

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-74-80>

Пищевое поведение и ожирение женщин: эстрогены и анорексигенный эффект эстрадиола

Якимова А. В., Маринкин И. О.

ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Для цитирования: Якимова А. В., Маринкин И. О. Пищевое поведение и ожирение женщин: эстрогены и анорексигенный эффект эстрадиола. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 74–80. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-74-80

✉ Для переписки:

**Якимова
Анна Валентиновна**
yakimova@ngmi.ru

Якимова Анна Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

Маринкин Игорь Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии; ректор

Резюме

Пищевое поведение — это сложное взаимодействие физиологических, психологических, социальных и генетических факторов, влияющих на время приема пищи, количество потребляемой пищи и пищевые предпочтения. Ожирение достигло масштабов эпидемии в мире и является ведущей причиной заболеваемости и смертности. Согласно результатам анализа 20 проспективных исследований, годы жизни, потерянные из-за ожирения, теперь превысили годы жизни, потерянные из-за курения. Эпидемия ожирения в мире определяет актуальность исследований, направленных на выявление факторов, способствующих возникновению этого патологического состояния. Мы изучали, преимущественно, иностранную литературу о влиянии эстрогенов на пищевое поведение женщин и физиологию жировой ткани. После наступления половой зрелости женщины подвергаются большему риску развития расстройств пищевого поведения, чем мужчины, возможно вследствие более лабильной психики. Эстрогены способствуют накоплению подкожного жира, а гипозэстрогения в менопаузе способствует увеличению количества висцерального жира. Считается, что аноректические эффекты эстрогенов опосредуются ЦНС, это утверждение основано на том, что прямые инъекции эстрадиола в паравентрикулярное ядро или дугообразное/вентромедиальное ядро являются наиболее эффективными для снижения потребления пищи, массы тела и повышения двигательной активности. Есть все основания полагать, что дальнейшие клинические, ориентированные на женщин, исследования, дающие более четкое понимание внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за эстрогенный контроль потребления пищи, дадут новое понимание механизмов, ответственных за большую распространенность ожирения и расстройств пищевого поведения женщин.

Ключевые слова: ожирение, женщины, лечение ожирения, эстрогены, половые различия, пищевое поведение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-74-80>

Eating behavior and obesity of women: estrogens and anorexigenic effect of estradiol

A.V. Yakimova, I.O. Marinkin

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt 52

For citation: Yakimova A.V., Marinkin I.O. Eating behavior and obesity of women: estrogens and anorexigenic effect of estradiol. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 74–80. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-74-80

Anna V. Yakimova, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

Igor O. Marinkin, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology; Rector

✉ *Corresponding author:*

Anna V. Yakimova
yakimova@ngmu.ru

Summary

Eating behavior is a complex interaction of physiological, psychological, social, and genetic factors that affect the time of eating, the amount of food consumed, and food preferences. Obesity has reached epidemic proportions in the world and it is the leading cause of morbidity and mortality. According to an analysis of 20 prospective studies, the years of life lost due to obesity have now exceeded the years of life lost due to smoking. The epidemic of obesity in the world determines the relevance of research aimed at identifying the factors that contribute to the emergence of this pathological condition. We studied mainly foreign literature on the effect of estrogens on women's eating behavior and the physiology of adipose tissue. After puberty, women are at greater risk of developing eating disorders than men, possibly due to a more labile psyche. Estrogens contribute to the accumulation of subcutaneous fat, and low estrogen level in menopausal women contributes to an increase in the amount of visceral fat. It is believed that the anorectic effects of estrogens are mediated by the central nervous system, this statement is based on the fact that direct injections of estradiol into the paraventricular nucleus or the arcuate/ventromedial nucleus are most effective for reducing food intake, body weight and increasing motor activity. There is every reason to believe that further clinical, women-focused studies that provide a better understanding of the intracellular signaling pathways responsible for the estrogenic control of food intake will provide new insights into the mechanisms responsible for the greater prevalence of obesity and eating disorders in women.

Keywords: obesity, women, treatment of obesity, estrogens, sex differences, eating behavior

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Пищевое поведение—это сложное взаимодействие физиологических, психологических, социальных и генетических факторов, влияющих на время приема пищи, количество потребляемой пищи и пищевые предпочтения [1]. Ожирение достигло масштабов эпидемии в мире и является ведущей причиной заболеваемости и смертности. За последние 20 лет показатели ожирения удвоились [2]. Биологическая регуляция аппетита в настоящее время является важной темой в питании, поскольку гиперфагия является основной причиной ожирения.

Согласно результатам анализа 20 проспективных исследований, годы жизни, потерянные из-за ожирения, теперь превысили годы жизни, потерянные из-за курения [3]. Ожирение может быть измерено и классифицировано различными способами, которые включают индекс массы тела (ИМТ), размер талии, отношение талии к бедрам и процент жира в организме. Наиболее часто используемым показателем ожирения является ИМТ, который является суррогатным маркером состава жира в организме человека, основанным на весе человека в килограм-

мах и росте в метрах. ИМТ от 18,5 до 24,9 – это нормальный вес. Избыточный вес определяется как ИМТ от 25 до 29,9, а ИМТ от 30 и более считается ожирением. Эпидемиологические исследования выявили сильную обратную связь между частотой приема пищи, массой тела и ожирением [4]. Национальное обследование здоровья и питания в США (NHANES) показало, что распространенность ожирения среди женщин в 2013–2014 годах составила 40,4% по сравнению с 35,0% среди мужчин. Распространенность ожирения 3-го степени, также значительно выше у женщин, чем у мужчин, – 9,9% по сравнению с 5,5% [5]. Распространенность ожирения среди женщин в США последовательно возрасла в среднем на 0,5 процентных пункта каждый год с 2003 по 2009 год среди женщин в большинстве возрастных групп и расового/этнического происхождения, на основе данных системы мониторинга оценки риска беременности в 20 штатах США [6]. Риск ожирения увеличивается с возрастом, и риск смертности женщины от ожирения увеличивается с возрастом. Эпидемия ожирения в мире определяет

актуальность исследований, направленных на выявление факторов, способствующих возникновению этого патологического состояния.

Мы изучали, преимущественно, иностранную литературу о влиянии эстрогенов на пищевое

поведение женщин и физиологию жировой ткани. Понимание того, как и почему метаболические процессы различаются по полу, позволит клиницистам ориентировать и персонализировать терапию в зависимости от пола.

Ожирение женщин в России. Пищевое поведение

В России, по данным Росстат (Итоги выборочного наблюдения рациона питания 2018 г), 24,5% женщин имеют ожирение первой, второй и третьей степени. Избыточная масса тела зафиксирована у 46,9% мужчин и 34,7% женщин [7]. В научной литературе опубликован ряд исследований, где сделана попытка объяснить причины ожирения у женщин. Такой высокий интерес именно к ожирению женщин определяется не только распространенностью ожирения среди них, но и влиянием этого заболевания на демографические показатели. Ожирение среди женщин репродуктивного возраста играет определенную роль в его передаче от матери к ребенку. Материнский прегравидарный вес и уровень триглицеридов (ТГ) могут быть лучшим коррелятом чрезмерного роста плода [8–12]. Потребление пищи и расход энергии гомеостатически регулируются, чтобы помочь в приспособлении и размножении организма [13]. В целом, клинические исследования, изучающие пищевое поведение и ожирение, игнорируют роль эстрогенов, большинство работ, сопоставляющих указанные факторы, – экспериментальные, проведены на лабораторных животных, а биологические различия не позволяют в полной мере экстраполировать результаты на человека. Однако, клинические исследования, где рассматривается роль половых гормонов в пищевом поведении все-таки имеют место и этот обзор обобщает данные о том, что овариальный гормон эстрадиол играет важную роль в физиологическом контроле потребления пищи у женщин и, опосредованно, в развитии ожирения.

Как было показано в одном из достаточно давних исследований, эстрогены оказывают сильнейшее воздействие на пищевое поведение и ожирение, в частности, 17 β -эстрадиол (E2), действующий в качестве основного эффектора эстрогенной сигнализации [14].

После наступления половой зрелости женщины подвергаются большему риску развития расстройств пищевого поведения, чем мужчины, возможно вследствие более лабильной психики [15, 16]. Вероятность развития расстройства пищевого поведения и депрессии у женщин почти в два раза выше, чем у мужчин [17]. Нарушение пищевого поведения возможно и вследствие хронического стресса. Пытаясь найти механизм того, как хронический стресс может увеличить потребление комфортной пищи и увеличение массы тела, М. Ф. Даллман и др (2003) было обнаружено, что у людей с депрессией, которые передают, наблюдается снижение уровня кортикотропин-рилизинг-фактора, концентрации катехоламинов и активности гипоталамо-гипофизарной системы [18], что в перспективе приведет и к снижению функции яичников – гипоэстрогении. Они выдвинули гипотезу, что люди едят вкусную пищу в попытке снизить ощущение тревоги. По данным других исследований, те, кто страдает гиперфагией, как правило, также страдают и нарушением функций яичников. [19]. Кроме того, предменструальная низкая концентрация E2 коррелирует с тяжестью булимии [20–24].

Метаболический синдром и эстрогены

Согласно современным критериям, метаболический синдром может быть диагностирован при наличии любых трех из пяти нижеперечисленных признаков: гипертриглицеридемия (≥ 150 мг/дл или 1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при соответствующей терапии, гипоальфа-холестеринемия (< 50 мг/дл или 1,3 ммоль/л) или нормальный уровень ЛПВП при соответствующей терапии, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа по критериям ВОЗ от 1999 г., абдоминально-висцеральное ожирение (окружность талии > 80 см у женщин, европеоидная раса), артериальная гипертензия (АД $> 130/85$ мм рт. ст.) или гипотензивная терапия [25].

Женщины репродуктивного возраста с нормальной менструальной функцией редко страдают метаболическим синдромом, но это преимущество теряется во время менопаузы [26]. Это возрастное снижение E2 также связано с повышением частоты аффективных и когнитивных расстройств [27, 28], что, в свою очередь, может изменить потребление

пищи – возникает компульсивная гиперфагия [29]. М. Г. Чухрова [30] отмечает, что нарушения пищевого поведения выявлены у всех женщин с избыточной массой тела, эмоциогенное пищевое поведение преобладает в 35,6% случаев. Ожирению женщин в постменопаузе также способствует и более низкое окисление жиров, и расход энергии во время физических упражнений и сна по сравнению с женщинами в пременопаузе [31].

У женщин пищевое поведение меняется в течение менструального цикла [32, 33]: потребление пищи циклически снижается в перiovуляторное время, когда характерен высокий уровень E2 в плазме. Интересно, что потребление пищи не изменяется во время ановуляторных циклов у женщин репродуктивного возраста [34]. Представляется важным наблюдение, доказывающее появление и исчезновение у женщин желаний потребления пищи с высоким содержанием жира [35] в зависимости от фазы менструального цикла. Ценность этих клинических исследований, к со-

жалению, ограничена отсутствием сравнительных исследований потребления жирной пищи женщинами на фоне применения многофазных гормональных контрацептивов или циклической менопаузальной гормональной терапии. Объяснение изложенному можно найти в экспериментальных работах.

История изучения анорексигенных эффектов эстрогенов берет свое начало из фундаментальных исследований, проведенных на грызунах. Эти исследования были сосредоточены на гомеостатическом питании, которое определяется как потребление

регулируемое необходимостью поддержания запасов энергии. Эстрадиол оказывает как тонирующее, так и фазовое ингибирующее действие на пищевое поведение. Тоническое ингибирование потребления пищи демонстрируется увеличением потребления пищи после овариэктомии, тогда как фазовое торможение выявляется циклическими колебаниями потребления пищи, происходящими в течение всего эстрального цикла [36]. Самки грызунов могут есть примерно на 25% меньше в течение значительной части эструса, когда уровень эстрогенов находится на пике [37].

Механизмы влияния эстрогенов на центральную нервную систему (ЦНС)

Ранее была рассмотрена сильная связь между репродуктивным циклом у самок и центральным контролем энергетического гомеостаза и пищевого поведения в гипоталамусе [37, 38, 39]. Эстрогенный контроль энергетического гомеостаза в гипоталамусе может происходить в базальном гипоталамусе с вторичной интеграцией или модуляцией через другие ядра гипоталамуса [40]. Считается, что анорексические эффекты эстрогенов опосредуются ЦНС, это утверждение основано на том, что прямые инъекции эстрадиола в паравентрикулярное ядро или дугообразное/вентромедиальное ядро являются наиболее эффективными для снижения потребления пищи, массы тела и повышения двигательной активности [41, 42]. Как уже говорилось выше, хотя рецепторы E2 локализованы по всему организму, нужна их активация в ЦНС, чтобы наблюдать снижение потребления пищи [43].

Исследованиями Талер и др. [44] было также установлено, что у крыс и мышей в течение 1–3 дней употребления высокожирной диеты появляется гипоталамическая воспалительная реакция задолго до существенного увеличения веса. При продолжении такой диеты наблюдалось постоянное воспаление и глиоз в медиобазальном гипоталамусе. Авторы также обнаружили доказательства повышенного глиоза в медиобазальном гипоталамусе при обследовании людей с ожирением. МРТ-оценка

показала, что повреждение нейронов гипоталамуса является причиной стойкой гормональной дисрегуляции сигналов, влияющих как на аппетит, так и на сигналы сытости. Внутри мозга дугообразное ядро гипоталамуса представляет собой «дирижера» энергетического баланса. Расположенные вдоль третьего желудочка нейроны дугообразного ядра способны ощущать и реагировать на циркулирующие факторы, указывающие на положительный (глюкоза крови, лептин, ССК и инсулин) или отрицательный (грелин) энергетический баланс [45, 46]. Анорексигенный проопиомеланокортин (ПОМК) (основными клетками, содержащими ПОМК, являются нейроны вентромедиальной части гипоталамуса), и орексигенный нейропептид Y действуют противоположно для поддержания энергетического гомеостаза. Эстрадиол снижает активность нейронов выделяющих нейропептид Y, одновременно повышая активность нейронов, выделяющих проопиомеланокортин [47–50]. Следовательно, E2 может ослаблять или усиливать реакции гипоталамуса на показатели энергетического состояния, которые в свою очередь, будут влиять на пищевое поведение. Исследованиями последних лет также было показано, что способность глюкагоно-подобного пептида-1 уменьшать потребление пищи воздействуя на супрамамиллярное ядро латерального гипоталамуса усиливается конъюгированным E2 [51].

Эстрогены: механизмы влияния на распределение жировой ткани

Понимание физиологии, лежащей в основе того, почему и по каким механизмам жировые ткани накапливаются в определенных депо и как эти депо метаболически различаются по полу, важно в усилиях по профилактике ожирения и хронических заболеваний. Примерно 80% всего жира в организме находится в подкожном депо и лежит непосредственно под кожей, в основном вокруг талии, в подлопаточной области, а также в ягодичной и бедренной областях. Висцеральный жир, составляющий 10–20% от общего объема жира, находится в брюшной полости главным образом в сальнике и брыжейке, а также в околопочечных, гонадных, эпикардальных и забрюшинных депо. Преобладание висцеральной жировой ткани над подкожной стало фактором риска развития метабо-

лического синдрома [52], который включает в себя высокий риск развития инсулин-резистентности и диабета, гипертриглицеридемии [53], гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [54]. Инсулинорезистентность (ИР) встречается у 88% больных с андронидным типом ожирения вне зависимости от степени ожирения, в то время как лишь 32% женщин с гиноидным ожирением имеют ИР, причем, в основном, при ожирении 3–4 степени [55].

Эстрогены способствуют накоплению подкожного жира [56], а гипоестрогения в менопаузе способствует увеличению количества висцерального жира [57, 58]. В жировой ткани экспрессируются рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов [59]. Подкожная жировая ткань имеет более высокие концентрации эстрогеновых

и прогестероновых рецепторов, а висцеральная жировая ткань имеет более высокие концентрации рецепторов к андрогенам [60]. Исследованиями P. Bjorntorp [61] показано, что подкожная жировая ткань имеет мало андрогенных рецепторов, а эстрогены подавляет их экспрессию. У овариэктомированных крыс накапливается висцеральный

жир, без изменения толщины подкожной жировой клетчатки [62]. Эстрогены снижают липолитический ответ в жировом депо подкожной клетчатки за счет увеличения числа антилипидических альфа-2а-адренорецепторов, и по-видимому, не влияют на липолиз в адипоцитах из интраабдоминального жирового депо [63].

Заключение

В результате анализа научной литературы, становится очевидным, что пищевое поведение женщин и возникновение у них ожирения, а также его тип, имеют прямую связь с метаболизмом эстрогенов.

В последнее время многие исследователи в экспериментальных работах сосредоточились на выявлении эстрогенных рецепторов, которые опосредуют анорексигенный эффект эстрадиола. Использование антагониста эстрогенных рецепторов, который не пересекает гематоэнцефалический барьер, предоставило доказательства того, что

указанные рецепторы находятся в головном мозге, а не на периферии [64].

Есть все основания полагать, что дальнейшие клинические, ориентированные на женщин, исследования, дающие более четкое понимание внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за эстрогенный контроль потребления пищи, дадут новое понимание механизмов, ответственных за большую распространенность ожирения и расстройств пищевого поведения женщин.

Литература | References

- Grimm E.R, Steinle N.I. Genetics of eating behavior: established and emerging concepts. *Nutr. Rev.* 2011;(69):52–60.
- Ford E.S, Maynard L.M, Li C. Trends in mean waist circumference and abdominal obesity among US adults, 1999–2012. *J. Am. Med. Assoc.* 2014;(312):1151–1153.
- Kitahara C.M, Flint A.J, Berrington de Gonzalez A., et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med.* 2014;11(7): e1001673. doi:10.1371/journal.pmed.1001673
- Leidy H.J, Campbell W.W. The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies. *J. Nutr.* 2011; (141):154–157.
- Flegal K.M, Kruszon-Moran D., Carroll M.D, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA.* 2016;(315):2284–2291.
- Fisher S.C., Kim S. Y., Sharma A. J., Rochat R., Morrow B. Is obesity still increasing among pregnant women? Prepregnancy obesity trends in 20 states, 2003–200. *Prev. Med.* 2013;(56):372–378
- Results of a sample observation of the diet in 2018 <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761?print=1> (in Russ.)
Итоги выборочного наблюдения рациона питания 2018 <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761?print=1>
- Di CG, Miccoli R, Volpe L, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2005;(22):21–25.
- Gallou-Kabani C, Vige A., Gross M.S., et al. Resistance to high-fat diet in the female progeny of obese mice fed a control diet during the periconceptual, gestation, and lactation periods. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;(292): E1095–E1100.
- Kelishadi R., Badiee Z., Adeli K. Cord blood lipid profile and associated factors: baseline data of a birth cohort study. *Paediatr. Perinat.Epidemiol.* 2007;(21):518–524.
- Khan N.A. Role of lipids and fatty acids in macrosomic offspring of diabetic pregnancy. *Cell Biochem. Biophys.* 2007;(48):79–88.
- Schaefer-Graf U.M, Graf K, Kulbacka I, Kjos S.L, Dudenhausen J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008 Sep;31(9):1858–63. doi: 10.2337/dc08-0039. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18606978; PMCID: PMC2518359.
- Gittleman J.L., Thompson S.D. Energy allocation in mammalian reproduction. *Am. Zool.* 1988;(28):863–875.
- Nichols K.C, Schenkel L, Benson H. 17 beta-estradiol for postmenopausal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol Surv.* 1984 Apr;39(4):230–45. doi: 10.1097/00006254-198404000-00022. PMID: 6717863.
- Jacobi F., Wittchen H.-U., Holting C. et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol.Med.* – 2004;(34):597–611.
- Hudson L., Hiripi E., Pope H. G., Kessler R. C. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol.Psychiatry.* 2007;(61):348–58.
- Brutman J.N., Sirohi S., Davis J. F. Examining the Impact of Estrogen on Binge Feeding, Food-Motivated Behavior, and Body Weight in Female Rats. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(10):1617–1626.
- Dallman M.F., Pecoraro N., Akana S. F., et al. Chronic stress and obesity: A new view of “comfort food”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;(100):11696–11701.
- Poyastro Pinheiro A., Thornton L. M., Plotnicov K.H, et al. Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. *Int. J. Eat Disord.* 2007;(40):424–434.
- Lester N.A., Keel P.K., Lipson S.F. Symptom fluctuation in bulimia nervosa: relation to menstrual-cycle phase and cortisol levels. *Psychol Med.* 2003;(33):51–60.
- Gladis M.M., Walsh B. T. Premenstrual exacerbation of binge eating in bulimia. *Am. J. Psychiatry.* 1987;(144):1592–1595.
- Price W.A., Torem M. S., DiMarzio L. R. Premenstrual exacerbation of bulimia. *Psychosomatics.* 1987;(28):378–379.

23. Edler C., Lipson S. F., Keel P. K. Ovarian hormones and binge eating in bulimia nervosa. *Psychol. Med.* 2007;(37):131–141.
24. Klump K.L., Keel P.K., Culbert K. M., Edler C. Ovarian hormones and binge eating: exploring associations in community samples. *Psychol. Med.* 2008;(38):1749–1757.
25. Shishkin A.N., Khudyakova N. V., Smirnov V. V. Menopausal metabolic syndrome. Modern views. *Vestnik SPbU.* 2013; 11(2): 17–27. (in Russ.)
Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Смирнов В. В. Менопаузальный метаболический синдром. Современные представления. //Вестник СПбГУ. – 2013.-Сеп.11.-Вып. 2.-17–27.
26. Stachowiak G., Pertyński T., Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz. Menopauzalny = Menopause Rev.* 2015;(14):59–64.
27. Hara Y., Waters E. M., McEwen B.S., Morrison J. H. Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse. *Physiol. Rev.* 2015;(95):785–807.
28. Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P. E., et al Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;(72):714–726.
29. Higgs S., Robinson E., Lee M. Learning and Memory Processes and Their Role in Eating: Implications for Limiting Food Intake in Overeaters. *Curr. Obes. Rep.* 2012;(1):91–98.
30. Chukhrova M. G. Eating disorders and psychological disorders in women with excessive body weight. Psychosomatic medicine: materials of the 1st International Congress, 8–9 June 2006, St. Petersburg. St. Petersburg: Medlay-Media Publ., 2006, 244 p. (in Russ.)
Чухрова М. Г. Нарушения пищевого поведения и психологические расстройства у женщин при избыточной массе тела. // Психосоматическая медицина: материалы 1-го Международного конгресса, 8–9 июня 2006 года, Санкт-Петербург. – СПб.: Медлай-Медиа, 2006.-244 с.
31. Abildgarrd J.P.A., Green C.J., Harder-Lauridsen N.M, et al. Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013;(304): E1227–E1236.
32. Lyons P.M, Truswell A.S, Mira M., et al. Reduction of food intake in the ovulatory phase of the menstrual cycle. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;(49):1164–1168.
33. Gong E.J., Garrel D., Calloway D.H. Menstrual cycle and voluntary food intake. *Am J Clin Nutr.* 1989;(49):252–258.
34. Barr SI, Janelle KC, Prior JC. Energy intakes are higher during the luteal phase of ovulatory menstrual cycles. *Am. J. Clin.Nutr.* 1995;(61):39–43.
35. McNeil J, Cameron JD, Finlayson G, Blundell JE, Doucet É. Greater overall olfactory performance, explicit wanting for high fat foods and lipid intake during the mid-luteal phase of the menstrual cycle. *Physiol Behav.* 2013 Mar 15;112–113:84–9. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.02.008. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23458628.
36. Drewett R. F. Oestrous and dioestrous components of the ovarian inhibition on hunger in the rat. *Anim Behav.* 1973;(21):772–780.
37. Asarian L, Geary N. Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006 Jul 29;361(1471):1251–63. doi: 10.1098/rstb.2006.1860. PMID: 16815802; PMCID: PMC1642706.
38. Woods S.C., Gotoh K., Clegg D.J. Gender differences in the control of energy homeostasis. *Exp.Biol.Med.* 2007;(228):1175–1180.
39. Schneider JE. Energy balance and reproduction. *Physiol Behav.* 2004 Apr;81(2):289–317. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.02.007. PMID: 15159173.
40. Roepke T. A. Oestrogen modulates hypothalamic control of energy homeostasis through multiple mechanisms. *J. Neuroendocrinol.* 2009;21(2):141–150.
41. Ahdieh H.B., Wade G.N. Effects of hysterectomy on sexual receptivity, food intake, running wheel activity, and hypothalamic estrogen and progestin receptors in rats. *J. Comp.Physiol.Psychol.* 1982;(96):886–892.
42. Colvin G.B., Sawyer C.H. Induction of running activity by intracerebral implants of estrogen in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology.* 1969;(4):309–320.
43. Eckel L. A. The ovarian hormone estradiol plays a crucial role in the control of food intake in females. *Physiol. Behav.* 2011;(104):517–524.
44. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012 Jan;122(1):153–62. doi: 10.1172/JCI59660. Epub 2011 Dec 27. Erratum in: *J Clin Invest.* 2012 Feb 1;122(2):778. PMID: 22201683; PMCID: PMC3248304.
45. van den Pol A.N., Yao Y., Fu L-Y, et al. Neuromedin B and gastrin-releasing peptide excite arcuate nucleus neuropeptide Y neurons in a novel transgenic mouse expressing strong Renilla green fluorescent protein in NPY neurons. *J Neurosci.* 2009;(29):4622–4639.
46. Takahashi K.A., Cone R. D. Fasting induces a large, leptin-dependent increase in the intrinsic action potential frequency of orexigenic arcuate nucleus neuropeptide Y/Agouti-related protein neurons. *Endocrinology.* 2005;(146):1043–1047.
47. Pelletier G., Li S, Luu-The V., Labrie F. Oestrogenic regulation of pro-opiomelanocortin, neuropeptide Y and corticotrophin-releasing hormone mRNAs in mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol.* 2007;(19):426–431.
48. Crowley W.R., Tessel R. E., O'Donohue T.L. et al. Effects of ovarian hormones on the concentrations of immunoreactive neuropeptide Y in discrete brain regions of the female rat: correlation with serum luteinizing hormone (LH) and median eminence LH-releasing hormone. *Endocrinology.* 1985;(117):1151–1155.
49. Roepke T.A., Qiu J., Smith A. W. et al. Fasting and 17β-estradiol differentially modulate the M-current in neuropeptide Y neurons. *J Neurosci.* 2011;(31):11825–11835.
50. Thornton J.E., Loose M. D., Kelly M. J., Rönnekleiv O. K. Effects of estrogen on the number of neurons expressing β-endorphin in the medial basal hypothalamus of the female guinea pig. *J Comp.Neurol.* 1994;(341): 68–77.
51. Vogel H., Wolf S., Rabasa C. et al. GLP-1 and estrogen conjugate acts in the supramammillary nucleus to reduce food-reward and body weight. *Neuropharmacology.* 2016;110(Pt A):396–406.
52. Lee C.G., Carr M. C., Murdoch S. J. et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(4):1104–1110.
53. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition.* 1993;9(5):452–459.
54. Kannel W.B., Cupples L. A., Ramaswami R. et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. *J Clin. Eipidem.* 1991;(44):183–190.
55. Blagosklonnaya Ya. V., Krasilnikova E. I., Babenko A. Yu. Obesity and its potential role in the development of

- metabolic syndrome. *Novye Sankt-Peterburgskie Vedomosti magazine*. 1998;4(6):43–48. (in Russ.)
- Благосклонная Я. В., Красильникова Е. И., Бабенко А. Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. // Журнал Новые Санкт-Петербургские ведомости –1998. – 4. – № 6. – 43–48.
56. Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L., Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. invest.* 1983;72(3):1150–1162.
57. Poehlman E.T., Toth M.J., Gardner A.W. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann.Intern.Med.* 1995;123(9):673–675.
58. Bouchard C., Despres J.P., Mauriege P. Genetic and non-genetic determinants of regional fat distribution. *Endocr. reviews*. 1993;14(1):72–93.
59. Crandall D.L., Busler D.E., Novak T.J., Weber R.V., Kral J.G. Identification of estrogen receptor beta RNA in human breast and abdominal subcutaneous adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998;248(3):523–526.
60. Lu S.F., McKenna S.E., Cologer-Clifford A., Nau E.A., Simon N.G. Androgen receptor in mouse brain: sex differences and similarities in autoregulation. *Endocrinol.* 1998;139(4):1594–1601.
61. Bjorntorp P. Hormonal control of regional fat distribution. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (Suppl. 1):21–25.
62. Clegg D.J., Brown L.M., Woods S.C., Benoit S.C. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes*. 2006;55(4):978–987.
63. Pedersen S.B., Kristensen K., Hermann P.A., Katzenellenbogen J.A. et al. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1869–1878.
64. Rivera HM, Eckel LA. Activation of central, but not peripheral, estrogen receptors is necessary for estradiol's anorexigenic effect in ovariectomized rats. *Endocrinol.* 2010;(151):5680–5688.