

В. Л. Лобашова¹, А. П. Шепелькевич²

ГРЕЛИН: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Известно большое количество центральных и периферических пептидов, вовлеченных в регуляцию аппетита, пищевого поведения и массы тела. Одним из участников процесса поддержания энергетического гомеостаза организма является пептидный гормон грелин, который продуцируется в пищеварительном тракте и связывается с рецептором гормона роста. Пиковая концентрация грелина определяется в плазме непосредственно перед едой и быстро падает после приема пищи. В статье описано строение гена грелина, изученные физиологические эффекты в организме человека, отражены некоторые аспекты воздействия гормона на углеводный и липидный обмены, а также роль пептида в возникновении расстройств приема пищи и феномене пищевой аддикции.

Ключевые слова: грелин, гормон, пищевое поведение, избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа.

V. L. Lobashov, A. P. Shepelkevich

GHRELIN: SYNTHESIS, STRUCTURE, PHYSIOLOGICAL ROLE IN THE BODY

A large number of central and peripheral peptides involved in the regulation of eating behavior and body weight, energy homeostasis are known. Ghrelin is one of the famous key factor of long-term regulation of energy balance and homeostasis in the body. It produces at the gastrointestinal tract and binds to the growth hormone receptor.

The peak ghrelin concentration is observed before meals and it quickly falls after refeeding. The article describes the gene of the ghrelin, physiology, pathophysiology, the receptors of the hormone, its effect on carbohydrate and lipid metabolism, type 2 diabetes mellitus, energy homeostasis regulation and the role of the hormone in eating disorders and food addiction occurrence.

Key words: ghrelin, hormone, food behavior, overweight, type 2 diabetes mellitus.

Ответственным за регуляцию потребления пищи является гипоталамус, который получает сигналы от внешней и внутренней среды о потребности в энергии. Одним из гормонов желудочно-кишечного тракта, непосредственно воздействующим на центры голода и насыщения гипоталамуса является грелин.

Ген грелина. Грелин («ghre» – расти, in «relin» – «release» – высвободить) представляет собой пептидный гормон, содержащий 28 аминокислотных остатков, полученный последовательной протеолитической деградацией белкового предшественника препрогрелина и прогрелина. Впервые был открыт в процессе изучения рецептора к соматотропин-рилизинг фактору (growth hormone secretagogue receptor, GHSr) в 1999 году японским ученым Масаясу Коджима и его коллегами [1, 2].

Ген грелина расположен на 3 хромосоме 3p25-26, состоит из 5 экзонов и кодирует 117-аминокислотный пептид – препрогрелин [3]. Прогормон грелина продуцируется в основном P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка и секретируется в общий кровоток. Секреция грелина начинается еще у плода, внутриутробно, влияет на рост и развитие ребенка [4].

Продуктами экспрессии грелинового гена являются три формы пептидов, а именно ацилированный грелин (С-грелин), неацилированный (дезацилгрелин) и обестатин (рисунок 1) [5].

Клетки, секретирующие грелин, возникают из клеток протоков поджелудочной железы и входят в клон глюкагоновых клеток. Доказано, что экспрессия гена грелина происходит в островковых эндокринных клетках, начиная

с середины внутриутробного развития вплоть до 1 месяца постнатального развития. У крыс началу экспрессии гена грелина в островках предшествует его экспрессия в желудке, у человека, наоборот, – сначала в островках. Островковые клетки грелина сохраняются и у взрослых, хотя в меньших количествах.

Посттрансляционное ацилирование грелина. Посттрансляционная модификация грелина, необходимая для его функциональной активности, осуществляется ферментом О-ацил-трансферазой (GOAT, GOAT), находящейся на мембране клеток, производящих грелин в желудке и поджелудочной железе. Грелин ацилируется по 3-му остатку серина (Ser3) грелин-О-ацилтрансферазой (рисунок 2) [7].

Открытие данного фермента, ответственного за процесс ацилирования грелина, было важным этапом в понимании физиологической роли грелина. Нарушение экспрессии гена GOAT у мышей приводит к полному отсутствию ацилированного грелина в организме. В соответствии с этим наблюдением мыши с нулевым уровнем GOAT демонстрировали значительное повышение уровня общего грелина, вызванного только увеличением дезацилгрелином [8].

Только ацилированная форма грелина может проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с соответствующим рецептором в ЦНС – грелиновым рецептором типа 1a [9]. Неоктаноилированная форма представляет собой дезацилгрелин, который первоначально принимали за предшественник или продукт метаболизма ацилированной формы. В последнее время

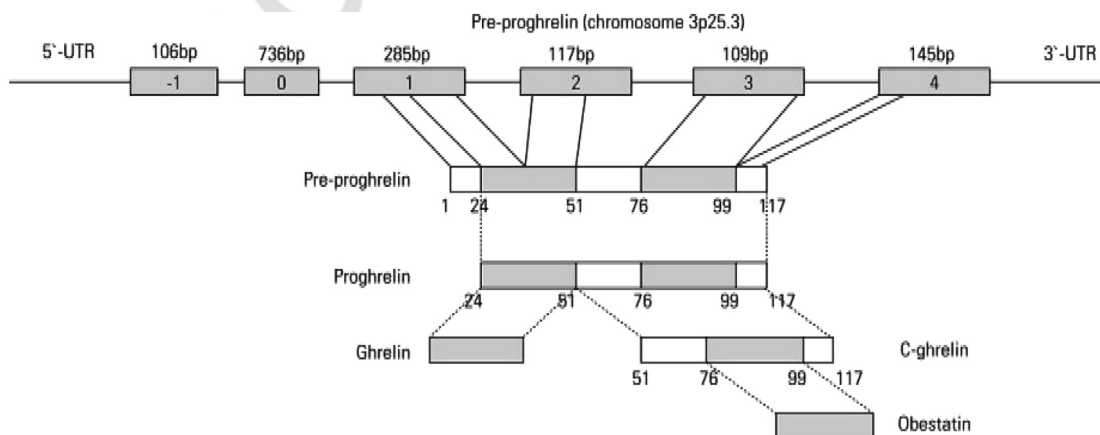


Рисунок 1. Ген грелина и продукты его экспрессии [5]

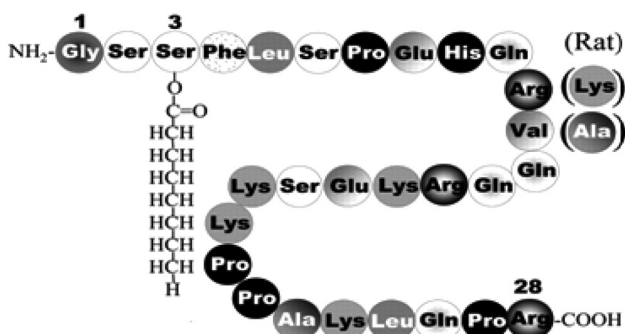


Рисунок 2. Молекула ацилированного грелина – уникальная для олигопептидов посттрансляционная модификация (присоединение остатка октановой кислоты к аминокислотному остатку серина путем сложноэфирной связи)[7].

дезацилгрелину отводят самостоятельную роль в механизмах системной и местной регуляции [10]. Деацилгрелин представляет собой наиболее стабильную и долгоживущую форму грелина, циркулирующую в плазме крови; ацилированный грелин быстро деградирует в образцах плазмы или сыворотки и достоверное его определение часто связано с определенными методическими трудностями. Относительное содержание деацилгрелина к общему грелину по данным разных авторов составляет от 60 до 90 %, тогда как ацилированный грелин составляет около 10 % общего содержания всех форм грелина [11]. Деацилгрелин не активирует GHSR1a и не вызывает секрецию гормона роста *in vitro* и *in vivo*. К настоящему времени неизвестно, через какой рецептор деацилгрелин оказывает свои биологические эффекты [12].

Нормальная концентрация грелина в плазме, включая как активные, так и неактивные формы, варьирует в интервале от примерно 300 до примерно 700 пкг/мл (или примерно от 0,08 до примерно 0,19 нМ, или примерно от 0,09 до примерно 0,19 фемтомоль/мкл) и колеблется со временем [13]. Главной циркулирующей формой грелина является деацил-грелин, таким образом большая часть этого гормона находится в форме менее активного метаболического биомаркера [14]. Оказавшись в кровотоке, грелин имеет период полужизни, составляющий примерно 30 минут.

Суточные ритмы секреции грелина до конца не изучены. Плазменная концентрация грелина возрастает в первые часы сна, что коррелирует с пиками секреции гормона роста [15]. Некоторые авторы описывают дневной ритм секреции грелина с утренним падением и пиком в полдень, при этом зависимости в суточной секреции гормона от пола и массы тела не выявлено.

Установлено и влияние фактора возраста на секрецию грелина: у людей молодого возраста уровень его в крови достоверно выше, чем у пожилых [9], что закономерно, если учесть что грелин оптимизирует секрецию СТГ и участвует в регуляции роста и развития [16].

Обестатин еще один продукт гена грелина, состоящий из последовательности 23 аминокислот, вызвал большой интерес исследователей и исходно рассматривался как антагонист грелина в отношении регуляции пищевого поведения. В 2005 г. Zhang и соавт. описали свойства обестатина подавлять аппетит и замедлять эвакуацию пищи из желудочно-кишечного тракта и как следствие снижение массы тела [17]. Позже были выявлены гораздо более разносторонние эффекты обестатина: показа-

на роль в регуляции водного и электролитного обменов (Samson et al., 2007), участие в системе регуляции сна-бодрствования (Szentirmai and Krueger 2006), улучшение свойств памяти, снижение уровня тревоги (Carlini et al., 2007) [18–20]. В панкреатических клетках обестатин снижает скорость апоптоза бета-клеток (Granata et al., 2008), ингибирует пролиферацию нейроэндокринных опухолевых клеток поджелудочной железы (Volante et al., 2009) и клеток медуллярного рака щитовидной железы, индуцирует релаксацию сосудов, увеличивая синтез оксида азота в сосудистой стенке [21, 22].

Интересным наблюдением стала роль специфических жирных кислот в процессе посттрансляционной модификации грелина. Показано, что клетки, содержащие грелин и GOAT, синтезируют серин-3-ацил-грелин вместе с ацильной частью прекурсоров, полученных из жирных кислот. Длина жирных кислот, используемых для ацилирования грелина, влияет на активацию рецептора грелина 1A *in vitro* и изменяет влияние грелина на пищевое поведение и ожирение *in vivo*. Октановые и декановые формы грелина являются оптимальными лигандами для активации рецепторов 1A. Выявлено, что мыши, в пище которых были жирные кислоты средней длины и у которых отсутствовал GOAT, имели меньшую массу тела и меньшую процент жировой массы по сравнению с другими мышами. Вероятно, что GOAT-грелиновая система действует как пищевой сенсор, используя абсорбированные жирные кислоты средней длины для передачи сигнала в головной мозг о доступности высококалорийной пищи, что приводит к оптимизации пищевого поведения (Nishi Y. et al., 2005). Таким образом, модификация ацильной боковой цепи грелина может в будущем представлять интерес в виде терапевтического агента для коррекции пищевого поведения [8].

Будучи гормоном, главным образом, периферического происхождения и вырабатываясь в желудке, грелин воздействует на разные области мозга, связанные с контролем центров голода-насыщения: через ядра гипоталамуса (вентромедиальное, паравентрикулярное, латеральное, аркуатное) и мезокортико-лимбический путь (рисунок 3) [16, 23].

В гипоталамусе грелин активирует орексигенные нейроны (AgRP / NPY), которые ингибируют анорексигенные нейроны (POMC / CART) посредством ГАМК. Мезолимбическая система, опосредует состояние удовлетворенности от естественных и искусственных подкрепляющих агентов; стимулирует мотивационные действия, такие как поиск пищи, и вовлечена в развитие зависимости. В случае потребления в избытке и в течение длительного времени пища может вызывать зависимость. Мишенью грелина являются грелиновые рецепторы, расположенные на поверхности дофаминергических клеток вентральной области покрышки. Кроме того, рецептор грелина экспрессируется в латеродорзальной области покрышки на холинэргических клетках, что говорит о возможности грелина напрямую влиять на эту структуру. Таким образом, грелин активирует холинэргическую-дофаминергическую систему, а рецепторы грелина входят в состав подкрепляющей системы мозга [8]. Кроме того, грелин стимулирует афферентный блуждающий нерв, способствуя потреблению пищи и вносит вклад в индуцированную грелином секрецию гормона роста. Когда блуждающий нерв разрезается, индукция высвобождения

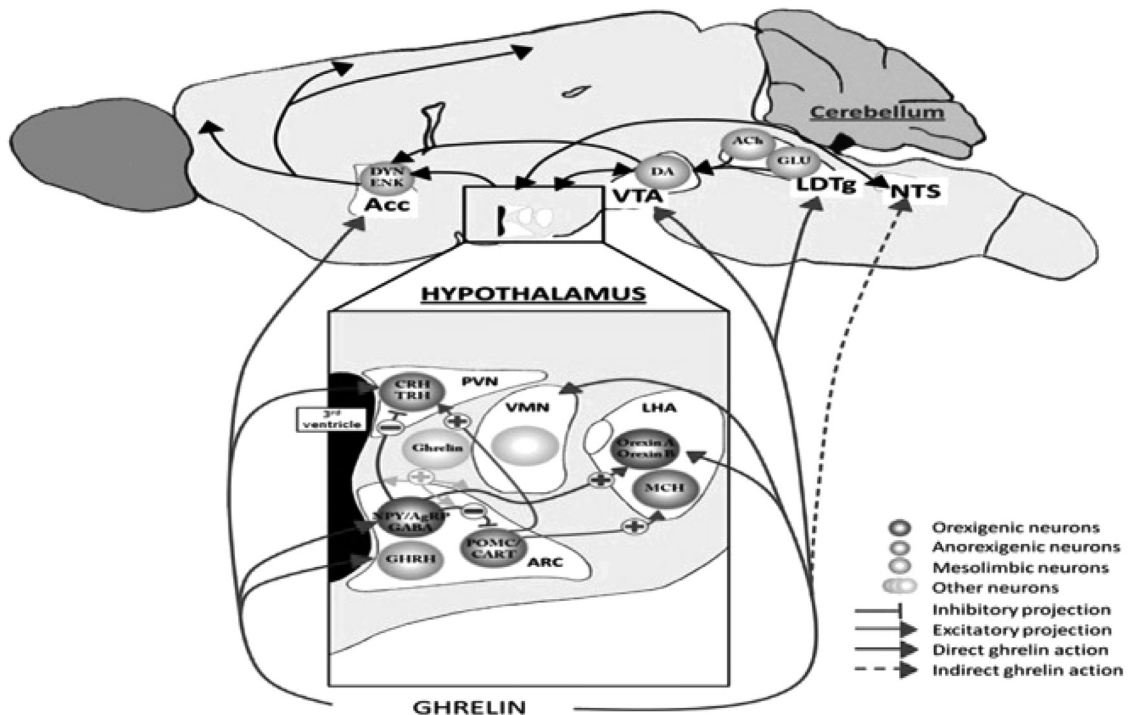


Рисунок 3. Механизм действия грелина [16]

ГН после инъекции грелина резко снижается. Данные показывают, что блуждающий нерв является связующим звеном между мозгом и желудком и играет важную роль в регулировании уровней грелина в плазме [24].

Рецептор грелина. Для участия в физиологических процессах необходимо взаимодействие грелина с рецепторами органов – мишеней. Рецепторы грелина были обнаружены значительно раньше, чем сам гормон в гипофизе и гипоталамусе [25]. В медицине эти рецепторы имеют ещё одно название – секреторные рецепторы гормона роста GHS-R (growth hormone secretatagogue receptor).

Рецептор грелина относится к типу G-белок-связанных мембранных рецепторов. Как и все рецепторы этого класса, он состоит из семи трансмембранных доменов. Ген GHS-R расположен на 3 хр 3q26.2. и кодирует две молекулярные формы рецептора: GHSR 1A и GHSR 1B, при этом биологической активностью обладает только первая форма [5, 8].

GHS-R1a – это полная изоформа рецептора из 366 аминокислотных остатков, GHS-R1b короткая изоформа, состоящая из 289 аминокислот, кодируемых 1 экзонам и 1 интроном со стоп-кодоном (рисунок 4) [5].

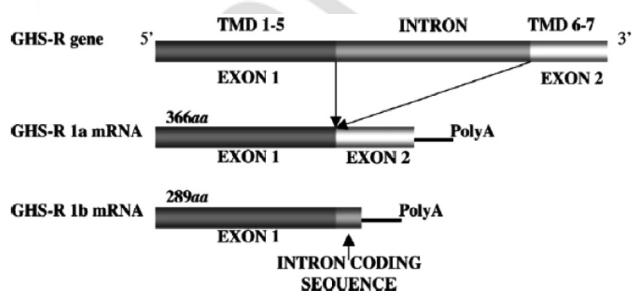


Рисунок 4. Ген GHS-R с двумя изоформами рецепторов грелина GHSR 1A и GHSR1B [5]

В настоящее время рецепторы грелина найдены в гипоталамусе (с максимальным уровнем процессинга в аркуатных, паравентрикулярных, вентромедиальных, дорсомедиальных ядрах), гипофизе, в блуждающем нерве, эндотелии сосудов гладкой мускулатуры, в желудке, кишечнике, почках, костях, плаценте, тестикулах, кардиоваскулярных тканях, легких. Также их очень много в пищеводе, в поджелудочной железе, в жировой ткани [26].

Основные эффекты грелина и синтетических секретогогов гормона роста осуществляются при связывании с изоформой GHSR-1a. Рецепторы грелина GHSR1a (сплайс-вариант рецепторов стимуляции секреции гормона роста) связываясь с ацилированным грелином, вовлечены в регуляцию широкого диапазона биологических эффектов, в том числе – в стимуляцию высвобождения гормона роста, усиление чувства голода, модуляцию глюкозы и метаболизм липидов, регуляцию моторики желудочно-кишечного тракта и секрецию, защиту клеток нервной и сердечнососудистой систем и регуляцию иммунной функции.

Вторая изоформа рецептора GHS-R1b считается фармакологически инертной. Тем не менее, в настоящее время доказана роль GHS-R1b как модулятора функции GHS-R1a рецептора: относительно низкая экспрессия GHS-R1b потенцирует, а высокая ингибирует GHS-R1a, способствуя переносу GHS-R1a на плазматическую мембрану и оказывая отрицательный аллостерический эффект на передачу сигналов GHS-R1a соответственно[27]. Существует также мнение, что экспрессия грелинового рецептора регулируется и независимо от грелинового пептида посредством образования гетеродимера с дофаминовым рецептором D1-типа [28]. Остаётся неизученным, каким образом D1 – рецептор дофамина участвует в проведении сигнала в грелиновую систему, а также каково физиологическое значение димерного строения рецептора грелина и D1-рецептора [8].

Физиологические эффекты грелина. Наиболее изученные физиологические эффекты грелина включают усиление чувства голода и стимуляцию потребления пищи, регуляцию циклов сон – бодрствование и поведенческих реакций, регуляцию моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, уменьшение активности репродуктивной системы, кардиопротективное действие, антипролиферативное действие в неопластических клетках, участие в иммунных реакциях, стимуляцию секреции пролактина, АКТГ и вазопрессина.

Участие в эндокринной регуляции. Грелин является мощным стимулятором секреции соматотропина из передней доли гипофиза. В работе Wren и коллег центральное введение грелина стимулировало выброс соматотропин-релизинг гормона. Предположительно грелин стимулирует нейроэндокринные нейроны дугообразного ядра гипоталамуса, в основном в вентролатеральной части ядра, которые запускают процесс образования соматолиберина. Важная роль грелина в регуляции выработки гормона роста подтверждается наблюдением, что аномалии рецептора грелина сопровождаются с наследственным маленьким ростом.

Как центральное, так и периферическое действие грелина сопровождается повышением мРНК кортиколиберина в гипоталамусе, вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток, что указывает на его участие в механизмах адаптации и реакции приспособления на стресс [28]. Исследователи подвергали мышей ежедневным стрессам, и обнаружили, что после окончания стресса значительно увеличился уровень грелина, причем повышенный уровень грелина сохранился даже спустя четыре недели после стресса [1]. Получены данные о том, что грелин обладает протекторным действием в отношении симптомов депрессии и беспокойства, вызванных стрессом. Интрацеребральное введение грелина также вызывает дозозависимое повышение вазопрессина и окситоцина [30]. В высоких дозах грелин также повышает уровень пролактина, при этом исследование Messina и коллег показало, что бромокриптин блокирует стимулирующий эффект грелина на высвобождение пролактина и ослабляет ответ соматотропного гормона на тот же самый стимул [31]. Накопленные в последние годы данные позволяют предположить, что грелин может участвовать в регуляции начала полового созревания и функции гонад [32]. Назначение грелина в эксперименте Kluge вызвало повышение уровня свободного тироксина и снижение тиреотропного гормона. Авторы предполагают, что эффект опосредован непосредственным воздействием на клетки щитовидной железы, в которой были идентифицированы рецепторы грелина [33].

Роль грелина в регуляции пищевого поведения. Показано, что грелин осуществляет коротко- и долгосрочную регуляцию аппетита и массы тела, как элемент комплекса сигнальной сети, регулирующей потребление пищи и запасы энергии. У здорового человека уровень грелина повышается непосредственно перед приемом пищи и быстро снижается после еды [34]. Имеются исследования, что у тучных людей постпрандиальное снижение грелина отсрочено по времени, что способствует развитию ожирения [6].

В физиологических условиях грелин является системным гормоном голода и увеличивает потребление пищи. У грызунов системное введение высоких доз грелина вызывает быстрый орексигенный ответ, а хроническая сти-

муляция рецепторов грелина повышает массу жировой ткани у грызунов. Более высокие уровни грелина наблюдаются в периоды состояний, связанных с более низкими запасами энергии, такими как кратковременное голодание, раковая кахексия, а также нервная анорексия [35]. С другой стороны, условия более высоких запасов энергии (например, гипергликемия, избыточный вес, ожирение) связаны с более низкими концентрациями грелина [36]. Эти результаты в совокупности демонстрируют роль грелина как орексигенного гормона, участвующего в энергетическом гомеостазе и регуляции массы тела. В условиях экспериментов *in vivo* инъекции грелина не только стимулируют прием пищи, но и увеличивают общую продолжительность питания.

У пациентов с анорексией уровни грелина могут повышаться двукратно и восстанавливаются после набора массы тела [16]. Это подтверждает мнение о том, что повышенная секреция грелина у пациентов с симптомами нервной анорексии представляет собой явление, зависящее от пищевого статуса пациента, восстановление которого достигается формированием здорового пищевого поведения [37]. Хотя в целом результаты исследований уровня плазменного грелина у пациентов с нарушениями пищевого поведения достаточно противоречивы.

Так, Otto и соавторы обнаружили, что постпрандиальное высвобождение грелина у истощенных пациентов с нервной анорексией не отличалось от группы здоровых людей. И хотя уровни утреннего грелина постепенно снижались с восстановлением массы тела, высвобождение грелина на прием пищи не коррелировало с набором массы тела. В двух других исследованиях с различными дизайнами сообщалось, что повышенные тощаковые уровни грелина хоть и повышаются после еды в соотношении сходном с уровнями грелина у субъектов с нормальной массой тела, однако имеют значительно более высокое плазменное значение, чем в группе контроля (Misra et al., 2004; Stock et al., 2005). Различия в полученных результатах могут быть связаны с разнородностью выборки пациентов, дизайнов исследований и техникой забора крови у пациентов [38].

В случае нервной булимии изначально сообщалось, что тощаковый грелин повышен, и это увеличение было очевидным у пациентов с частыми эпизодами переедания (Tanaka, Narau et al., 2003). Однако последующие исследования на относительно небольшой выборке не выявили существенных различий в концентрациях грелина плазмы между пациентами с нервной булимией и здоровой группой контроля. Monteleone, Fabrazzo, Tortorella и др. (2005) измеряли концентрации грелина натощак у 56 пациентов с булимией и 51 здорового респондента, и не выявили значимых различий в циркулирующих уровнях грелина между двумя группами [38].

Таким образом, колебания уровней грелина при нарушениях пищевого поведения не всегда коррелируют с эпизодом приема пищи. Нарушения в регуляции связывают с адаптацией организма к длительному повторяющемуся ограничению в еде [39]. Более высокий уровень глюкозы, наблюдаемый на ранних стадиях хронического ограничения пищи, может быть обусловлен увеличением общего количества грелина, способствуя адаптивному состоянию на первых этапах нервной анорексии, до истощения запаса свободных жирных кислот и развитию кетоза. Это согласуется с результатами, полученными во вре-

мя проведения теста толерантности к глюкозе, у пациентов с анорексией [40].

Роль грелина в углеводном и липидном обменах. Грелин также играет важную роль в регуляции метаболизма липидов и глюкозы. Имеются данные о том, что влияние грелина на рецепторы GHR может иметь значение для поддержания гомеостаза глюкозы, регулируя чувствительность к инсулину и чувствительность к глюкозе, особенно в условиях отрицательного энергетического баланса, во время хронической депривации пищи [41]. Внутривенная инъекция грелина приводит к снижению инсулина в плазме и повышению уровня глюкозы в крови [40]. Грелин может потенциально уменьшить секрецию инсулина, изменив чувствительность к инсулину. Грелин действует также непосредственно на печень, способствуя гликогенолизу [16].

Низкие уровни грелина ассоциированы с базальной гиперинсулинемией, показателями инсулинорезистентности и со степенью нарушений углеводного обмена. T. Ostergard и соавторами было показано, что тощаковые концентрации грелина снижены у здоровых потомков больных диабетом типа 2-го типа, т. е. у потенциально предрасположенных к СД 2-го типа лиц [42]. Низкие концентрации грелина были ассоциированы с инсулинорезистентностью у больных с синдромом поликистозных яичников. Приведенные данные свидетельствуют, что низкие уровни грелина (гипогрелинемия) могут играть значимую и причинную роль в развитии СД 2-го типа [43].

Внутрибрюшинное введение антагониста GOAT (синтетического пептида GO-CoA-Tat) в эксперименте улучшало чувствительность к глюкозе, снижало темпы набора массы тела у мышей. Обработка культуры клеток островков Лангерганса человека с помощью GO-CoA-Tat выявило статистически значимое увеличение ответа инсулина на уровень глюкозы при воздействии GO-CoA-Tat [44].

В двойном слепом исследовании влияния введения дезацилгрелина на концентрацию ацилгрелина, глюкозы и инсулина плазмы на у пациентов с СД 2-го типа и избыточной массой тела выявлено значимое снижение уровня тощакового ацилгрелина и уровня ацилгрелина после стандартной порции еды. Кроме того, назначение неактивной формы грелина значительно снижало уровень глюкозы после приема пищи, по данным непрерывного мониторинга глюкозы, а также максимального пика уровня глюкозы в сыворотке. Выявлена четкая корреляция между уровнями тощакового ацилгрелина и величиной снижения постпрандиальных уровней глюкозы в случае назначения дезацилгрелина. Чем выше уровень тощакового ацилгрелина, тем более выраженное снижение уровня глюкозы отмечалось после стандартного завтрака. Эта тесная корреляция между эффектом инфузии дезацилгрелина на постпрандиальную гликемию и уровнями ацилгрелина указывает на потенциальную клиническую пользу назначения дезацилгрелина, особенно у пациентов с относительно высоким уровнем ацилгрелина [14].

Участие грелина в механизмах подкрепления. Поведенческие параллели в потере контроля между навязчивым перееданием и зависимостью привели к поиску прямых и обратных связей грелина с системой подкрепления. Это привело к открытию, что сигнальная система грелина в головном мозге необходима для подкрепления, вызываемого пищей. Ряд данных указывает на то, что грелин-индуцируемое потребление пищи и грелин-

зависимое подкрепление, отчасти регулируются разными механизмами. При введении грелина внутрь желудочков мозга и в вентральную область покрышки, грелин действует сходным образом с агонистами дофаминовых рецепторов, стимулирует секрецию и обмен дофамина в прилежащем ядре, и повышение локомоторной активности. Кроме того, мезолимбическая система подкрепления включает и ацетилхолиновые рецепторы. Накопленные данные о реципрокных взаимодействиях рецепторов грелина, дофамина, ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты, энкефалинов и канабиноидов внутри мезокортиколимбической системы мозга свидетельствуют о возможности в будущем использовать препараты различных групп, в том числе антагонистов грелиновых рецепторов, для лечения целого ряда аддитивных состояний [11].

Грелин также участвует в регулировании циклов сна-бодрствования, в восприятии информации и памяти [45]. Эксперименты, проведенные у взрослых самцов крыс, показывают, что повторные внутривенные введения грелина стимулируют бодрствование, уменьшают длительность фаз сна. Возможно это адаптивная реакция, характерная для поведения, связанного с поиском пищи и восстановления энергетического дефицита. Так хорошо известно, что пациенты с анорексией страдают нарушениями сна, у них чаще наблюдается бессонница, фрагментация сна, снижение продолжительности фаз сна, восстановление которого наблюдается после набора массы тела. Тем не менее, нейробиологические механизмы, связывающие голод и нарушения сна требуют дальнейшего изучения.

Участие грелина в регуляции репродуктивных процессов обусловлено экспрессией его рецепторов клетках эндометрия, плаценты, эмбриона. При беременности на ранних сроках гестации секреция грелина возрастает и снижается в поздние сроки. Пока неясно биологическое значение этой динамики. Грелин вырабатывается плацентой, регулируя действие СТГ в организме и матери, и плода.

Грелин непосредственно влияет на клетки иммунной системы, которые экспрессируют специфические мембранные рецепторы к этому гормону: рецепторы обнаружены на нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах, в результате этого грелин оказывает мощное противовоспалительное действие [46].

Таким образом, грелин, орексигенный белок с уникальной посттрансляционной модификацией, является важным регулятором контроля аппетита и энергетического баланса. Первым открытым эффектом грелина была индукция высвобождения гормона роста из соматотрофных клеток передней доли гипофиза. В случаях нарушения пищевого поведения уровень грелина может быть выше нормы, как при синдроме Прадера-Вилли, нервной анорексии, у людей с ожирением грелин ниже нормы. Возможно, дальнейшее изучение физиологической роли грелина позволит использовать его свойства в медицине в качестве профилактики расстройств, связанных с приемом пищи.

Литература

1. *Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor* / M. Kojima [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – № 275. – P. 21995–22000.
2. *Никонова, Л. В. Грелин: физиологические аспекты действия* / Л. В. Никонова, Э. В. Давыдчик // *Журнал Гродненско-*

го государственного медицинского университета. – 2013. – № 3(43). – С. 23–25.

3. *Ghrelin* and obestatin plasma levels and ghrelin/obestatin prepropeptide gene polymorphisms in small for gestational age infants / S. Zhang [et al.] // *Journal of Int. Med. Res.* – 2014. – Vol. 42(6). – P. 1232–1242.

4. *Cunningham*, P. S. The ghrelin isoforms and GPR39: an investigation into receptor dimerization: a thesis submitted for the degree of philosophy of the Queensland University of Technology / P. S. Cunningham; Institute of Health and Biomedical Innovation School of Life Sciences. – 2010. – 236 p.

5. *Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (GHSR) and ghrelin O-acyl transferase (GOAT) genes* / B Liu [et al.] // *Peptides.* – 2011. – № 32(11). – P. 2191–207.

6. Реестр интеллектуальной собственности. Устройство для взятия крови, содержащее ингибитор изофосфолипазы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2623049.html>. – Дата доступа: 24.06.2017.

7. *Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa* / P. Monteleone [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2005. – № 30(3). – P. 243–50.

8. *Виноградов*, П. М. Фармакологический анализ грелиновых механизмов подкрепления: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / П. М. Виноградов; ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». – СПб., 2016. – 137 с.

9. *Rauh*, M. Simultaneous quantification of ghrelin and desacyl-ghrelin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in plasma, serum, and cell supernatants / M. Rauh, M. Gröschl, W. Rascher // *Clin. Chem.* – 2007. – № 53(5). – P. 902–910.

10. Поиск маркеров алкоголизации среди производных грелина / П. П. Хохлов [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – С. 36–40.

11. *Айрапетов*, М. И. Особенности формирования дофаминовой и грелиновой систем в онтогенезе в условиях хронической алкоголизации у крыс: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / М. И. Айрапетов; ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». – СПб., 2015. – 24 с.

12. *Neuroprotective Actions of Ghrelin and Growth Hormone Secretagogues* / L. Frago [et al.] // *Front Mol. Neurosci.* – 2011. – № 4(23).

13. *Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue* / H. Hosoda [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – № 279(3). – P. 909–913.

14. *Delhant*, P. J. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin / P. J. Delhant, S. J. Neggers, A. J. van der Lely // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – № 167. – P. 601–608.

15. *Wittekind*, D. A. Ghrelin in psychiatric disorders – A review / D. A. Wittekind, M. Kluge // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – № 52. – P. 176–194.

16. *Ghrelin: Central and Peripheral Implications in Anorexia Nervosa* / M. Méquinion [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2013. – № 4(15).

17. *Obestatin*, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake / J. V. Zhang [et al.] // *Science.* – 2005. – № 310(5750). – P. 996–999.

18. *Samson*, W. K. Obestatin Inhibits Vasopressin Release and Thirst / W. K. Samson, A. V. Ferguson, M. M. White // *The FASEB Journal.* – 2007. – № 21.

19. *Obestatin Improves Memory Performance and Causes Anxiolytic Effects in Rats* / V. P. Carlini [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – № 352(4). – P. 907–912.

20. *Effect of peripheral obestatin on food intake and gastric emptying in ghrelin-knockout mice* / I. Depoortere [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – № 153(7). – P. 1550–1557.

21. *The gastrointestinal peptide obestatin induces vascular relaxation via specific activation of endothelium-dependent NO signalling* / A. J. Agnew [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – № 166(1). – P. 327–338.

22. *Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function* / R. Granata [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – № 57(4). – P. 967–979.

23. *The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis* / M. A. Cowley [et al.] // *Neuron.* – 2003. – № 37(4). – P. 649–661.

24. *Nonogaki*, K. Ghrelin and feedback systems / K. Nonogaki // *Vitamins and Hormones.* – 2007. – № 77. – P. 149–170.

25. *G Protein-Coupled Receptors in Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis* / Z. Li [et al.] // *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* – 2013.

26. *Kojima*, M. Ghrelin: Structure and Function / M. Kojima, K. Kangawa // *Physiological Reviews.* – 2005. – Vol. 85, № 2. – P. 495–522.

27. *A Significant Role of the Truncated Ghrelin Receptor GHSR1b in Ghrelin-induced Signaling in Neurons* / G. Navarro [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2016. – № 291(25). – P. 13048–13062.

28. *Jiang*, H. Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor/dopamine receptor subtype 1 heterodimers / H. Jiang, L. Betancourt, R. G. Smith // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – № 20(8). – P. 1772–1785.

29. *The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin* / A. M. Wren [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2002. – № 76(5). – P. 316–324.

30. *Role of ghrelin in the regulation of vasopressin release in conscious rats* / S. Ishizak // *Mol. Neurosci.* – 2016. – № 60(4). – P. 525–530.

31. *Blockage of ghrelin-induced prolactin secretion in women by bromocriptine* / C. I. Messina [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – № 94(4). – P. 1478–1481.

32. *Tena-Sempere*, M. Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty / M. Tena-Sempere // *Endocr. Dev.* – 2013. – № 25. – P. 69–82.

33. *Ghrelin affects the hypothalamus–pituitary–thyroid axis in humans by increasing free thyroxine and decreasing TSH in plasma* / Мю Kluge [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2010. – № 162. – P. 1059–1065.

34. *Meal anticipatory rise in acylated ghrelin at dark onset is blunted after long-term fasting in rats* / P. Zizzari [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2011. – № 23. – P. 804–814.

35. *Ghrelin and Eating Disorders* / D. Atalayer [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2013. – № 40. – P. 70–82.

36. *Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion* / T. Shiiya [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 87(1). – P. 240–244.

37. *Loss of Meal-Induced Decrease in Plasma Ghrelin Levels in Patients with Anorexia Nervosa* / J. Nedvídková [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2003. – № 88(4). – P. 1678–1682.

38. *Central and Peripheral Peptides Regulating Eating Behaviour and Energy Homeostasis in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: A Literature Review* / A. Tortorella [et al.] // *European Eating Disorders Review.* – 2014. – № 22(5).

39. *Yi*, C. X. Ghrelin in eating disorders / C. X. Yi., K. Heppner, M. H. Tschöp // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2011. – № 340. – P. 29–34.

40. *Ghrelin*, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans / F. Broglio [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – № 86. – P. 5083–5086.

41. *Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression* / K. P. Skibicka [et al.] // *Addict Biol.* – 2012. – № 17(1). – P. 95–107.

42. *Circulating ghrelin concentrations are reduced in healthy offspring of type 2 diabetic subjects, and are increased in women independent of a family history of type 2 diabetes* // T. Ostergard [et al.] // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 46, № 1. – P. 134–136.

□ **Обзоры и лекции**

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ 1/2018

43. Черныш, О. В. Вариабельность базальных уровней грелина у лиц с различными нарушениями углеводного обмена при метаболическом синдроме / О. В. Черныш, Т. В. Мохорт // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 1(10). – С. 30–34.

44. *Glucose and Weight Control in Mice with a Designed Ghrelin O-Acyltransferase Inhibitor* / B. P. Barnett [et al.] // *Science*. – 2010. – № 330(6011). – P. 1689–1692.

45. Терещенко, И. В. Грелин и его роль в норме и патологии // И. В. Терещенко, П. Е. Каюшев // *Терапевтический архив*. – 2013. – № 4. – С. 98–101.

46. Орлова, Е. Г. Основные аспекты регуляции лептином и грелином клеток иммунной системы: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.03.09 / Е. Г. Орлова; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» ФГБНУ «Институт экологии и генетики микроорганизмов» Уральского отделения Российской академии наук. – Челябинск, 2015. – 48 с.

Поступила 6.10.2017 г.