

РОЛЬ БОМБЕЗИНА И БОМБЕЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Синякин И.А.¹, Мироненко Е.Л.¹, Баталова Т.А.¹

¹ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

В данном научном обзоре было рассмотрено влияние бомбесина и бомбесиновых рецепторов в регуляции различных физиологических процессов. Описаны многочисленные функции BB2-рецепторов, в частности: стимуляция сокращения гладкой мускулатуры в желудочно-кишечном тракте, мочеполовом тракте, мощное воздействие на иммунные клетки, стимуляция секреции и высвобождения гормонов, мощное воздействие в качестве фактора роста на нормальные и неопластические ткани, а также эффекты на ЦНС, включая регулировку циркадного ритма, терморегуляции, тревоги, сытости и различных поведенческих особенностей. Показано, что введение антагонистов BB2-рецепторов новорожденным крысам приводило к выраженному ухудшению памяти и социального взаимодействия. Исследования с использованием целенаправленного нарушения работы GRPR, NMBR и BRS-3 показали, что все три подтипа бомбесиновых рецепторов играют определенную роль в процессах насыщения и энергетическом гомеостазе. Мыши с нарушением работы GRPR демонстрировали увеличение объема поглощаемой пищи, что согласуется с дефицитом сигнала сытости; нокаут NMBR первоначально не оказывал влияния на потребление пищи или сытость, однако в более позднем исследовании было обнаружено, что они обладают резистентностью к снижению веса. У мышей с нокаутом BRS-3 развились ожирение, гипертония, нарушение метаболизма глюкозы и инсулинорезистентность.

Ключевые слова: бомбесин, пищевое поведение, бомбесиновые рецепторы, GRPR, NMBR, BRS-3.

THE ROLE OF BOMBESIN AND BOMBESIN RECEPTORS IN THE REGULATION OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE BODY

Sinyakin I.A.¹, Mironenko E.L.¹, Batalova T.A.¹

¹Amur state medical Academy, Blagoveshchensk, e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

This scientific review examines the effects of bombesin and bombesin receptors in the regulation of various physiological processes. Numerous functions of BB2 receptors are described, in particular: stimulation of smooth muscle contraction in the gastrointestinal tract, urogenital tract, powerful effects on immune cells, stimulation of hormone secretion and release, powerful effects as a growth factor on normal and neoplastic tissues, as well as effects on the Central nervous system, including circadian rhythm regulation, thermoregulation, anxiety, satiety and various behavioral features. It was shown that the effect of administration of BB2 - receptor antagonists in newborn rats led to a marked deterioration in memory and social interaction. Studies using targeted disruption of GRPR, NMBR, and BRS-3 have shown that all three subtypes of bombesin receptors play a role in saturation processes and energy homeostasis. Mice with impaired GRPR showed an increase in the amount of food consumed, which is consistent with a deficiency in the satiety signal; mice with nmbr knockout initially had no effect on food intake or satiety, but a later study found that they were resistant to weight loss. The BRS-3 knockout mice developed obesity, hypertension, impaired glucose metabolism, and insulin resistance.

Keywords: bombesin, eating behavior, bombesin receptors, GRPR, NMBR.

По данным ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд жителей планеты старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением. В процентном отношении доля лиц с избыточным весом составляла 39% (39% мужчин и 40% женщин), а с ожирением – 13% (11% мужчин и 15% женщин) [1]. Хотя причин ожирения очень много, стресс был определен как важный фактор, который его опосредует. Повышенные показатели ожирения сопровождалась сопутствующим ростом воспринимаемого стресса в Северной Америке. У людей сильный стресс связан с желанием съесть как можно больше пищи, что способствует

перееданию [2]. Поэтому высокий уровень воспринимаемого стресса коррелирует с увеличением веса и ожирением [3]. Важнейшим механизмом, лежащим в основе переедания во время стресса, является выделение в кровоток бомбезиноподобных пептидов. Поэтому данный литературный обзор посвящен влиянию этих пептидов на головной мозг, мочевыделительную и иммунные системы, ЖКТ, а также видам бомбезиноподобных рецепторов.

В 1970 г. Эрспамер выделил и охарактеризовал тетрадекапептид бомбезин (BN) из кожи лягушки *Bombina bombina*. Впоследствии у млекопитающих было идентифицировано несколько бомбезиноподобных пептидов, состоящих из различных форм гастрин-рилизинг пептида и нейромедина В, а также их отдельных рецепторных подтипов [4]. Бомбезиноподобные пептиды влияют на широкий спектр биологических процессов, включая терморегуляцию, ощущение зуда, сокращение гладкой мускулатуры, рост клеток, эндокринную реакцию, а также многочисленные поведенческие эффекты [5–8]. Однако это семейство пептидов, которые распределены по всему желудочно-кишечному тракту и головному мозгу, широко известно своей способностью влиять на пищеварение и прием пищи. Воздействие бомбезина сопряжено с G-белковыми рецепторами, которые воздействуют на аденилатциклазу, повышая внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активируя внутриклеточные сигнальные каскады. При связывании с G-клетками бомбезин в конечном счете продуцирует фосфатидилинозитол, который действует как вторичный мессенджер, опосредуя внутриклеточное везикулярное слияние с плазматической мембраной и, следовательно, регулируя секрецию гастрина из G-клеток в антральном отделе желудка [9]. Сигнальный каскад белкового рецептора бомбезина также приводит к активации протеинкиназы С через систему второго мессенджера фосфатидилинозитола [10]. Бомбезин и бомбезиноподобные пептиды могут активировать протеинкиназу с молекулой эндогенного диацилглицерина (DAG); это, в свою очередь, увеличивает синтез клеточных молекул циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что позволяет мобилизовать внутриклеточный кальций. Внутриклеточный кальций активирует внутриклеточный сигнальный каскадный механизм, контролирующей секрецию гормонов [11]. Внеклеточные события, связанные с бомбезином, включают стимуляцию митогенеза и хемоаттракцию моноцитов [12].

Бомбезин вызывает высвобождение эндогенного гастрина, что приводит к активации сенсорных нейронов, расположенных на дне желудка и ответственных за подвижность гладкой мускулатуры желудка и размер просвета желез. Активация сенсорных нейронов вызывает повышенную выработку оксида азота через активацию синтазы оксида азота. В свою очередь, активация синтазы оксида азота приводит к увеличению кровотока слизистой

оболочки желудка и делает желудок менее восприимчивым к травмам от люминальных факторов [13].

Известно, что бомбезин преимущественно регулирует гомеостаз в желудочно-кишечном тракте. При связывании с желудочно-кишечными люминальными рецепторами бомбезин вызывает побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и диарея. Бомбезин является основным источником сигналов отрицательной обратной связи, которые останавливают пищевое поведение, уступая по силе только холецистокинину [14].

С древних времен секреция желчи считалась жизненно важной для поддержания здоровья. Одной из основных функций секреции желчи является нейтрализация соляной кислоты билиарным бикарбонатом во время приема пищи. В одном интересном эксперименте авторы, чтобы понять роль нервной регуляции в секреции желчи, использовали изолированную перфузированную печень крыс (IPRL) – как интактных животных, так и с перевязанными желчными протоками – в течение 2 недель. В результате было доказано, что бомбезин стимулирует секрецию билиарного бикарбоната и желчи из желчных протоков. Детальные исследования рН показали, что бомбезин стимулировал активность $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменника, но уровень его регуляции уравнивался вторичной активацией $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ – симпорта. Наконец, исследования вторичных мессенджеров, находящихся в изолированных холангиоцитах, показали, что бомбезин не оказывает влияния на внутриклеточные уровни цАМФ, цГМФ или Ca^{2+} в холангиоцитах. Эти результаты свидетельствуют о том, что нейропептиды, такие как бомбезин, могут непосредственно стимулировать секрецию жидкости и бикарбоната из холангиоцитов, активируя люминальный $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обмен, но по другим механизмам, чем те, которые известны для секретина. Эти данные, в свою очередь, предполагают, что нейропептиды могут играть важную регуляторную роль в билиарном транспорте и секреции [15].

Рецепторы бомбезина

Рецепторы бомбезина (BBR) сопряжены с G-белками. Эти рецепторы подразделяются на 3 различных типа: 1) нейромедин-B рецептор ([NMB], также известный как бомбезиновый рецептор 1 [BRS1, BB1, BBR-1]), 2) гастрин-рилизинг пептидный рецептор ([GRPR], также известный как бомбезиновый рецептор 2 [BRS1, BB2, BBR-2]), 3) орфанный рецептор, также известный как бомбезиновый рецептор 3 [BRS3, BB3 или BBR-3]) [16]. Многочисленные исследования показали, что все три подтипа рецепторов бомбезина участвуют в регуляции процессов насыщения [17, 18]. Также было доказано, что NMB может блокировать анорексигенный эффект грелина [18]. В недавнем исследовании [19] было показано, что эффекты BB2-рецепторов опосредованы через различные пути периферической нервной системы, в отличие от BB1-рецепторов. Этот вывод был сделан на

основе того, что эффекты ВВ1-рецепторов были ингибированы капсаицином, что свидетельствует об участии первичных сенсорных афферентных путей только ВВ1-рецептора [19]. Еще одно исследование показало, что рецептор нейромедина-В экспрессируется как в жировой ткани человека, так и в жировой ткани грызунов и регулируется изменениями энергетического баланса [20]. Каждый из этих рецепторов представляет собой сопряженный с G-белком рецептор, который работает главным образом через фосфолипазу С-опосредованные каскады, также он стимулирует тирозинфосфорилирование ряда сигнальных белков [21].

Хорошо известно, что ВВ2-рецепторы вызывают широкий эффект фармакологических и биологических реакций [3], которые включают: стимуляцию сокращения гладкой мускулатуры в желудочно-кишечном тракте, мочеполовом тракте [3, 22], мощное воздействие на иммунные клетки, стимуляцию секреции и высвобождение гормонов, включая инсулин, мощное воздействие в качестве фактора роста на нормальные и неопластические ткани [23], а также сильные эффекты на ЦНС, включая регулировку циркадного ритма [24], терморегуляцию, тревогу [25], сытость [3] и различные поведенческие особенности [25].

Многочисленные исследования на грызунах свидетельствуют о том, что активация ВВ2-рецепторов важна как для процессов памяти, так и для ряда социальных моделей поведения (аутогруминг, уход, стереотипизация) [25]. Эти результаты были подтверждены исследованием [26], в котором введение антагонистов ВВ2-рецепторов новорожденным крысам приводило к выраженному ухудшению памяти и социального взаимодействия. Данные исследования дают возможность предложить, чтобы ВВ2-рецептор следует рассматривать как терапевтическую мишень во множестве заболеваний ЦНС человека, особенно тех, которые связаны с памятью, обучением и страхом. Активация NMB и ВВ2 приводит к стимуляции сокращения ЖКТ и изменяет моторику ЖКТ, что может ингибировать высвобождение тиреотропина из гипофиза [3]. В двух исследованиях [27, 28], в ходе которых крысам вводили различные антагонисты бомбезиноподобных рецепторов, были получены доказательства того, что активация ВВ1-рецепторов влияет как на реакцию тревоги, так и на реакцию страха, в то время как активация ВВ2-рецепторов влияла на реакцию страха. Было предложено использовать антагонисты к ВВ1- и ВВ2-рецепторам как новый класс анксиолитических средств [20].

Уже давно сообщалось, что бомбезиновые рецепторы оказывают влияние на сытость, и фармакологические исследования с использованием селективных агонистов и антагонистов показали, что GRPR и, вероятно, также NMBR опосредовали эти эффекты [29]. Исследования с использованием целенаправленного нарушения работы GRPR, NMBR и

BRS-3 показали, что все три подтипа бомбезиновых рецепторов играют определенную роль в насыщении и энергетическом гомеостазе [30, 31]. Нокаутные мыши по гену NMBR отличаются от мышей BRS-3 тем, что не демонстрируют никаких изменений в тесте вкусовых предпочтений или в социальном взаимодействии, оценивающем неагрессивную или агрессивную социальную реакцию [32]. В тестировании эмоций/тревоги нокаутные мыши NMBR не показали поведенческие акты тревоги, но при этом были противоположные реакции (по сравнению с животными BRS-3) со значительным снижением поведенческой оценки риска [33].

Так, сайты связывания бомбезина были обнаружены в мочеполовой системе крыс с помощью автордиографии ^{125}I -Тур⁴. Во всех органах мочеполовой системы места связывания рецепторов бомбезина были локализованы в слоях гладкой мускулатуры. Авторы пришли к выводу, что гладкая мускулатура мочеполовой системы крыс экспрессирует рецепторы бомбезина и что эндогенный нейромедин В может регулировать некоторые репродуктивные и выделительные функции [34].

В XXI в. онкологи стали заниматься вопросом изучения экспрессии рецепторов бомбезина к различным опухолям человека для выявления их локализации и таргетирования цитотоксических агентов [35]. Этот метод диагностики в настоящее время широко используется при исследовании многих нейроэндокринных опухолей с использованием меченых индием аналогов соматотропного гормона [36]. К сожалению, многие распространенные злокачественные опухоли не имеют рецепторов к соматотропину, однако они обладают бомбезиновыми рецепторами. Поэтому разработка меченых аналогов бомбезина для визуализации опухолей в настоящее время является очень активно развивающейся областью исследований.

Бомбезин служит субстратом для функционирования здоровой поджелудочной железы и ацинарно-клеточной аденокарциномы, но его влияние на раковые клетки протоков до сих пор не определено. В исследовании [37] авторы изучали влияние бомбезина на аутокринный рост дифференцированных (HPAF, CD11) и недифференцированных (CD18, PANC-1) клеточных линий протокового рака поджелудочной железы человека. Они обнаружили, что бомбезин в значительной мере стимулировал пролиферацию HPAF и CD18+ клеток. Данный стимул ингибировался специфическим антагонистом бомбезина RC-3095. Авторы выяснили, что бомбезин может действовать как аутокринный фактор роста клеток рака поджелудочной железы человека. Бомбезин может быть вовлечен в качестве фактора роста в развитие протоковой аденокарциномы поджелудочной железы у человека. Этот возможный аутокринный механизм роста в дальнейшем способен помочь в разработке стратегии терапии при этой злокачественной патологии.

Нейромедин В и гастрин-рилизинг пептид (GRP) обладают высоким сродством к связыванию с рецепторами бомбезина BB1 и BB2. GRP секретируется в небольшом количестве в скоплениях пептидергических афферентных нейронов и дорсальных рогах спинного мозга как человека, так и многих млекопитающих [38, 39]. Интратекальное введение сапорина приводит к селективной блокаде BB2 рецептор-экспрессирующих нейронов, не оказывая влияния на BB1 рецептор-экспрессирующие спинномозговые нейроны [40]. Лечение данным препаратом уменьшает ответные реакции на внутривенные инъекции многих веществ, вызывающих зуд, таких как гистамин, серотонин, эндотелин-1, агонист PAR 2 и хлорохин [41].

Исследования [42] показывают, что клетки, содержащие BB3-рецепторы, экспрессируются в развивающихся легких эмбриона. Их пролиферация повышается в ответ на повреждение, например после ингаляционного вдыхания озона, и это в дальнейшем приводит к стимуляции пролиферации эпителиальных клеток бронхов. В другом исследовании [43] авторы демонстрируют, что озон имитирует PPARalpha (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами) и AP-2alpha (компонент адапторного белкового комплекса 2), которые необходимы для повышения активности промотора гена BB3-рецептора, что и приводит к увеличению экспрессии BB3-рецептора.

В другом недавнем исследовании в мозге крыс было изучено распределение локализации мРНК BRS-3 с использованием гибридизации *in situ* и визуализации с различными нейротрансмиттерами [44]. BRS-3 был обнаружен практически во всех областях мозга, но в большем количестве – в миндалинах и гипоталамусе [44]. С учетом локализации различных мозговых нейротрансмиттеров многие BRS-3 экспрессирующие нейроны были типа ГЛУТАМАТергические, ГАМКергические или ХОЛИНергические.

Более низкие концентрации уровня мРНК BRS-3 были обнаружены в мышечных волокнах скелетных мышц тучных людей, пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [45]. Кроме того, в клинической практике у пациентов с одновременным подтвержденным диагнозом «ожирение, отягощенным СД 2-го типа», обнаруживаются значительно более низкие уровни мРНК BRS-3 в миоцитах, чем у ранее наблюдающихся пациентов, страдающих либо СД 2-го типа, либо ожирением, что свидетельствует о негативном клиническом синергизме влияния этих двух патологий на экспрессию BRS-рецептора [46]. В миоцитах скелетных мышц у людей, больных ожирением или СД 2-го типа, активация BRS-3-рецепторов приводит к стимуляции транспорта глюкозы, активности MAP-киназы (митоген-активируемой протеинкиназы), протеинкиназы В, PI3K, p70s6-киназы и синтеза гликогена [45, 46]. В настоящее время не ясно, связаны ли эти изменения с резистентностью к инсулину, которая наблюдается при этих метаболических состояниях, и какую роль она

играет в патогенезе этих заболеваний. Тем не менее, эти состояния в сочетании с заметным влиянием BRS-3 на гомеостаз глюкозы системы «кровь – клетка», секрецию инсулина и метаболизм указывают на важную роль BRS-3-рецептора в патогенезе и этиологии ожирения, сахарного диабета.

Опухоли нейронального происхождения: медуллобластома, нейробластома, пинеобластома – являются бомбезин-позитивными. В 2013 г. группой ученых было высказано предположение, что пептиды, связанные с бомбезином, участвуют в аутокринной стимуляции неограниченного роста и усиленного метастазирования нейроэндокринных опухолей, мелкоклеточного недифференцированного рака легких человека. Но молекулярные механизмы и сигнальные пути, ответственные за бомбезиноподобную индуцированную миграцию, пролиферацию и инвазию клеток, остаются до сих пор малопонятными [47].

Выводы

Таким образом, можно сделать вывод, что бомбезин и бомбезиновые рецепторы играют важную роль в регуляции пищеварения и пищевого поведения, теплопродукции, иммунной защите, патогенезе ожирения и диабета. Дальнейшие исследования по изучению влияния данных рецепторов на организм как лабораторных животных, так и человека позволят до конца понять их влияние на головной мозг, поведение, также, возможно, расширят границы использования антагонистов к BB1- и BB2-рецепторам как нового класса анксиолитических средств. Исследования на животных моделях показывают, что отсутствие гена BRS-3 запускает целый ряд нарушений в гормональной регуляции, которые приводят к ожирению, диабету, гипертонии и различным метаболическим нарушениям. Изучение клеточных сигнальных каскадов, участвующих в опосредовании действия BRS-3, а также более глубокое понимание механизмов действия BRS-3 в сочетании с разработкой селективных агонистов и антагонистов BRS-3, которые оказывают влияние на контроль аппетита, а также на массу тела и гомеостаз глюкозы, повышают возможность фармакологической коррекции активности BRS-3 как потенциально новой мишени в лечении как нарушений массы тела, так и диабета 2-го типа.

Список литературы

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Report of a WHO. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (дата обращения: 15.01.2021).

2. Warne J.P. Shaping the stress response: interplay of palatable food choices, glucocorticoids, insulin and abdominal obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009. Vol. 300. P. 137-146 DOI: 10.1016/j.mce.2008.09.036.
3. Tomiyama A.J., Dallman M.F., Epel E.S. Comfort food is comforting to those most stressed: evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011. Vol. 36 (10). P. 1513-1519. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.005.
4. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International Union of Pharmacology. The bombesin Receptors: Nomenclature, distribution, pharmacology, signaling and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 2008. Vol. 60 (1). P. 1-42. DOI: 10.1124/pr.107.07108.
5. Schjoldager B., Poulsen S.S., Schmidt P., Coy D.H., Holst J.J. (1991). Gastrin-releasing peptide is a transmitter mediating porcine gallbladder contraction. *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 260. no 4 (1). P. G577-585. DOI: 10.1152/ajpgi.1991.260.4.G577.
6. Itoh S., Takashima A., Itoh T., Morimoto T. Effects of neuromedins and related peptides on the body temperature of rats. *Jpn. J. Physiol.* 1995. Vol. 45. P. 37-45. DOI: 10.2170/jjphysiol.45.37.
7. Mountney C., Anisman H., Merali Z. Effects of gastrin-releasing peptide agonist and antagonist administered to the basolateral nucleus of the amygdala on conditioned fear in the rat. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008. Vol. 200. P. 51-58. DOI: 10.1007/s00213-008-1118-7.
8. Saito H., Nakamachi T., Inoue K., Ikeda R., Kitamura K., Minamino N. Autocrine effects of neuromedin B stimulate the proliferation of rat primary osteoblasts. *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 217. P. 141–150. DOI: 10.1530/JOE-12-0488.
9. Campos R.V., Buchan A.M., Meloche R.M., Pederson R.A., Kwok Y.N., Coy D.H. Gastrin secretion from human antral G cells in culture. *Gastroenterology.* 1990. Vol. 99 (1). P. 36-44.
10. Rozengurt E. Bombesin stimulation of mitogenesis. Specific receptors, signal transduction, and early events. *Am Rev Respir Dis.* 1990. Vol. 142. no 6 (2). P. 5-11.
11. Gonzalez N., Moody T.W., Igarashi H., Ito T., Jensen R.T. Bombesin-related peptides and their receptors: recent advances in their role in physiology and disease states. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008. Vol. 15 (1). P. 58-64.
12. Aguayo S.M., King T.E., Waldron J.A., Sherritt K.M., Kane M.A., Miller Y.E. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J. Clin Invest.* 1990. Vol. 86 (3). P. 838-844.
13. Tell R., Rivera C.A., Eskra J., Taglia L.N., Blunier A., Wang Q.T., Benya R.V. Gastrin-releasing peptide signaling alters colon cancer invasiveness via heterochromatin protein 1Hs β . *Am J. Pathol.* 2011. Vol. 178 (2). P. 672-678.
14. Erspamer V., Improta G., Melchiorri P., Sopranzi N. Evidence of cholecystokinin release by bombesin in the dog. *Br J Pharmacol.* 1974. Vol. 52 (2). P. 227-232.

15. Cho W.K. Role of the neuropeptide, bombesin, in bile secretion. *Yale J Biol Med.* 1997. Vol. 70 (4). P. 409-16.
16. Battey J.F., Way J.M., Corjay M.H., Shapira H., Kusano K., Harkins R., Wu J.M., Slattery T., Mann E., Feldman R.I. Molecular cloning of the bombesin/gastrin-releasing peptide receptor from Swiss 3T3 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1991. Vol. 15. no 88 (2). P. 395-399.
17. Erspamer V., Erpamer G.F., Inselvini M. Some pharmacological actions of alytesin and bombesin. *J. Pharm. Pharmacol.* 1970. Vol. 22. P. 875-876. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1970.tb08465.x.
18. Fekete E.M., Bagi E.E., Toth K., Lenard L. Neuromedin C microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Brain Res Bull.* 2007. Vol. 71. P. 386-392. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.005.
19. Ladenheim E.E., Knipp S. Capsaicin treatment differentially affects feeding suppression by bombesin-like peptides. *Physiol Behav.* 2010. Vol. 91. P. 36–41.
20. Hoggard N., Bashir S., Cruickshank M. Expression of neuromedin B in adipose tissue and its regulation by changes in energy balance. *J Mol Endocrinol.* 2007. Vol. 39. P. 199–210.
21. Erspamer V., Erpamer G.F., Inselvini M. Some pharmacological actions of alytesin and bombesin. *J. Pharm. Pharmacol.* 1970. Vol. 22. P. 875-876. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1970.tb08465.x.
22. Prosapio J.G., Sankar P., Jialal I. *Physiology, Gastrin.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534822/> (дата обращения: 15.01.2021).
23. Jensen R.T., Moody T.W. Bombesin-related peptides and neurotensin: effects on cancer growth/proliferation and cellular signaling in cancer. *Handbook of Biologically active peptides.* edn First Elsevier. Amsterdam, 2006. P. 429–434.
24. Karatsoreos I.N., Romeo R.D., McEwen B.S., Silver R. Diurnal regulation of the gastrin-releasing peptide receptor in the mouse circadian clock. *Eur. J. Neurosci.* 2006. Vol. 23. P. 1047-1053.
25. Roesler R., Henriques J.A., Schwartsmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol. Disord Drug Targets.* 2006. Vol. 5. P. 197-204.
26. Presti-Torres J., de Lima M.N., Scalco F.S. Impairments of social behavior and memory after neonatal gastrin-releasing peptide receptor blockade in rats: Implications for an animal model of neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology.* 2007. Vol. 52. P. 724–732.
27. Bedard T., Mountney C., Kent P. Role of gastrin-releasing peptide and neuromedin B in anxiety and fear-related behavior. *Behav. Brain Res.* 2007. Vol. 179. P. 133-140.

28. Merali Z., Bedard T., Andrews N. Bombesin receptors as a novel anti-anxiety therapeutic target: BB1 receptor actions on anxiety through alterations of serotonin activity. *J Neurosci*. 2006. Vol. 26. P. 10387–10396.
29. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International Union of Pharmacology. LVIII. Mammalian Bombesin Receptors: Nomenclature, distribution, pharmacology, signaling and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev*. 2008. Vol. 60. P. 1-42.
30. Ladenheim E.E. Bombesin. In: Kastin AJ, editor. *Handbook of Biologically Active Peptides*. Amsterdam: Elsevier, 2013. P. 1064–1070.
31. Ladenheim E.E., Hamilton N.L., Behles R.R., Bi S., Hampton L.L., Battey J.F. Factors contributing to obesity in bombesin receptor subtype-3-deficient mice. *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. P. 971–978.
32. Yamada K., Wada E., Wada K. Bombesin-like peptides: studies on food intake and social behaviour with receptor knock-out mice. *Ann Med*. 2000. Vol. 32. P. 519–529.
33. Yamada K., Santo-Yamada Y., Wada E., Wada K. Role of bombesin (BN)-like peptides/receptors in emotional behavior by comparison of three strains of BN-like peptide receptor knockout mice. *Mol Psychiatry*. 2002. Vol. 7. P. 113–117.
34. Kilgore W.R., Mantyh P.W., Mantyh C.R., McVey D.C., Vigna S.R. Bombesin/GRP-preferring and neuromedin B-preferring receptors in the rat urogenital system, *Neuropeptides*. 1993. Vol. 24 (1). P. 43-52. DOI: 10.1016/0143-4179(93)90039-D.
35. Moody T.W., Sun L.C., Mantey S.A. In vitro and in vivo antitumor effects of cytotoxic camptothecin-bombesin conjugates are mediated by specific interaction with cellular bombesin receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006. Vol. 318. P. 1265-1272.
36. Breeman W.A., Kwekkeboom D.J., de Blois E. Radiolabelled regulatory peptides for imaging and therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007. Vol. 7. P. 345-357.
37. Wang Q.J., Knezetic J.A., Schally A.V., Pour P.M., Adrian T.E. Bombesin may stimulate proliferation of human pancreatic cancer cells through an autocrine pathway. *Int J Cancer*. 1996. Vol. 15. no 68 (4). P. 528-534. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19961115)68.
38. Mishra S.K., Hoon M.A. Transmission of Pruriceptive Signals. In: Cowan A., Yosipovitch G. (eds) *Pharmacology of Itch. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2015. Vol 226. P. 151-162. DOI: 10.1007/978-3-662-44605-8_8.
39. Sun Y.G., Chen Z.F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*. 2007. Vol. 448. P. 700–703.
40. Mishra S.K., Holzman S., Hoon M.A. A nociceptive signaling role for neuromedin B. *J Neurosci*. 2012. Vol. 32. P. 8686–8695.

41. Sun Y.G., Zhao Z.Q., Meng X.L., Yin J., Liu X.Y., Chen Z.F. Cellular basis of itch sensation. *Science*. 2009. Vol. 325. P. 1531–1534.
42. Tan Y.R., Qi M.M., Qin X.Q. Wound repair and proliferation of bronchial epithelial cells enhanced by bombesin receptor subtype 3 activation. *Peptides*. 2006. Vol. 27. P. 1852–1858.
43. Tan Y.R., Qin X.Q., Xiang Y. PPARalpha and AP-2alpha regulate bombesin receptor subtype 3 expression in ozone-stressed bronchial epithelial cells. *Biochem J*. 2007. Vol. 1. no 405 (1). P. 131-137. DOI: 10.1042/BJ20061754.
44. Zhang L., Parks G.S., Wang Z. Anatomical characterization of bombesin receptor subtype-3 mRNA expression in the rodent central nervous system. *J Comp Neurol*. 2013. Vol. 521. P. 1020-1039.
45. Ramos-Alvarez I., Martín-Duce A., Moreno-Villegas Z., et al. Bombesin receptor subtype-3 (BRS-3), a novel candidate as therapeutic molecular target in obesity and diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2013. Vol. 367. P. 109-115.
46. González N., Martín-Duce A., Martínez-Arrieta F., Moreno-Villegas Z., Portal-Núñez S., Sanz R., Egido J. Effect of bombesin receptor subtype-3 and its synthetic agonist on signaling, glucose transport and metabolism in myocytes from patients with obesity and type 2 diabetes. *Int J Mol Med*. 2015. Vol. 35 (4). P. 925-931. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2090.
47. Lee S., Qiao J., Paul P., Chung D.H. Integrin β 1 is critical for gastrin-releasing peptide receptor-mediated neuroblastoma cell migration and invasion. *Surgery*. 2013. Vol. 154 (2). P. 369-375.