

ГЛАВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КСЕНИНА

Физиологические эффекты ксенина свели воедино [18] (как эндогенного, так и системно введенного). Перечислим главные из них:

- действуя на желудочно-кишечный тракт, ксенин затормаживает эвакуацию пищи из желудка и снижает моторику тонкой кишки;
- действие ксенина на поджелудочную железу заключается в активации бета-клеток островков Лангерганса и усилении выброса инсулина;
- в жировой ткани ксенин снижает липогенез и усиливает липолиз;
- ЦНС-опосредованный эффект ксенина — ощущение сытости и снижение потребления пищи.

Рассмотрим эти и другие эффекты ксенина подробнее.

Ксенин в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта

Ксенин задерживает опорожнение желудка [19, 20], это показано как на здоровых людях, так и на больных диабетом 2-го типа [21]. На добровольцах показано, что после приема пищи системное введение ксенина увеличивало частоту сокращений двенадцатиперстной кишки [22].

Ксенин действует на гладкую мышцу подвздошной кишки крысы [23]. Стимулированное пищей высвобождение ксенина-25 может активировать не-холинергические [24] VIPергические (vasoactive intestinal polypeptide) [25] нейроны в кишке.

Ксенин модулирует активность гладких мышц толстой кишки [26], и особенно ее дистального отдела [7].

Ксенин в регуляции углеводного обмена

Бета-клетка — это датчик множества стимулов, которые интегрируются для определения степени высвобождения инсулина, вызываемого глюкозой, и один из таких стимулов — уровень ксенина в плазме крови [27].

Ксенин усиливает пролиферацию бета-клеток островков Лангерганса грызунов и человека [28].

Ксенин стимулирует секрецию инсулина через усиление инсулинотропного эффекта GIP [18, 29, 30], что рассматривается как *ключевая роль в гомеостазе глюкозы*. Ксенин сохраняет часть своей активности и после нокаута GIP-рецепторов [9]. Высвобождение самого GLP-1 ксенин снижает [4, 20]. Доказано и прямое действие ксенина на бета- и альфа-клетки поджелудочной железы [31]. Воздействие ксенина на островки Лангерганса также может быть опосредовано холинергическим механизмом [32].

Ксенин повышает плазменные концентрации глюкагона, панкреатического полипептида (pancreatic polypeptide, PP) и VIP [33].

Высокий уровень ксенина в плазме усиливает действие некоторых противодиабетических препаратов [34]. Одновременная активация сигнальных клеток, продуцирующих ксенин, гастрин и GLP-1 дает антидиабетический эффект [35].

Ксенин в регуляции липидного обмена

У подростков с ожирением концентрация ксенина в плазме крови была значительно выше, чем у их нормально развивающихся сверстников. Против ожидаемого, уровни ксенина не различались у здоровых лиц и пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП; nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD; более современное название: жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболической дисфункцией, — metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) [36].

Центральное введение ксенина мышам с ожирением снижает потребление пищи и привес, а также изменяет экспрессию генов и белков, связанных с метаболизмом липидов в белой жировой ткани (white adipose tissue, WAT) [37]. Центрально введенный ксенин вызывает изменения в обмене, ведущие к повышению липолиза [38]. Многократные инъекции стабильного искусственного аналога xenin-25[Lys_{13}PAL] вызывают полезные метаболические эффекты у мышей с высоким содержанием жира [9].

Ксенин в регуляции потребления пищи

Уровень ксенина в плазме крови человека после приема пищи возрастает [39]. Ксенин снижает потребление пищи, и этот эффект, по крайней мере частично, обусловлен замедленным опорожнением желудка [40].

Ксенин подавляет секрецию хлороводородной кислоты в желудке [19, 39], а кислотность желудочного содержимого влияет на концентрацию ксенина в плазме. Гастрин на уровень ксенина не влияет [41].

У тучных людей уровень ксенина в крови повышен, но снижается после операции желудочного шунтирования [42].

Уровень ксенина в плазме крови возрастает и при модифицированном ложном кормлении, то есть выброс ксенина является (по меньшей мере, частично) ЦНС-зависимым эффектом. Мозговой ксенин также может существенно снижать потребление пищи [43].

Концентрация ксенина в цереброспинальной жидкости линейно коррелирует с таковой в плазме крови — независимо от массы тела. Авторы ищут ответа на вопрос: либо (а) существует транспорт сквозь гематоэнцефалический барьер, и эта система не насыщается в диапазоне концентраций, обнаруженном в их исследовании, либо (б) происходит скоординированное высвобождение ксенина на периферии и в ЦНС [42].

В анорексигенном эффекте ксенина участвует гипоталамус, но через сигнальные пути, независимые от тех, что используются лептином или меланокортинами [44]. Внутрибрюшинное введение ксенина повышает уровень мРНК гипоталамического интерлейкина-1 бета (IL-1beta) и значительно снижает потребление пищи мышами дикого типа; но у мышей с дефицитом рецепторов к IL-1 этот эффект отсутствует [45].

Введенный в цереброспинальную жидкость, ксенин активирует экспрессию в несфатинергических нейронах мозга и тем подавляет потребление пищи [46].

Центральные эффекты ксенина и GLP-1 усиливают друг друга: совместное введение в мозг двух пептидов (оба в неэффективных дозах) почти вдвое снижает потребление пищи [47].

В ранее опубликованной работе мы суммировали данные о путях воздействия периферического ксенина на мозговые механизмы регуляции [5]:

1. Ксенин продуцируется клетками слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Его уровень в плазме крови возрастает во все фазы пищеварения, начиная с мозговой. Периферический ксенин участвует в эндокринной регуляции — стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы.
2. Действуя на гипоталамические центры (по неизвестному пока механизму), периферический ксенин подавляет аппетит.
3. Мозговой ксенин снижает потребление пищи через нейротензиновые рецепторы 1-го типа.
4. Поскольку эффекты периферического и мозгового ксенинов совпадают, на вагусных афферентах и/или внешней стороне ГЭБ должны быть рецепторы, способные связывать этот пептид.

Возможно и анорексическое действие ксенина, опосредованное изменениями в поведении: центральное введение пептида стимулирует исследование цыплятами новой среды, а это может отвлекать их от кормушек [48].

Прочие эффекты ксенина

Ксенин модулирует транспорт ионов в стенке кишки [26]. После приема пищи ксенин, связываясь с рецепторами NTR1 на афферентных волокнах, иннервирующих двенадцатиперстную кишку, вызывает выброс субстанции P и серотонина, и они усиливают дуоденальную секрецию HCO_3^- и Cl^- [49].

Ксенин вызывает сокращения жёлчного пузыря и усиливает внешнюю секрецию поджелудочной железы [19, 39].

В опытах с системным введением ксенина ненаркотизированным собакам показано, что индукция сокращений жёлчного пузыря — результат прямого действия ксенина на моторику желудочно-кишечного тракта. Авторы полагают, что в этом случае нервный путь, опосредующий действие ксенина, холинергический, но не вагусный [50].

РЕЦЕПТОРЫ, СПОСОБНЫЕ СВЯЗЫВАТЬ КСЕНИН

Неизвестно, существует ли специфический ксениновый рецептор. Ксенин осуществляет свое действие, связываясь с нейротензиновыми рецепторами [3, 26], но только первого типа NTR1 [24, 51, 52], они есть на мембранах бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе [53] и нейронов [4]. Структура NTR1 подробно описана [54]. На гладкую мышцу подвздошной кишки крысы ксенин действует через мышечный NT-рецептор, чувствительный к апамину (apamin) [23]. Некоторые эффекты ксенина могут быть опосредованы миэнтерическими нейронами [19].

Важнейшим для связывания ксенина с рецепторами гладких мышц кишки является мотив KR_W на С-конце молекулы пептида [55].

ФРАГМЕНТЫ КСЕНИНА — НАТУРАЛЬНЫЕ И ЗАМЕЩЕННЫЕ

Полной ксениновой активностью обладает его С-концевой октапептид $xenin_{18-25}$ [56], а минимальным фрагментом (в частности, для усиления секреции Cl^-/HCO_3^- в подвздошной кишке) является С-концевой пентапептид $xenin_{21-25}$ [26].

Замещение С-концевой пептидной связи Lys-Arg (KR) в ксенине-6 на восстановленную псевдопептидную связь увеличило сродство пептида с рецепторами изолированных мембран гладкомышечных клеток в стенке тонкой и толстой кишки в 7,7 и 21,0 раза, соответственно [55]. Такой Psi-xenin-6 значительно усиливал пролиферацию клональных бета-клеток человека и грызунов, а также полностью защищал бета-клетки от действия цитокинов, то есть действовал с большей эффективностью, чем натуральные пептиды ксенин-25 и ксенин-6 [57]. С-концевой гексапептид нейротензина NT_{8-13} соединили с двузамещенным С-концевым октапептидом ксенина:

Acetyl-NT_{8-13} + Xenin-8-Gln = Ac-NT/XN-8-Gln
RRPYIL + HPQQPWIL = RRPYILHPQQPWIL

Этим они добились выраженной антидиабетической эффективности при условии введения вместе с экспендином-4 (exendin-4) — клинически одобренным агонистом GLP-1-рецепторов [30].

Пальмитат-производные аналоги ксенина-25 предлагаются в качестве нового класса стимуляторов секреции GIP для лечения сахарного диабета 2-го типа [58]. Xenin-25[Lys_{13}PAL] снижает нейровоспаление [59].

Ксенин-25 в кровотоке быстро разрушается. Возникло предположение, что если заменить все Lys (K) и Arg (R) на Gln (Q), это повысит резистентность к протеазам и, соответственно, биологическую эффективность:

MLTKFETKSARVKGLSFHPKRPWIL xenin-25
MLTQFETQSAQVQGLSFHPQQPWIL xenin-25(Gln)

Полученный шестизамещенный xenin-25(Gln) был устойчив к плазматической деградации и оказывал полезное метаболическое действие на мышей, получавших богатую жирами пищу, а также на мышей ob/ob. Он значительно стимулировал секрецию инсулина [60].

Гибрид ($DAla_2$)GIP/xenin-8-Gln обладает способностью к устойчивой активации рецепторов GLP-1 при сахарном диабете [61].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНИНА

Воздействие на продукцию GIP K-клетками (в чем участвует ксенин) может стать стратегией снижения ожирения [62].

Длительно действующие гибридные пептиды, созданные на основе ксенина, имеют клинические перспективы при создании новых препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа. Формулы конкретных потенциальных лекарственных средств читатель найдет в источниках [18, 30, 56, 58, 63–66].

ВЫВОДЫ

1. Ксенин-25 — пептид, секретируемый K-клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Уровень ксенина в плазме крови человека после приема пищи возрастает.

2. Ксенин усиливает ощущение сытости и снижает потребление пищи, действуя через многочисленные периферические и центральные механизмы.

3. Ксенин стимулирует секрецию инсулина и защищает бета-клетки островков Лангерганса от воздействия повреждающих факторов.

4. Ксенин — один из самых древних, а, возможно, и самый древний из регуляторных пептидов: ксениновый мотив присутствует в белках представителей всех таксонов — от прокариот до человека. Абсолютная консервативность пептида свидетельствует о его высокой биологической значимости.

5. Созданные на основе ксенина длительно действующие искусственные гибридные пептиды имеют клинические перспективы при создании новых препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Okunogbe A., Nugent R., Spencer G., Powis J., Ralston J., Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022;7(9):e009773. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009773.
2. Feurle G.E., Hamscher G., Kusiek R., Meyer H.E., Metzger J.W. Identification of xenin, a xenopsin-related peptide, in the human gastric mucosa and its effect on exocrine pancreatic secretion. *J Biol Chem*. 1992;267(31):22305–9. PMID: 1429581.
3. Kim E.R., Mizuno T.M. Role of neurotensin receptor 1 in the regulation of food intake by neuromedins and neuromedin-related peptides. *Neurosci Lett*. 2010;468(1):64–67. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.064.
4. Sterl K., Wang S., Oestricker L., Wallendorf M.J., Patterson B.W., Reeds D.N., Wice B.M. Metabolic responses to xenin-25 are altered in humans with Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Peptides*. 2016;82:76–84. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2016.06.001.
5. Maryanovich A.T. Foundations of Peptide Regulation of the Physiological Functions: Blood-Brain Barrier and Evolution of Viscera-to-Brain Communications. Saint Petersburg: Publishing House of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2014: 578.
6. Hamscher G., Meyer H.E., Metzger J.W., Feurle G.E. Distribution, formation, and molecular forms of the peptide xenin in various mammals. *Peptides*. 1995;16(5):791–797. https://doi.org/10.1016/0196-9781(95)00053-m.
7. Kuwahara Y., Kato I., Inui T., Marunaka Y., Kuwahara A. The effect of Xenin25 on spontaneous circular muscle contractions of rat distal colon in vitro. *Physiol Rep*. 2021;9(4):e14752. https://doi.org/10.14814/phy2.14752.
8. Althage M.C., Ford E.L., Wang S., Tso P., Polonsky K.S., Wice B.M. Targeted ablation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-producing cells in transgenic mice reduces obesity and insulin resistance induced by a high fat diet. *J Biol Chem*. 2008;283(26):18365–76. https://doi.org/10.1074/jbc.M710466200.
9. Gault V.A., Martin C.M., Flatt P.R., Parthsarathy V., Irwin N. Xenin-25[Lys_{13}PAL]: a novel long-acting acylated analogue of xenin-25 with promising antidiabetic potential. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):461–471. https://doi.org/10.1007/s00592-014-0681-0.
10. Hamscher G., Meyer H.E., Feurle G.E. Identification of proxenin as a precursor of the peptide xenin with sequence homology to yeast and mammalian coat protein alpha. *Peptides*. 1996;17(6):889–893. https://doi.org/10.1016/0196-9781(96)00150-7.
11. Kerbel B., Badal K., Sundarrajan L., Blanco A., Unniappan S. Xenin is a novel anorexigen in goldfish (Carassius auratus). *PLoS One*. 2018;13(5):e0197817. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197817.
12. Chow V.T., Sakharkar M.K., Lim D.P., Yeo W.M. Phylogenetic relationships of the seven coat protein subunits of the coatomer complex, and comparative sequence analysis of murine xenin and proxenin. *Biochem Genet*. 2001;39(5-6):201–211. https://doi.org/10.1023/a:1010245409552.
13. Maryanovich A.T., Kormilets D.Y., Polyanovsky A.D. Xenin: the oldest after insulin? *Mol Biol Rep*. 2018;45(2):143–150. https://doi.org/10.1007/s11033-018-4147-2.

14. Hedges S.B., Dudley J., Kumar S. TimeTree: a public knowledge-base of divergence times among organisms. *Bioinformatics*. 2006 ;22(23):2971–2972. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl505.
15. Hedges S.B. (ed.), Kumar S (ed.) The Timetree of Life. Oxford University Press; 2009. https://doi.org/10.1093/oso/9780199535033.001.0001.
16. Chow V.T., Quek H.H. Alpha coat protein COPA (HEP-COP): presence of an Alu repeat in cDNA and identity of the amino terminus to xenin. *Ann Hum Genet*. 1997;61(Pt 4):369–373. https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.1997.6140369.x.
17. Feurle G.E.. Xenin — a review. *Peptides*. 1998;19(3):609–615. https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00378-1.
18. Craig S.L., Irwin N., Gault V.A. Xenin and related peptides: potential therapeutic role in diabetes and related metabolic disorders. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14:11795514211043868. https://doi.org/10.1177/11795514211043868.
19. Zhang S., Hyrc K., Wang S., Wice B.M. Xenin-25 increases cytosolic free calcium levels and acetylcholine release from a subset of myenteric neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(12):G1347–55. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00116.2012.
20. Chowdhury S., Wang S., Dunai J., Kilpatrick R., Oestricker L.Z., Wallendorf M.J., Patterson B.W., Reeds D.N., Wice B.M. Hormonal responses to cholinergic input are different in humans with and without type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156852. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156852.
21. Chowdhury S., Reeds D.N., Crimmins D.L., Patterson B.W., Laciny E., Wang S., Tran H.D., Griest T.A., Rometo D.A., Dunai J., Wallendorf M.J., Ladenson J.H., Polonsky K.S., Wice B.M. Xenin-25 delays gastric emptying and reduces postprandial glucose levels in humans with and without type 2 diabetes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(4):G301–9. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00383.2013.
22. Feurle G.E., Pfeiffer A., Schmidt T., Dominguez-Munoz E., Malfertheiner P., Hamscher G. Phase III of the migrating motor complex: associated with endogenous xenin plasma peaks and induced by exogenous xenin. *Neurogastroenterol Motil*. 2001;13(3):237–246. https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2001.00263.x.
23. Clemens A., Katsoulis S., Nustede R., Seebeck J., Seyfarth K., Morys-Wortmann C., Feurle G.E., Fölsch U.R., Schmidt W.E. Relaxant effect of xenin on rat ileum is mediated by apamin-sensitive neurotensin-type receptors. *Am J Physiol*. 1997;272(1 Pt 1):G190–6. https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.272.1.G190.
24. Nustede R., Schmidt W.E., Horstmann O., Sikovec N., Schemminger R., Becker H. On the effect of xenin and xenin fragments on exocrine pancreas secretion in vivo. *Regul Pept*. 1999;81(1-3):61–66. https://doi.org/10.1016/s0167-0115(99)00019-1.
25. Kuwahara A., Kuwahara Y., Kato I., Kawaguchi K., Harata D., Asano S., Inui T., Marunaka Y. Xenin-25 induces anion secretion by activating noncholinergic secretomotor neurons in the rat ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;316(6):G785–G796. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00333.2018.
26. Kuwahara Y., Takahashi K., Akai M., Kato I., Kozakai T., Asano S., Inui T., Marunaka Y., Kuwahara A. Minimum biological domain of xenin-25 required to induce anion secretion in the rat ileum. *Peptides*. 2022;147:170680. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170680.
27. Hussain M.A., Akalestou E., Song W.J. Inter-organ communication and regulation of beta cell function. *Diabetologia*. 2016;59(4):659–667. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3862-7.
28. Khan D., Vasu S., Moffett R.C., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. Locally produced xenin and the neurotensinergic system in pancreatic islet function and β-cell survival. *Biol Chem*. 2017;399(1):79–92. https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0136.
29. Wice B.M., Wang S., Crimmins D.L., Diggs-Andrews K.A., Althage M.C., Ford E.L., Tran H., Ohlendorf M., Griest T.A., Wang Q., Fisher S.J., Ladenson J.H., Polonsky K.S. Xenin-25 potentiates glucose-dependent insulinotropic polypeptide action via a novel cholinergic relay mechanism. *J Biol Chem*. 2010;285(26):19842–53. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.129304.
30. Perry R.A., Craig S.L., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. A novel neurotensin/xenin fusion peptide enhances β-cell function and exhibits antidiabetic efficacy in high-fat fed mice. *Biosci Rep*. 2021;41(8):BSR20211275. https://doi.org/10.1042/BSR20211275.
31. Silvestre R.A., Rodríguez-Gallardo J., Egido E.M., Hernández R., Marco J. Stimulatory effect of xenin-8 on insulin and glucagon secretion in the perfused rat pancreas. *Regul Pept*. 2003;115(1):25–29. https://doi.org/10.1016/s0167-0115(03)00147-2.
32. Wice B.M., Reeds D.N., Tran H.D., Crimmins D.L., Patterson B.W., Dunai J., Wallendorf M.J., Ladenson J.H., Villareal D.T., Polonsky K.S. Xenin-25 amplifies GIP-mediated insulin secretion in humans with normal and impaired glucose tolerance but not type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(7):1793–800. https://doi.org/10.2337/db11-1451.
33. Feurle G.E., Heger M., Niebergall-Roth E., Teyssen S., Fried M., Eberle C., Singer M.V., Hamscher G. Gastroenteropancreatic effects of xenin in the dog. *J Pept Res*. 1997;49(4):324–330. https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1997.tb01132.x.
34. Craig S.L., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. The methionine aminopeptidase 2 inhibitor, TNP-470, enhances the antidiabetic properties of sitagliptin in mice by upregulating xenin. *Biochem Pharmacol*. 2021;183:114355. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114355.
35. Hasib A., Khan D., Craig S.L., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. Antidiabetic effects and sustained metabolic benefits of sub-chronic co-administration of exendin-4/gastrin and xenin-8-Gln in high fat fed mice. *Eur J Pharmacol*. 2019;865:172733. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172733.
36. Arslan N., Sayin O., Tokgoz Y. Evaluation of serum xenin and ghrelin levels and their relationship with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in obese adolescents. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(11):1091–1097. https://doi.org/10.1007/s40618-014-0160-z.
37. Bhavya S., Lew P.S., Mizuno T.M. Stimulation of white adipose tissue lipolysis by xenin, a neurotensin-related peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(4):842–848. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.067.
38. Bhavya S., Lew P.S., Mizuno T.M. Central action of xenin affects the expression of lipid metabolism-related genes and proteins in mouse white adipose tissue. *Neuropeptides*. 2017;63:67–73. https://doi.org/10.1016/j.npep.2017.01.007.

39. Anlauf M., Weihe E., Hartschuh W., Hamscher G., Feurle G.E. Localization of xenin-immunoreactive cells in the duodenal mucosa of humans and various mammals. *J Histochem Cytochem*. 2000;48(12):1617–1626. https://doi.org/10.1177/002215540004801205.
40. Kim E.R., Mizuno T.M. Xenin delays gastric emptying rate and activates the brainstem in mice. *Neurosci Lett*. 2010;481(1):59–63. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.06.055.
41. Stoschus B., Hamscher G., Ikonomou S., Partoulas G., Eberle C., Sauerbruch T., Feurle G.E. Effect of omeprazole treatment on plasma concentrations of the gastric peptides, xenin, gastrin and somatostatin, and of pepsinogen. *J Pept Res*. 1998;52(1):27–33. https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1998.tb00649.x.
42. Van de Sande-Lee S., Cardoso A.R., Garlipp C.R., Chaim E.A., Pareja J.C., Geloneze B., Velloso L.A. Cerebrospinal fluid xenin levels during body mass reduction: no evidence for obesity-associated defective transport across the blood-brain barrier. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(3):416–419. https://doi.org/10.1038/ijo.2012.70.
43. Cooke J.H., Patterson M., Patel S.R., Smith K.L., Ghatei M.A., Bloom S.R., Murphy K.G. Peripheral and central administration of xenin and neurotensin suppress food intake in rodents. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1135–1143. https://doi.org/10.1038/oby.2008.652.
44. Leckstrom A., Kim E.R., Wong D., Mizuno T.M. Xenin, a gastrointestinal peptide, regulates feeding independent of the melanocortin signaling pathway. *Diabetes*. 2009;58(1):87–94. https://doi.org/10.2337/db08-0260.
45. Kim E.R., Xu Y., Mizuno T.M. Impaired suppression of feeding by the gut hormone xenin in type I interleukin-1 receptor-deficient mice. *Behav Brain Res*. 2014;261:60–64. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.12.005.
46. Saito S., Hashimoto H., Wakashin H., Ishibane M., Pae S., Saito S., Reien Y., Hirayama Y., Seo Y., Mizushima T., Anzai N. Central administered xenin induced Fos expression in nesfatin-1 neurons in rats. *Brain Res Bull*. 2023;204:110788. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110788.
47. Schusdziarra V., Zimmermann J.P., Schick R.R. Importance of orexigenic counter-regulation for multiple targeted feeding inhibition. *Obes Res*. 2004;12(4):627–632. https://doi.org/10.1038/oby.2004.72.
48. Nandar W., Milligan J.M., Cline M.A. Mechanisms of xenin-induced anorectic response in chicks (Gallus gallus). *Gen Comp Endocrinol*. 2008;157(1):58–62. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2008.03.012.
49. Kaji I., Akiba Y., Kato I., Maruta K., Kuwahara A., Kaunitz J.D. Xenin augments duodenal anion secretion via activation of afferent neural pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;361(1):151–161. https://doi.org/10.1124/jpet.116.238485.
50. Kamiyama Y., Aihara R., Nakabayashi T., Mochiki E., Asao T., Kuwano H. The peptide hormone xenin induces gallbladder contractions in conscious dogs. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(3):233–240. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00881.x.
51. Onaga T., Yasui Y., Hayashi H. Neurotensin and xenin stimulates pancreatic exocrine secretion through the peripheral cholinergic nerves in conscious sheep. *Gen Comp Endocrinol*. 2022;326:114073. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2022.114073.
52. Vita N., Oury-Donat F., Chalon P., Guillemot M., Kaghad M., Bachy A., Thurneyssen O., Garcia S., Poinot-Chazel C., Casellas P., Keane P., Le Fur G., Maffrand J.P., Soubrie P., Caput D., Ferrara P. Neurotensin is an antagonist of the human neurotensin NT2 receptor expressed in Chinese hamster ovary cells. *Eur J Pharmacol*. 1998;360(2-3):265–272. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00678-5.
53. Onaga T., Hayashi H., Yasui Y. Effects of xenin-25 on insulin and glucagon secretions in healthy conscious sheep. *Domest Anim Endocrinol*. 2021;77:106635. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2021.106635.
54. White J.F., Noinaj N., Shibata Y., Love J., Kloss B., Xu F., Gvozdenovic-Jeremic J., Shah P, Shiloach J., Tate C.G., Grisshammer R. Structure of the agonist-bound neurotensin receptor. *Nature*. 2012;490(7421):508–513. https://doi.org/10.1038/nature11558.
55. Feurle G.E., Metzger J.W., Grudinski A., Hamscher G. Interaction of xenin with the neurotensin receptor of guinea pig enteral smooth muscles. *Peptides*. 2002;23(3):523-529. https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00637-4. Corrected and republished in: *Peptides*. 2002;23(8):1519–1525. https://doi.org/10.1016/s0196-9781(02)00064-5.
56. Martin C.M., Parthsarathy V., Pathak V., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. Characterisation of the biological activity of xenin-25 degradation fragment peptides. *J Endocrinol*. 2014;221(2):193–200. https://doi.org/10.1530/JOE-13-0617.
57. Craig S.L., Gault V.A., McClean S., Hamscher G., Irwin N. Effects of an enzymatically stable C-terminal hexapseudopeptide fragment peptide of xenin-25, ψ-xenin-6, on pancreatic islet function and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;496:110523. https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110523.
58. Martin C.M., Gault V.A., McClean S., Flatt P.R., Irwin N. Degradation, insulin secretion, glucose-lowering and GIP additive actions of a palmitate-derivatised analogue of xenin-25. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(3):312–319. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.04.015.
59. Denver P., Gault V.A., McClean P.L. Sustained high-fat diet modulates inflammation, insulin signalling and cognition in mice and a modified xenin peptide ameliorates neuropathology in a chronic high-fat model. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1166–1175. https://doi.org/10.1111/dom.13210.
60. Parthsarathy V., Irwin N., Hasib A., Martin C.M., McClean S., Bhat V.K., Ng M.T., Flatt P.R., Gault V.A. A novel chemically modified analogue of xenin-25 exhibits improved glucose-lowering and insulin-releasing properties. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1860(4):757–764. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.01.015.
61. Craig S.L., Perry R.A., Vyavahare S.S., Ng M.T., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. A GIP/xenin hybrid in combination with exendin-4 improves metabolic status in db/db diabetic mice and promotes enduring antidiabetic benefits in high fat fed mice. *Biochem Pharmacol*. 2020;171:113723. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113723.

62. Cho Y.M., Kieffer T.J. K-cells and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in health and disease. *Vitam Horm*. 2010;84:111–150. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381517-0.00004-7.
63. Hasib A., Ng M.T., Tanday N., Craig S.L., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. Exendin-4(Lys27 PAL)/gastrin/xenin-8-Gln: A novel acylated GLP-1/gastrin/xenin hybrid peptide that improves metabolic status in obese-diabetic (ob/ob) mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(3):e3106. https://doi.org/10.1002/dmrr.3106.
64. Hasib A., Ng M.T., Gault V.A., Khan D., Parthsarathy V., Flatt P.R., Irwin N. An enzymatically stable GIP/xenin hybrid peptide restores GIP sensitivity, enhances beta cell function and improves glucose homeostasis in high-fat-fed mice. *Diabetologia*. 2017;60(3):541–552. https://doi.org/10.1007/s00125-016-4186-y.
65. Martin C.M., Parthsarathy V., Hasib A., Ng M.T., McClean S., Flatt P.R., Gault V.A., Irwin N. Biological activity and antidiabetic potential of C-terminal octapeptide fragments of the gut-derived hormone xenin. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152818. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152818.
66. Hasib A., Ng M.T., Khan D., Gault V.A., Flatt P.R., Irwin N. A novel GLP-1/xenin hybrid peptide improves glucose homeostasis, circulating lipids and restores GIP sensitivity in high fat fed mice. *Peptides*. 2018;100:202–211. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.10.015.

ОБ АВТОРАХ

* **Александр Тимурович Марьянович**, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; адрес: Россия, 196067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; ORCID: 0000-0001-7482-3403; eLibrary SPIN: 5957-2347; e-mail: atm52@mail.ru

Дмитрий Юрьевич Кормилец, старший преподаватель кафедры естественно-научных дисциплин, ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9025-6223; eLibrary SPIN: 7978-1943; e-mail: kormilets@gmail.com

Марина Владиленовна Андреевская, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0009-7422-1379; eLibrary SPIN: 5231-2170; e-mail: mvandreevskaya@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

AUTHORS' INFO

* **Alexander T. Maryanovich**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head, Department Normal Physiology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 47 Piskarevsky pr., Saint Petersburg, 196067, Russia; ORCID: 0000-0001-7482-3403; eLibrary SPIN: 5957-2347; e-mail: atm52@mail.ru

Dmitry Yu. Kormilets, MD, Assistant Professor, Department Natural Science, Saint Petersburg Medical and Social Institute; ORCID: 0000-0002-9025-6223; eLibrary SPIN: 7978-1943; e-mail: kormilets@gmail.com

Marina V. Andreevskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department Normal Physiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0009-0009-7422-1379; eLibrary SPIN: 5231-2170; e-mail: mvandreevskaya@mail.ru