

## ДЕЙСТВИЕТО НА ЛЕПТИН ВЪРХУ ТЕРМОРЕГУЛАЦИЯТА ПРИ РАЗЛИЧНИ ХОМЕОСТАЗНИ СЪСТОЯНИЯ

М. Христов

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, МУ – София

## THE EFFECT OF LEPTIN ON THERMOREGULATION IN VARIOUS HOMEOSTATIC STATES

M. Hristov

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Лептинът, хормон, отделян от клетките на мастната тъкан, действа в централната нервна система, като регулира телесната маса, приема на храна и разхода на енергия. Ефектите му по отношение на терморегулацията са добре документирани, но все още не са напълно известни механизмите на действие, с които ги осъществява. Въпреки това в последните години познанията ни върху терморегулаторните невронни вериги силно нараснаха и се откриха прицелните зони на действие на лептина (групи от неврони, експресиращи дългата форма на лептиновия рецептор – LepRb), чрез които той регулира термогенезата в кафявата мастна тъкан. В настоящия обзор са представени данни за модулиращата активност на лептина върху терморегулацията при различни хомеостазни състояния.</p> <p>лептин, терморегулаторни вериги, термогенеза, кафява мастна тъкан, хомеостазни състояния</p> <p><i>Д-р Милен Христов, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, ул. „Здраве“ № 2, 1431 София, тел. 02 9 172 631, e-mail: milen_hristov@abv.bg</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Leptin, a hormone secreted by the cells of the adipose tissue, acts in the central nervous system by regulating body weight, food intake and energy expenditure. Its effect on thermoregulation is well documented but as yet not fully known by what mechanism of action carries them out. However, in recent years, our knowledge of neuronal thermoregulatory circuits grew strongly and opened up areas of the target of leptin action (groups of neurons expressing the long form of the leptin receptor – LepRb), through which it regulates the thermogenesis in the brown adipose tissue. In this review there are presented data for modulating activity of leptin on thermoregulation in various homeostatic states.</p> <p>leptin, thermoregulatory circuits, thermogenesis, brown adipose tissue, homeostatic states</p> <p><i>Milen Hristov, M. D., Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University, 2, Zdrave St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9 172 631, e-mail: milen_hristov@abv.bg</i></p>

Лептинът е плейотропен хормон, синтезиран от адипоцитите, който регулира телесното тегло, хранителния прием и разхода на енергия [25]. Това действие добре се демонстрира при гризачи и хора, при които липсата на лептин или неговия рецептор (LepRb) води до хиперфагия и затлъстяване. Установено е,

че лептин-дефицитните *ob/ob* мишки проявяват ниска телесна температура (1-2 градуса по-ниска от контролите) и не могат да преживеят в среда с бързо понижаване на околната температура, което демонстрира важната роля на лептина в предизвикването на студ-индуцирана термогенеза [36]. Тези термоген-

ни аномалии, свързани с лептиновия дефицит, могат да бъдат коригирани чрез външен внос на лептин в организма [11]. Термогенезата е от изключително значение за борбата и преодоляването на инфекциозния процес в организма. Повишаването на телесната температура по време на възпалителен процес води до треска (пироген-индуцирана термогенеза). Ниските нива на лептин по време на гладуване или неговата липса водят до необичаен възпалителен отговор и необичайно настъпване на трескаво състояние по време на възпаление в организма [15].

Повишаване на телесната температура чрез топлопродукция, нужна за предпазване от хипотермия или за предизвикване на трескаво състояние, е енергийно зависим процес. Най-добре проученият ефекторен орган, който продуцира топлина, е кафявата мастна тъкан (КМТ). КМТ специфично се характеризира с експресията на разкачващия белтък 1 (uncoupling protein 1, UCP1), изграждащ йонно каналче, позволяващо преминаването на  $H^+$  през митохондриалната мембрана. По този начин  $H^+$  заобикалят АТФ синтазата и получената при окислителните процеси енергия се превръща в топлина, вместо да се съхрани в макроергичните връзки на АТФ [1]. Този процес на разкачване се регулира от симпатиковата активация на бета-3-адренергичните рецептори и тиреоидните хормони [3, 31]. Освен важната роля за поддържане на телесната температура, КМТ термогенезата може също така да предотврати значителното покачване на телесната маса (диета-индуцирана термогенеза). Освен бета-3-адренергичната медиация и хормоните на щитовидната жлеза, лептинът също служи като регулатор на КМТ термогенеза. Лептиновият дефицит в гризачи води до атрофия на КМТ и понижена експресия на UCP1, като по този начин потиска образуването на топлина [6], докато екзогенното внасяне на лептин в плъхове стимулира симпатиковата инервация в КМТ [12]. Бързото намаляване на телесното тегло при екзогенно внасяне на лептин в *ob/ob* мишки се дължи не само на анорексогония ефект на лептина, но и на индуцираната термогенеза в КМТ [29]. Ефектите на лептина по отношение на терморегулацията са добре документирани, но все още не са напълно известни механизмите, с които той ги осъществява на централно ниво.

Първите региони в централната нервна система (ЦНС), идентифицирани като центрове на КМТ термогенеза, са открити чрез използването на модифициран вирус на беса

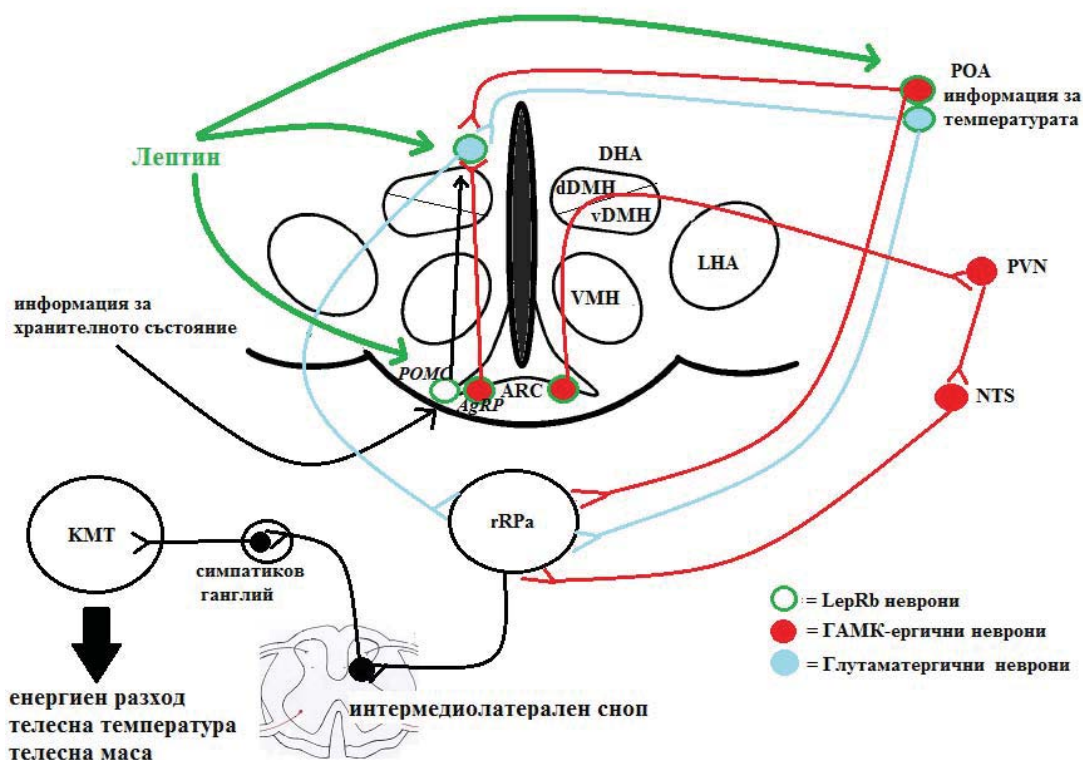
(pseudorabies virus, PRV), който е бил инжектиран в самата КМТ. В нея той специфично е преминал в инервиращите я симпатикови нервни разклонения. Вирусът се е реплицирал в нервните клетки и чрез ретрограден и трансинаптичен транспорт успешно е маркирал тези неврони в ЦНС, които участват в симпатиковата регулация на КМТ. Допълнителното сравняване с данните от студ-индуцирания *c-Fos* (ген, чиято експресия служи като маркер за невронална активност) доведе до заключението, че паравентрикуларният хипоталамус (PVN) и rostral raphe pallidus (rRPa) са потенциални регулаторни центрове на КМТ термогенезата [4]. Всъщност дезинхибицията на невроните в rRPa с *bicucullin*, който е компетитивният антагонист на ГАМК-А (гама-аминомаслената киселина клас А) рецепторите, води до силно повишаване на температурата и симпатиковата активност в КМТ [21]. Обратно на това, инхибицията на невроните в rRPa води до супресия на студ- и пироген-индуцираната симпатикова активност и термогенеза в КМТ [21, 27]. Такава зависимост е установена и в едно от нашите изследвания по отношение на телесната температура. Системното въвеждане на ГАМК-Б рецепторния антагонист *CGP35348* води до значително повишаване на телесната температура в плъхове, докато системното приложение на ГАМК-Б рецепторния агонист *baclofen* причинява понижаване на телесната температура [39]. Невроните в rRPa са симпатикови премоторни неврони, защото директно инервират КМТ симпатиковите моторни неврони в гръбначния мозък. Инхибицията на серотониновите рецептори в rRPa предотвратява лептин-индуцираната термогенеза, въпреки че рецептори за лептин не са директно експресирани върху невроните на rRPa [24]. Оттук става ясно, че термогенното действие на лептина обхваща невронни вериги, които индиректно модулират активността на невроните в rRPa. Премоторните неврони в rRPa получават възбудни и задръжни сигнали от други неврони, които освобождават съответно невротрансмитерите глутамат и ГАМК. Смята се, че понижаването на околната температура или наличието на пирогени засилва възбудните над инхибиторните сигнали, като по този начин се увеличава термогенезата в КМТ, а оттам – и телесната температура, докато засилването на задръжните импулси над възбудните има за резултат понижаване на топлинната продукция.

Голямо значение за регулацията на телесната температура се отдава на термочувстви-

телните неврони в централната нервна система, по-точно тези, разположени в преоптичната зона на хипоталамуса (POA). Предполага се, че при треска невроните в POA оказват модулиращо действие на премоторните симпатикови неврони в rRPa [14]. По време на инфекция от мозъчните кръвоносни съдове се освобождава простагландин E<sub>2</sub>, който се свързва и стимулира простагландиновите рецептори – EP<sub>3</sub>, експресирани върху невроните на POA, и довежда до снемане инхибицията върху невроните на rRPa. Резултатът от това е стимулиране на симпатиковата нервна система и възникване на трескаво състояние [19]. POA невроните оказват инхибиторно влияние върху дорзомедиалния хипоталамус/дорзалната хипоталамична зона (DMH/DHA) [5, 26, 28, 40], друг важен терморегулаторен участък от хипоталамуса. Интересен е фактът, че модифицираният вирус на беса е достигнал и до невро-

ните в DMH/DHA [4]. Тези неврони се стимулират от студ и пирогенни вещества [40] и вероятно са глутаматергични [5]. Предполага се, че те са част от възбудните, глутаматергични неврони, които изпращат еферентни влакна до невроните в rRPa и са от решаващо значение за по-нататъшното им стимулиране и съответно активиране на термогенезата в KMT [28, 40]. Невроните, които експресират лептинови рецептори (LepRb) в описания невронален път POA > DMH/DHA > rRPa > KMT, са открити в POA и в DMH/DHA, но не и в rRPa. Смята се, че LepRb невроните в POA и в DMH/DHA са таргетни структури за действието на лептина и са част от познатата терморегулаторна верига [41] (фиг. 1):

1. LepRb невроните в POA директно инервират тези в DMH/DHA,
2. LepRb невроните в POA и DMH/DHA директно инервират тези в rRPa.



Фиг. 1. Схематично изложение на известни терморегулаторни LepRb вериги с акцент върху DMH/DHA като възможно място за интегриране на различна сетивна информация (хранителен статус, температура). Ниските нива на лептин например по време на гладуване и в лептин-дефицитните мишки, увеличават невроналната активност на ГАМК-ергичните AgRP неврони, а това може да не успее да стимулира глутаматергични DMH/DHA LepRb неврони, което води до невъзможно индуциране на термогенеза в KMT по време на студово излагане и би довело до възникване на торпор

POA = преоптична зона, DHA = дорзална хипоталамична зона, dDMH = дорзална част на дорзалния хипоталамус, vDMH = вентрална част на дорзалния хипоталамус, VMH = вентромедиален хипоталамус, ARC = nucleus arcuatus, rRPa = rostral raphe pallidus, KMT = кафява мастна тъкан, ГАМК = гама-аминомаслена киселина, AgRP = агути-свързан пептид, POMC = проопиомеланокортин, PVN = nucleus paraventricularis, NTS = nucleus tractus solitarius, LHA = латерален хипоталамус

Излагането на студ увеличава експресията на *c-Fos* в DMH/DHA LepRb невроните, което допълнително подчертава, че причината за терморегулаторните дефекти, наблюдавани в *ob/ob* мишките, е неправилната активация на LepRb невроните в DMH/DHA и вероятно на тези в POA. Във връзка с това становище, инжектирането на лептин в DMH води до увеличаване на температурата, измерена в KMT [8]. Интересен е фактът, че термогенното действие на лептина в DMH не е повлияно от лептиновата резистентност, защото лептин-индуцираното покачване на температурата в KMT отговаря еднакво добре с диета-индуцираното затлъстяване при мишки. Обратно на това, лептин-индуцираната загуба на апетит намалява, което е характерно за лептиновата резистентност по отношение на хранителното поведение [8]. Всъщност хиперлептинемичните мишки със затлъстяване дори показват увеличаване на температурата, генерирана в KMT в отговор на храненето с диета, богата на мазнини, което предполага, че тази диета-индуцирана термогенеза е всъщност резултат от увеличеното лептин-рецепторно действие. Все още не е ясно как термогенното действие на лептина се интегрира на ниво LepRb неврон в DMH/DHA. Има предположение, че лептинът инхибира ГАМК-ергичните проекции на POA до DMH/DHA и стимулира предполагаемите глутаматергични LepRb неврони в DMH/DHA. Предстои да се установи в детайли невробиохимичната природа на тези терморегулаторни невронални вериги и да се анализира точно кои аспекти от термогенезата се повлияват от тях (студ-, пироген- или диета-индуцираната термогенеза.)

Паравентрикуларният хипоталамус (PVN) е друг потенциален регулатор на термогенезата в KMT [4]. PVN е уникално място в хипоталамуса, където енергийната хомеостаза се регулира чрез контрол над автономните, невроендокринните и поведенческите функции. За разлика от невроните в rRPa химичната активация на невроните в PVN не индуцира симпатиковата активност и термогенезата в KMT. Тяхната активация (или дезинхибиция) предотвратява студ- или пироген-индуцираната термогенеза [22]. Допуска се, че невроните в PVN контролират по индиректен начин термогенезата в KMT чрез повлияване премоторните симпатикови неврони в rRPa. Всъщност тези терморегулаторни сигнални импулси, изхождащи от PVN, са инхибиторни и са под инхибиторен контрол [22]. Такъв инхибиторен контрол върху PVN се осъществява от ГАМК-

ергичните неврони на *nucleus arcuatus* (ARC). Тези ГАМК-ергични неврони експресират LepRb, но са различни от типичните LepRb неврони (експресиращи агути-свързания пептид – AgRP, и проопиомеланокортин – POMC). Стимулацията на невроните в ARC повишава разхода на енергия, а специфичното премахване на ГАМК сигнализацията в тези неврони го намалява. В допълнение, лептин предизвиканата термогенеза в KMT е частично супресирана в животни, в които селективно липсва ГАМК-ергичната медиация в невроните от ARC [17]. PVN представлява междинно звено, което получава инхибиторни импулси от невроните в POA и DMH/DHA и изпраща такива към невроните в rRPa. Дезинхибицията на невроните в PVN блокира предизвиканата термогенеза от POA и DMH/DHA, но не и тази, предизвикана от rRPa [22]. Kong et al. [17] предполагат, че ГАМК-ергичните PVN неврони не инервират директно rRPa, а вместо това оказват инхибиторен контрол върху невроните в NTS, които от своя страна директно инхибират тези в rRPa. Известни са и други места, които оказват инхибиторен контрол върху PVN, но все още не са добре проучени. Например голяма част от LepRb невроните във вентралния DMH са ГАМК-ергични (вентралният DMH не включва DMH/DHA) [37]. За тях се знае, че се стимулират от лептин и добре инервират невроните, разположени в PVN [41].

Вентромедиалният хипоталамус (VMH) е отдавна свързан с контрола върху терморегулацията [16], въпреки че изследването с PRV не успя да идентифицира VMH като оказващ влияние върху KMT термогенезата. Имайки предвид, че DMH се свързва с почти всички хипоталамични зони, включително и с VMH [34], напълно е възможно невроните от VMH да участват в контрола на телесната температура. Селективната делеция на LepRb от глутаматергичните неврони на VMH, експресиращи стероидогенен фактор-1 (SF-1) [37], води до неспособност да се увеличи разходът на енергия в отговор на диета, богата на мазнини, и съответно до повишаване на телесната маса в изследваните животни. Това предполага, че VMH невроните, експресиращи LepRb, могат да бъдат звено за интегриране на информация от хранителния статус в някоя терморегулаторна верига.

Терморегулаторните ефекти на лептина включват тясно взаимодействие между различни механизми на ниво хипоталамус и мозъчен ствол. Мозъчният ствол, който е еволюционно най-старата част от ЦНС, има въз-

можността да медира някои терморегулаторни функции на лептина независимо от хипоталамуса, например при децеребрация на плъхове [32]. Когато лептин се инжектира в четвъртото мозъчно стомахче на децеребрирани плъхове, температурата в KMT и тялото се покачва умерено, а ако инжектирането на лептин се последва от третиране с тироидосвобождаващ хормон (TRH), то термогенните възможности на TRH нарастват значително [13]. Този сензитиращ ефект е зависим от механизми, включващи освобождаване на калциеви йони, с посредничеството на фосфолипаза С и инозитол-3-фосфат, и може да бъде приписан на директното действие на лептина върху невроните в NTS. Предполага се, че тези неврони, стимулирайки невроните в rRPa, контролират термогенезата в KMT, но все още няма достатъчно данни, за да се потвърди тази връзка. Всъщност невроните в NTS, инервиращи rRPa, са подробно описани като инхибиторни ГАМК-ергични [17], докато тези NTS неврони, които експресират на мембраните си LepRb, са глутаматергични [37].

Възможно е голяма част от описаните досега центрове да допринасят еднакво за контрола над терморегулацията. Имайки предвид, че хипоталамусът изпълнява специфични физиологични функции, би било логично различни хипоталамични и екстра-хипоталамични импулси да се интегрират на определено ниво, за да гарантират, че информацията от различни физиологични състояния (например околната и телесната температура, хранителния статус, хуморалния статус, дехидратацията и др.) ще бъде обединена, анализирана и предадена в подходящ ефекторен сигнал, като например увеличаване или намаляване на термогенезата в KMT.

Необходимостта от правилното интегриране на различни сетивни импулси е от изключително значение, особено когато постъпващата сетивна информация довежда до отговори с противоположен характер. Например експозицията на студ води до задействане на механизми, генериращи топлина, докато състоянието на гладуване изисква от организма да пази своята енергия. Следователно, гладуващият организъм в студена околна среда изисква интеграцията на противоположна по характер сетивна информация и получаването на подходящ терморегулаторен отговор. Всъщност, добре е известно, че комбинацията от гладуване и експозиция на студ довежда до торпор (лат. вцепенение, скованост), състояние при бозайниците, характеризиращо се

с намаляване на енергийния разход, сърдечната и дихателната честота и значителен спад в телесната температура [23]. Ниските серумни нива на лептин по време на гладуване са необходими, но недостатъчни за възникването на торпор [33]. Ако пък серумните нива на лептин се повишат с екзогенен внос, торпорното състояние се предотвратява ефективно [7]. Дали вече известният невронален път POA > DMH/DHA > rRPa участва във възникването на торпор, все още не е ясно, но се предполага, че ниските нива на лептин могат да доведат до ниска активност на глутаматергичните LepRb неврони в DMH/DHA, като по този начин се намалява термогенезата в KMT, което е характерно за торпорното състояние.

Различното хранително поведение (консумацията на храна, богата на мазнини, гладуване, захранване и др.) води до промени в хранителния статус и изразходването на енергия. Хипоталамичният ARC представлява известно място, където информацията от промените в хранителния статус се интегрира и довежда до ефекти, свързани с повлияването на генна експресия и активност на различни неврони или промяна в пропорцията между инхибиторни и възбудни импулси [30]. По-специално, анорексигенните POMC неврони и орексигенните AgRP неврони са регулирани в отговор на различните хранителни състояния, като това отчасти се медира от действието на лептина [30]. Също така селективното премахване на LepRb невроните в ARC е в състояние да отслаби лептин-индуцирана стимулация на симпатиковата активност в KMT [10]. Невропептидите, получени от POMC, се свързват и стимулират меланокортин-4-рецепторите (MC4R), като инхибират хранителния прием и увеличават разхода на енергия, докато AgRP действа като обратен агонист на MC4R и по този начин увеличава хранителния прием и намалява разхода на енергия [30]. Интересен е фактът, че невроните, експресиращи POMC и AgRP, се свързват широко с различни части на хипоталамуса, включително и с POA и DMH [2], а MC4R пък са асоциирани с регулацията на симпатиковата активност в KMT [38]. Всъщност MC4R са силно експресирани по мембраните на невроните в дорзалната част на DMH [20], както и на тези в rRPa [9]. Допуска се, че AgRP и POMC невроните в ARC могат да доставят информация относно хранителния статус, която да се интегрира в rRPa пряко или косвено чрез DMH/DHA. Мишките с липса на MC4R са чувствителни на повишаване на телената маса в резултат на хранене с диета, богата на мазнини. Освен това те не повишават количеството на UCP1 в отговор на тази диета [38], което дава

основание да се счита, че MC4R-сигналният път има важна функция в диета-индуцираната термогенеза. Инжектирането на MC4R агониста MTII в DMH увеличава телесната температура, като този ефект се предотвратява чрез интра-DMH инжектиране на AgRP. Също така бе установено, че лептин-предизвиканата термогенеза в KMT е все още индуцируема в мишки с дефицит на MC4R, което предполага известна независимост от MC4R сигналния път [8]. Последните проучвания върху функцията на AgRP невроните доказаха, че орексигенният им ефект се осъществява посредством инхибиторния невротрансмитер ГАМК [18]. Функцията на AgRP невроните не е свързана само с хранителния прием, те също оказват модулиращ ефект върху разхода на енергия. Активацията им води до повишаване на хранителния прием и намаляване на разхода на енергия, докато тяхното инхибиране води до намаляване на хранителния прием и увеличаване разхода на енергия [18]. Предполага се, че стимулацията на AgRP невроните по време на гладуване или в лептин-дефицитните мишки би довела до мощен инхибиторен сигнал върху DMH/DNA LepRb невроните, и в съответствие с това до намаляване на термогенезата в KMT и енергийния разход. Предполагаемата инхибиция на DMH/DNA LepRb невроните, комбинирана и с недостиг на лептин, който да ги активира [41], може да бъде достатъчно силна, за да предотврати студ-индуцираната термогенеза и да даде възможност за възникване на торпор. По същия начин се допуска и възможността селективната липса на ГАМК-ергичните AgRP сигнали да доведе до увеличаване на термогенната функция и така да предотврати възникването на торпор в гладували животни, изложени на студ (фиг. 1). Всъщност селективното премахване на ГАМК от AgRP невроните увеличава енергийния разход, като това по-добре се демонстрира при храна, богата на мазнини [35]. Нужни са още данни, за потвърждаването проекциите на AgRP невроните до DMH/DNA, а също така и механизмите, с които информацията от хранителното състояние повлиява терморегулацията. Предвид уникалната позиция на DMH като ядро с много проекции към различни хипоталамични зони, се допуска, че той е център, в който входни импулси, носещи различна сетивна информация (например информация за температурното състояние от POA или за хранителното състояние от ARC), се интегрират в координиран изходен сигнал.

Продължаващото нарастване на затлъстяването сред възрастни и деца, както и нашата невъзможност за противодействие на прекомерното наддаване на телесно тегло

чрез поведенчески промени или разработване на безопасни и ефективни лекарства, показват, че много съществени елементи от контрола на телесното тегло са все още неизвестни. Открити са много места в централната нервна система, които контролират енергийния разход, но все още няма достатъчно данни за връзката им с участъците, повлияващи терморегулацията. Лептиновите сигнални пътища са идеален пример за илюстриране на това как един ефектор може да модулира множество хомеостазни системи. Богатството от молекулярногенетични методи заедно с натрупаните данни за лептиновото действие дават възможност да се разбере как по-точно се извършва взаимодействието между тези системи.

### Библиография

1. Aquila, H., T. A. Link et M. Klingenberg. The uncoupling protein from brown fat mitochondria is related to the mitochondrial ADP/ATP carrier. Analysis of sequence homologies and of folding of the protein in the membrane. – *EMBO J*, **4**, 1985, №9, 2369-2376.
2. Bagnol, D. et al. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. – *J Neurosci*, **19**, 1999, № 18, RC26.
3. Bartness, T. J., C. H. Vaughan et C. K. Song. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. – *Int J Obes (Lond)*, **34**, 2010, 36-42.
4. Cano, G., A. M. Passerin et J. C. Schiltz. Anatomical substrates for the central control of sympathetic outflow to interscapular adipose tissue during cold exposure. – *J Comp Neurol*, **460**, 2003, № 3, 303-326.
5. Cao, W. H., S. F. Morrison. Glutamate receptors in the raphe pallidus mediate brown adipose tissue thermogenesis evoked by activation of dorsomedial hypothalamic neurons. – *Neuropharmacology*, **51**, 2006, 426-437.
6. Commins, S. P. et al. Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin. – *Endocrinology*, **140**, 1999, № 1, 292-300.
7. Doring, H. et al. Leptin selectively increases energy expenditure of food-restricted lean mice. – *Int J Obes Relat Metab Disord*, **22**, 1998, № 12, 83-88.
8. Enriori, P. J. et al. Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance. – *J Neurosci*, **31**, 2011, № 34, 12189-12197.
9. Fan, W., A. Voss-Andreae, W. H. Cao, S. F. Morrison. Regulation of thermogenesis by the central melanocortin system. – *Peptides*, **26**, 2005, 1, 800-13.
10. Harlan, S. M. et al. Ablation of the leptin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus abrogates leptin-induced sympathetic activation. – *Circ Res*, **108**, 2011, № 7, 808-812.
11. Harris, R. B. et al. A leptin dose – response study in obese (ob/ob) and lean mice. – *Endocrinology*, **139**, 1998, № 1, 8-19.
12. Haynes, W. G., D. A. Morgan et S. A. Walsh. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. – *J Clin Invest*, **100**, 1997, № 2, 270-278.
13. Hermann, G. E., M. J. Barnes et R. C. Rogers. Leptin and thyrotropin-releasing hormone: cooperative action in the hindbrain to activate brown adipose thermogenesis. – *Brain Res*, **1117**, 2006, 118-124.

14. Hermann, D. M., P. H. Luzzi. Afferent projections to the rat nuclei raphe magnus, raphe pallidus and reticularis gigantocellularis pars alpha demonstrated by iontophoretic application of cholera toxin (subunit b). – *J Chem Neuroanat*, **13**, 1997, № 1, 1-21.
15. Inoue, W., G. N. Luheshi. Acute starvation alters lipopolysaccharide-induced fever in leptin-dependent and -independent mechanisms in rats. – *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **299**, 2010, № 6, R1709-R1719.
16. Kelly, L., C. Bielajew. Ventromedial hypothalamic regulation of brown adipose tissue. – *Neuroreport*, **2**, 1991, 41-44.
17. Kong, D. et al. GABAergic RIP-Cre neurons in the arcuate nucleus selectively regulate energy expenditure. – *Cell*, **151**, 2012, № 3, 645-657.
18. Krahes, M. J. et al. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. – *J Clin Invest*, **121**, 2011, № 4, 1424-1428.
19. Lazarus, M. et al. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. – *Nat Neurosci*, **10**, 2007, 1131-1133.
20. Liu, H. et al. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter. – *J Neurosci*, **23**, 2003, № 18, 7143-7154.
21. Madden, C. J., S. F. Morrison. Excitatory amino acid receptor activation in the raphe pallidus area mediates prostaglandin-evoked thermogenesis. – *Neuroscience*, **122**, 2003, № 2, 5-15.
22. Madden, C. J., S. F. Morrison. Neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus inhibit sympathetic outflow to brown adipose tissue. – *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **296**, 2009, № 3, 831-843.
23. Melvin, R. G., M. T. Andrews. Torpor induction in mammals: recent discoveries fueling new ideas. – *Trends Endocrinol Metab*, **20**, 2009, № 10, 490-498.
24. Morrison, S. F. Activation of 5-HT1A receptors in raphe pallidus inhibits leptin-evoked increases in brown adipose tissue thermogenesis. – *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **286**, 2004, 832-837.
25. Myers, M. G., M. A. Cowley et H. Munzberg. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. – *Annu Rev Physiol*, **70**, 2008, 537-556.
26. Nakamura, K., et al. The rostral raphe pallidus nucleus mediates pyrogenic transmission from the preoptic area. – *J Neurosci*, **22**, 2002, 4600-4610.
27. Nakamura, K., S. F. Morrison. Central efferent pathways mediating skin cooling-evoked sympathetic thermogenesis in brown adipose tissue. – *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **292**, 2007, 127-136.
28. Nakamura, Y., K. Nakamura, K. Matsumura et al. Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. – *Eur Neurosci*, **22**, 2005, 3137-3246.
29. Rafael, J., A. W. Herling. Leptin effect in ob/ob mice under thermoneutral conditions depends not necessarily on central satiation. – *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **278**, 2000, № 3, 790-795.
30. Schwartz, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. – *Nature*, **404**, 2000, № 6778, 661-671.
31. Silva, J. E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. – *Physiol Rev*, **86**, 2006, № 2, 435-464.
32. Skibicka, K. P., H. J. Grill. Hindbrain leptin stimulation induces anorexia and hyperthermia mediated by hindbrain melanocortin receptors. – *Endocrinology*, **150**, 2009, № 4, 1705-1711.
33. Swoap, S. J., D. Weinshenker. Norepinephrine controls both torpor initiation and emergence via distinct mechanisms in the mouse. – *PLoS One*, **3**, 2008, № 12, 4038.
34. Ter Horst, G. J., P. G. Luiten. The projections of the dorsomedial hypothalamic nucleus in the rat. – *Brain Res Bull*, **16**, 1986, № 2, 231-248.
35. Tong, Q. et al. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. – *Nat Neurosci*, **11**, 2008, № 9, 998-1000.
36. Trayhurn, P., P. L. Thurlby et W. P. James. Thermogenic defect in pre-obese ob/ob mice. – *Nature*, **266**, 1977, 60-62.
37. Vong, L. et al. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. – *Neuron*, **71**, 2011, № 1, 142-154.
38. Voss-Andreae, A. et al. Role of the central melanocortin circuitry in adaptive thermogenesis of brown adipose tissue. – *Endocrinology*, **148**, 2007, № 4, 1550-1560.
39. Yakimova, K. S., M. H. Hristov. Interaction of Leptin and GABAB – agonist and antagonist on thermoregulation. – *Amino Acids*, **47**, 2015, № 8, 1689.
40. Yoshida, K., X. Li et G. Cano. Parallel preoptic pathways for thermoregulation. – *J Neurosci*, **29**, 2009, № 38, 11954-11964.
41. Zhang, Y. et al. Leptin receptor-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus and median preoptic area regulate sympathetic brown adipose tissue circuits. – *J Neurosci*, **31**, 2011, № 5, 1873-1884.

Постъпил за печат на 8 октомври 2015 г.