

НЕЙРОПЕПТИД Y: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© Листопадова А.П., Петренко Ю.В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Россия Медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Приведен обзор литературы, посвященный нейропептиду Y. Этот пептид широко распространен в организме человека и участвует различных физиологических процессах. С момента его открытия доказано действие NPY в регулировании обмена веществ, аппетита, его связи с потреблением пищи и ожирением, болевым синдромом, патологией сердечно-сосудистой системы. Однако до конца не изучены механизмы влияния пептида на моторику бронхов при бронхиальной астме, на моторику желудочно-кишечного тракта. Заслуживает отдельного внимания изучение модуляторов рецепторов NPY с целью разработки нового патогенетического подхода для лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: нейропептид Y, аппетит, ожирение, моторика бронхов, моторика желудочно-кишечного тракта, рецепторы NPY.

NEUROPEPTIDE Y: PHYSIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL VALUE

© Listopadova AP, Petrenko Yu.V.

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Summary. A review of the literature devoted to the neuropeptide Y is given. This peptide is widely distributed in the human body and participates in various physiological processes. Since its discovery, the effect of NPY on the regulation of metabolism, appetite, its relation to food intake and obesity, pain syndrome, and the pathology of the cardiovascular system has been proved. However, the mechanisms of peptide influence on bronchial motility in bronchial asthma, on the motility of the gastrointestinal tract have not been fully studied. The study of modulators of NPY receptors deserves special attention to develop a new pathogenetic approach for the treatment of various diseases.

Keywords: neuropeptide Y, appetite, obesity, motor bronchus, gastrointestinal motility, NPY receptors.

Нейропептиды (НП) — биологически активные соединения, которые участвуют в регуляции обмена веществ, поддержании гомеостаза, воздействуют на иммунные процессы, играют важную роль в механизмах памяти, обучения, сна и т.д. Для НП характерна относительно короткая последовательность цепи, состоящей из аминокислотных остатков; как правило, она составляет 5–52 элементов [1].

Нейропептид Y (Neuropeptide Y, NPY), выделенный в 1982–84 гг, относится к семейству панкреатических пептидов (Tatemoto et al., 1982). Он состоит из 36 аминокислотных остатков (рис. 1).

Нейропептид Y и его рецепторы экспрессируются по всему организму.

Существует множество подтипов рецепторов к нейропептиду Y, в том числе пресинаптический Y1 и постсинаптический Y2-рецепторы. Рецепторы нейропептида Y наиболее распространены в головном мозге (в гипоталамической и кортикальной областях, гиппокампе, таламусе) и в периферической нервной си-

стеме, постганглионарных симпатических волокнах, надпочечниках, мегакариocyтах и тромбоцитах. Все рецепторы нейропептида Y (NPY) связаны с белками G_i. Активация NPY, в первую очередь, приводит к уменьшению образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетке. Активация комплекса белка G с помощью NPY также может приводить к депрессии канала Ca²⁺ и усилению продукции G-белка (GIRK) [2] (рис. 2).

NPY и ожирение. Большое количество исследований посвящено изучению Нейропептида Y у пациентов с метаболическим синдромом. Избыточная секреция нейропептида Y рассматривается как одна из возможных причин гипоталамического ожирения [3]. NPY, воздействуя на гипоталамический центр насыщения и центр голода, усиливает потребление пищи, вызывает чувство голода [4].

При проведении экспериментов на мышах было продемонстрировано, что введение NPY в абдоминальную зону мышцей также приводит к избирательному отложению жира в об-



Рис. 1. Нейропептид Y

ласти живота и появлению всех симптомов метаболического синдрома: резистентности тканей к инсулину, повышению АД, развитию воспалительных реакций [5, 6]. В то же время при блокаде продукции NPY у крыс отмечалась нормализация потребления пищи, массы тела, толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину [7]. С другой стороны, мыши с блоком рецептора Y1R [8] имеют более высокую массу тела и увеличение белой жировой ткани; у мышей с блоком рецептора Y2R и Y5R также отмечается увеличение массы тела, потребления пищи и абдоминальное отложение жиров, а при блоке Y5R у мышей данные процессы происходят с возрастом [9]. Напротив, мыши с блоком Y4R имеют сниженные массы тела и количества жировой ткани [10].

В то же время ряд авторов описывают механизмы воздействия хронического стресса на потребление пищи через продукцию NPY [10, 11]. Обнаружение пептидных агонистов Y2R и Y4R, а также антагонистов Y5R повысило

интерес к сигналам семейства NPY при ожирении. В результате в клинические испытания входили испытания рецепторных индукторов, таких как obinipitide [12–14].

NPY и депрессия, эпилепсия. Роль NPY в генезе нарушений настроения изучена достаточно широко [15, 16]. К примеру, у пациентов с выраженной депрессией выявлено повышение уровня NPY в спинномозговой жидкости [17]. Как известно, одну из ключевых ролей в регуляции высвобождения NPY играют Y2-рецепторы, расположенные пресинаптически на нейронах [18]. Таким образом, ожидается, что антагонизм Y2R повысит уровни NPY в ЦНС и может быть полезным при лечении некоторых психических заболеваний. Действительно, на мышах продемонстрировано снижение тревожного поведения при введении NPY по сравнению с контролем [19, 20]. При этом выявлено противосудорожное действие NPY посредством активации Y2R [21, 22].

NPY и алкоголизм. В исследованиях доказана роль NPY при привычном употреблении алкоголя и злоупотреблении им. В работе Maufield выявлено снижение уровня NPY в мозге пациентов, страдающих алкоголизмом, по сравнению с контролем. Остается неясным, является ли это причиной или следствием злоупотребления алкоголем [23]. При этом выявлен полиморфизм в гене Y2R с алкогольной, кокаиновой и сочетанной спиртовой и кокаиновой зависимостью, при исследовании у членов алкогольных семей европейского и афри-

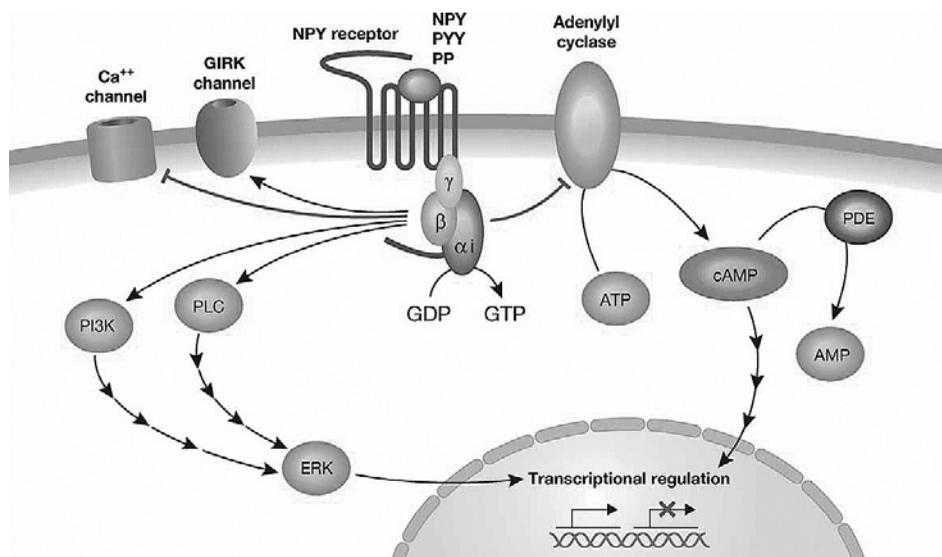


Рис. 2. Внутриклеточные сигнальные каскады для рецепторов NPY.

Все рецепторы NPY соединяются с сигнальным каскадом Gi, где альфа-субъединица инактивирует аденилатциклазу. Субъединицы бета и гамма активируют ряд различных киназных каскадов. Активация комплекса G-белка может также приводить к депрессии активности Ca²⁺-канала и усиленного G-белка, связанного с направленными внутрь потоками калия (GIRK) (Acuna-Goycolea et al., 2005)

канского происхождения в США [24]. Показано, что Y2R играет роль в формировании зависимости. В ряде работ на животных моделях показано, что Y2R представляет собой жизнеспособную мишень для лечения алкогольной зависимости. Хотя Y1R, Y2R и Y5R были вовлечены в модуляцию потребления алкоголя, было обнаружено, что только R2 (мРНК) мРНК Y2R значительно снижается у крыс, получающих алкоголь [25].

NPY и физиология костей. В исследованиях Herzog (2009) описана роль NPY в гомеостазе костной ткани [26]. Известно, что мыши с Ob/ob (с дефицитом лептина) имеют большую плотность костной ткани. Дусу и коллеги показали, что у Ob/ob-мышей, которым вводили NPY, имело место снижение плотности костной ткани по сравнению с контрольными мышами [27]. Однако до конца не ясно, опосредуется ли этот эффект через рецептор Y2 или Y1 [28]. У мышей с блоком рецепторов Y2R, Y1R также снижается, возможно, увеличение NPY опосредовано отсутствием обратной связи Y2R [29].

NPY и боль. Как известно, нейропептид Y связан с **ноцицептивной** болью и **воспалением**. Naveilhan и его коллеги тестировали способность капсаицина, вызывающего жгучую боль, вызывать секрецию субстанции P у мышей с диким типом и Y1R-мышей. Субстанция P-это сенсорный передатчик, который является ключевым посредником передачи сигналов боли. У мышей с наличием блока рецептора Y1R не было выявлено повышенных уровней P, в отличие от мышей дикого типа [30]. Y1R-мыши были более чувствительны к ряду болевых стимулов, включая термические и химические. В других исследованиях показано, что как Y1R, так и Y2R участвуют в передаче боли в мозге [31]. Например, инъекция NPY вызывает анальгетический ответ, который, как считается, является результатом стимуляции Y1R [32]; рецептор Y2 также играет аналогичную роль [33]. Вероятно, NPY действует как через Y1R, так и Y2R, чтобы опосредовать передачу боли в ганглии дорзального корня. Было обнаружено, что, перемещаясь от дорсальных ганглиев к позвоночнику, NPY и его рецепторы экспрессируются в спинномозговых нервах [34]. Гораздо меньше известно о том, что системы NPY в позвоночнике могут иметь отношение к болевым ощущениям. Еще меньше известно о роли передачи сигналов NPY в головном мозге, чтобы опосредовать болевые ощущения. В исследовании Jung обнаружен анальгетический ответ введения NPY в ствол мозга после индукции нейропатической боли [35]. Таким

образом, NPY, по-видимому, играет значительную роль в ощущении боли по всему пути боли от периферии до ствола мозга и, возможно, за ее пределами.

Роль NPY в регуляции сердечно-сосудистой системы. Роль NPY в регуляции сердечно-сосудистой системы достаточно изучена. Часто в сочетании с норэпинефрином (norepinephrine), NPY участвует в симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы [36]. NPY в сердце был идентифицирован как сердечный пептид примерно в то же время, когда он был секвенирован [37]. Нейропептид Y, действуя в симпатической нервной системе, усиливает вазоконстрикцию, стимулированную норэпинефрином [38]. Уровни NPY в плазме коррелируют с активностью симпатической нервной системы, что можно увидеть в различных патофизиологических условиях, например, в ответ на легкие или тяжелые упражнения (низкая активация симпатической нервной системы), а также при сердечных заболеваниях или у пациентов с **феохромоцитомой** (с высокой активностью симпатической нервной системы) [39]. Кроме того, выявлен полиморфизм в гене NPY, который был связан с ишемической болезнью сердца (ИБС) [40]. Y1R, Y2R и Y5R экспрессируются в различных областях сердечно-сосудистой системы [36]. Y1R опосредует вазоконстрикторный ответ, в то время как Y2R опосредует замедление сердечного ритма. Мыши с блоком рецептора Y2 имеют более высокую частоту сердечных сокращений [41]. NPY-активация Y5R способствовала развитию гипертрофии сердечной мышцы [42].

NPY и желудочно-кишечный тракт. Как известно, пептид YY (PYY), панкреатический полипептид (PP) и NPY участвуют в регуляции желудочно-кишечного тракта. Рецепторы NPY участвуют в многочисленных функциях желудочно-кишечного тракта, включая адаптацию к рациону, моторику, баланс электролитов, всасывание питательных веществ / воды, рост кишечника [43]. PYY (имеет сходную структуру с нейропептидом Y и отличается от него дополнительным аминокислотным остатком -Tyr) высвобождается в тонкой кишке в ответ на прием пищи [43], ингибирует проникновение электролитов (жидкости) в тонкую кишку, что замедляет всасывание питательных веществ [44]. Этот эффект PYY в кишечнике опосредуется через рецепторы Y1 и Y4 [45]. NPY также может участвовать в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Установлено, что уровень NPY в плазме и желудочно-кишечном тракте у пациентов с ВЗК был значительно ниже. Пациенты

ВЗК с диареей также имели значительно более низкий уровень NPY, чем пациенты имеющие ВЗК с запорами, что обуславливает роль NPY в качестве проабсорбирующего пептида [46]. Продукция NPY в головном мозге также играет роль в функционировании желудочно-кишечного тракта. Например, интрацеребровентрикулярная инъекция NPY у крыс уменьшает эрозию желудка и уменьшает секрецию соляной кислоты [47, 48]. Ряд исследователей предполагают, что Y1R может являться одним из важных компонентов прогрессирования ВЗК [49].

NPY и циркадный ритм. Было показано, что внутривенная инъекция NPY у молодых мужчин повышает качество сна и сокращает время, необходимое для полноценного сна [50]. Уровни NPY в кровотоке колеблются в течение 24-х дней, пик каждые 6–8 ч с наибольшим пиком примерно в 16:00 [51]. В экспериментах на хомячках показана ритмичность уровней NPY в течение дня (проводилось измерение NPY в супрахиазматическом ядре хомячков с помощью микродиализа) [52]. Glass в своем исследовании выдвинул предположение, что влияние NPY на циркадный ритм может быть обусловлено регулированием NPY выработки мелатонина, главного регулятора цикла сна-бодрствования [52]. Было выдвинуто предположение, что роль NPY в пищевом поведении может быть связана с регуляцией циркадного ритма [53]. В исследовании Martins выявлено, что у крыс, которые были лишены сна в течение от 2 до 4 дней, потребление пищи было выше. У одних и тех же крыс отмечено повышение уровней гипоталамической NPY-мРНК, которая предшествовала этому пищевому поведению [54].

NPY и бронхиальная астма. В работах, посвященных изучению нейроиммунных механизмов развития бронхиальной астмы, описана роль нейропептида Y (Акмаев И.Г., 1997; Адо А.Д., Федосеева В.Н., 1999). Выявлено, что нейроны, сохраняя способность генерировать и распространять нервные импульсы, могут одновременно выступать как эндокринные клетки, секретирующие пептидные нейроромоны. При этом в клетках иммунной системы, особенно в макрофагах, эозинофилах, лимфоцитах, тучных клетках, секретируются различные нейропептиды: субстанция P, соматостатин, ВИП, NPY, опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины), адренокортикотропный гормон и др. Кроме того, установлено, что клеточные мембраны макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов и тучных клеток, содержат рецепторы к пептидным веществам,

что обеспечивает тесное взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем.

Ответы различных препаратов дыхательных путей морских свинок и крыс на синтетический нейропептид Y свиней анализировали *in vitro*. NPY в дозах до 10 (–6) M, индуцировал зависимое от дозы сокращение в трахее, бронхах и легких паренхиматозных полосках морской свинки, но не оказывал никакого влияния на аналогичные препараты, полученные от крысы. В дыхательных путях морских свинок сократительные реакции на NPY были небольшими по размеру и характеризовались медленным началом и продолжительностью. Этот эффект пептида не зависел от стимуляции дооперационного нерва, а скорее опосредовался вторичной генерацией продуктов циклооксигеназы. Сделан вывод о том, что NPY может внести свой вклад в регулирование тонуса покоя дыхательных путей морской свинки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейропептид Y и его рецепторы экспрессируются по всему организму. Доказана роль NPY при пищевом поведении, алкоголизме, беспокойстве, ожирении, в ощущении боли и в формировании костей, что требует дальнейшего изучения для разработки нового патогенетического подхода для лечения различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейропептиды. URL: <https://biochemmack.ru/upload/uf/74d/74d7873beaf4d2d0cb62d4fc017b1d66.pdf>.
2. Acuna-Goycolea C., Tamamaki N., Yanagawa Y., Obata K., van den Pol A.N. Mechanisms of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide inhibition of identified green fluorescent protein-expressing GABA neurons in the hypothalamic neuroendocrine arcuate nucleus. *J Neurosci*. 2005; 25: 7406–7419.
3. База знаний по биологии человека. <http://humbio.ru>.
4. Zheng F., Kim Y.J., Chao P.T., Bi S. Overexpression of neuropeptide Y in the dorsomedial hypothalamus causes hyperphagia and obesity in rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2013. 21(6):1086–1092.
5. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*. 1950; 41:317–318.
6. Stephens T.W., Basinski M., Bristow P.K., Bue-Valleskey J.M., Burgett S.G., Craft L., Hale J., Hoffmann J., Hsiung H.M., Kriauciunas A. et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995; 377: 530–532.
7. Kim Y.J., Bi S. Knockdown of neuropeptide Y in the dorsomedial hypothalamus reverses high-fat diet-induced obesity and impaired glucose tolerance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 310(2):R134–R142.
8. Kushi A., Sasai H., Koizumi H., Takeda N., Yokoyama M., Nakamura M. Obesity and mild hyperinsulinemia found in neuropeptide Y-Y1 receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:15659–15664.

9. Naveilhan P., Hassani H., Canals J.M., Ekstrand A.J., Larefalk A., Chhajlani V., Arenas E., Gedda K., Svensson L., Thoren P. et al. Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neuropeptide Y Y2 receptor. *Nat Med.* 1999; 5: 1188-1193.
10. Sainsbury A., Schwarzer C., Couzens M., Jenkins A., Oakes S.R., Ormandy C.J., Herzog H. Y4 receptor knockout rescues fertility in ob/ob mice. *Genes Dev.* 2002;16: 1077-1088.
11. Kuo L.E., Czarnecka M., Kitlinska J.B., Tilan J.U., Kvetnansky R., Zukowska Z. Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1148: 232-237.
12. Sato N., Ogino Y., Mashiko S., Ando M. Modulation of neuropeptide Y receptors for the treatment of obesity. *Expert Opin Ther.* 2009; Pat 19: 1401-1415.
13. Lavebratt C., Alpman A., Persson B., Arner P., Hoffstedt J. Common neuropeptide Y2 receptor gene variant is protective against obesity among Swedish men. *Int J Obes (London).* 2006; 30: 453-459.
14. Sato N., Ogino Y., Mashiko S., Ando M. Modulation of neuropeptide Y receptors for the treatment of obesity. *Expert Opin Ther.* 2009; Pat 19: 1401-1415.
15. Eaton K., Sallee F.R., Sah R. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr Top Med Chem.* 2007; 7: 1645-1659.
16. Thorsell A., Slawecki C.J., El Khoury A., Mathe A.A., Ehlers C.L. The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety-related behaviors in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006; 83: 28-34.
17. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides.* 2004; 38: 213-224.
18. King P.J., Widdowson P.S., Doods H.N., Williams G. Regulation of neuropeptide Y release by neuropeptide Y receptor ligands and calcium channel antagonists in hypothalamic slices. *J Neurochem.* 1999; 73: 641-646.
19. Redrobe J.P., Dumont Y., Herzog H., Quirion R. Neuropeptide Y (NPY) Y2 receptors mediate behaviour in two animal models of anxiety: evidence from Y2 receptor knockout mice. *Behav Brain Res.* 2003; 141: 251-255.
20. Thorsell A., Slawecki C.J., El Khoury A., Mathe A.A., Ehlers C.L. The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety-related behaviors in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006; 83: 28-34.
21. Noe F., Vaghi V., Balducci C., Fitzsimons H., Bland R., Zardoni D., Sperk G., Carli M., During M.J., Vezzani A. Anticonvulsant effects and behavioural outcomes of rAAV serotype 1 vector-mediated neuropeptide Y overexpression in rat hippocampus. *Gene Ther.* 2010; 17: 643-652.
22. DeCarolis N.A., Eisch A.J. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology.* 2010; 58: 884-893.
23. Mayfield R.D., Lewohl J.M., Dodd P.R., Herlihy A., Liu J., Harris R.A. Patterns of gene expression are altered in the frontal and motor cortices of human alcoholics. *J Neurochem.* 2002; 81: 802-813.
24. Wetherill L., Schuckit M.A., Hesselbrock V., Xuei X., Liang T., Dick D.M., Kramer J., Nurnberger, Jr., Tischfield J.A., Porjesz B. et al. Neuropeptide Y receptor genes are associated with alcohol dependence, alcohol withdrawal phenotypes, and cocaine dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:2031-2040.
25. Thiele T.E., Naveilhan P., Ernfors P. Assessment of ethanol consumption and water drinking by NPY Y(2) receptor knockout mice. *Peptides.* 2004;25: 975-983.
26. Lee N.J., Herzog H. NPY regulation of bone remodelling. *Neuropeptides.* 2009;43: 457-463
27. Ducy P., Amling M., Takeda S., Priemel M., Schilling A., Beil F.T., Shen J., Vinson C., Rueger J.M., Karsenty G. (2000). Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 100: 197-207.
28. Baldock P.A., Allison S.J., Lundberg P., Lee N.J., Slack K., Lin E.J., Enriquez R.F., McDonald M.M., Zhang L., During M.J. et al. Novel role of Y1 receptors in the coordinated regulation of bone and energy homeostasis. *J Biol Chem.* 2007; 282: 19092-19102.
29. Lundberg P., Allison S.J., Lee N.J., Baldock P.A., Brouard N., Rost S., Enriquez R.F., Sainsbury A., Lamghari M., Simmons P. et al. Greater bone formation of Y2 knockout mice is associated with increased osteoprogenitor numbers and altered Y1 receptor expression. *J Biol Chem.* 2007; 282: 19082-19091.
30. Naveilhan P., Hassani H., Lucas G., Blakeman K.H., Hao J.X., Xu X.J., Wiesenfeld-Hallin Z., Thoren P., Ernfors P. Reduced antinociception and plasma extravasation in mice lacking a neuropeptide Y receptor. *Nature.* 2001; 409: 513-517.
31. Brumovsky P., Stanic D., Shuster S., Herzog H., Villar M., Hokfelt T. Neuropeptide Y2 receptor protein is present in peptidergic and nonpeptidergic primary sensory neurons of the mouse. *J Comp Neurol.* 2005; 489: 328-348.
32. Seybold V.S., McCarron K.E., Mermelstein P.G., Groth R.D., Abrahams L.G. (2003). Calcitonin gene-related peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons. *J Neurosci* 23: 1816-1824.
33. Moran T.D., Colmers W.F., Smith P.A. (2004). Opioid-like actions of neuropeptide Y in rat substantia gelatinosa: Y1 suppression of inhibition and Y2 suppression of excitation. *J Neurophysiol* 92:3266-3275.
34. Brumovsky P., Shi T.S., Landry M., Villar M.J., Hokfelt T. (2007). Neuropeptide tyrosine and pain. *Trends Pharmacol Sci* 28: 93-102.
35. Jung S.J., Chang J.W., Won R., Cha M.H., Nam T.S., Lee H.J., Lee B.H. (2009). Modulation of neuropathic pain by galanin and neuropeptide Y at the level of the medulla in rats. *Int J Neurosci* 119: 1941-1955.
36. McDermott B.J., Bell D. (2007). NPY and cardiac diseases. *Curr Top Med Chem* 7: 1692-1703.
37. Gu J., Polak J.M., Adrian T.E., Allen J.M., Tatemoto K., Bloom S.R. (1983). Neuropeptide tyrosine (NPY)—a major cardiac neuropeptide. *Lancet* 1: 1008-1010.
38. Wahlestedt C., Regunathan S., Reis D.J. (1992). Identification of cultured cells selectively expressing Y1-, Y2-, or Y3-type receptors for neuropeptide Y/peptide YY. *Life Sci* 50: PL7-PL12.
39. Hulting J., Sollevi A., Ullman B., Franco-Cereceda A., Lundberg J.M. (1990). Plasma neuropeptide Y on admission to a coronary care unit: raised levels in patients with left heart failure. *Cardiovasc Res*24: 102-108.
40. Shah S.H., Freedman N.J., Zhang L., Crosslin D.R., Stone D.H., Haynes C., Johnson J., Nelson S., Wang L., Connelly J.J. et al (2009). Neuropeptide Y gene polymorphisms confer risk of early-onset atherosclerosis. *PLoS Genet* 5: e1000318.
41. Matsuda H., Brumovsky P.R., Kopp J., Pedrazzini T., Hokfelt T. (2002). Distribution of neuropeptide Y Y1

- receptors in rodent peripheral tissues. *J Comp Neurol* 449: 390-404.
42. Pellieux C., Sauthier T., Domenighetti A., Marsh D.J., Palmiter R.D., Brunner H.R., Pedrazzini T. (2000). Neuropeptide Y (NPY) potentiates phenylephrine-induced mitogen-activated protein kinase activation in primary cardiomyocytes via NPY Y5 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 1595-1600.
43. Vona-Davis L.C., McFadden D.W. (2007). NPY family of hormones: clinical relevance and potential use in gastrointestinal disease. *Curr Top Med Chem* 7: 1710-1720.
44. Aponte G.W., Park K., Hess R., Garcia R., Taylor I.L. (1989). Meal-induced peptide tyrosine tyrosine inhibition of pancreatic secretion in the rat. *FASEB J* 3: 1949-1955.
45. Gardiner J.V., Jayasena C.N., Bloom S.R. (2008). Gut hormones: a weight off your mind. *J Neuroendocrinol*. 20: 834-841.
46. Cox H.M. (2007). Neuropeptide Y receptors; antisecretory control of intestinal epithelial function. *Auton Neurosci*. 133: 76-85.
47. Zhang H., Yan Y., Shi R., Lin Z., Wang M., Lin L. (2008). Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome. *Digestion* 78: 72-76.
48. Penner S.B., Smyth D.D., Glavin G.B. (1993). Effects of neuropeptide Y and [Leu31,Pro34] neuropeptide Y on experimental gastric lesion formation and gastric secretion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 266: 339-343.
49. Hassani H., Lucas G., Rozell B., Ernfors P. (2005). Attenuation of acute experimental colitis by preventing NPY Y1 receptor signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288: G550-G556.
50. Antonijevic I.A., Murck H., Bohlhalter S., Frieboes R.M., Holsboer F., Steiger A. (2000). Neuropeptide Y promotes sleep and inhibits ACTH and cortisol release in young men. *Neuropharmacology* 39:1474-1481.
51. Lockinger A., Koberle D., Konig P.S., Saria A., Herold M., Cornelissen G., Halberg F. (2004). Neuropeptide chronomics in clinically healthy young adults: circadian and circadian patterns. *Peptides* 25:533-542.
52. Glass J.D., Guinn J., Kaur G., Franel J.M. (2010). On the intrinsic regulation of neuropeptide Y release in the mammalian suprachiasmatic nucleus circadian clock. *Eur J Neurosci* 31: 1117-1126.
53. Edelsbrunner M.E., Painsipp E., Herzog H., Holzer P. (2009). Evidence from knockout mice for distinct implications of neuropeptide-Y Y2 and Y4 receptors in the circadian control of locomotion, exploration, water and food intake. *Neuropeptides* 43: 491-497.
54. Martins P.J., Marques M.S., Tufik S., D'Almeida V. (2010). Orexin activation precedes increased NPY expression, hyperphagia, and metabolic changes in response to sleep deprivation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E726-E734.