

Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина

¹Кириенкова Е.В., ¹Литвинова Л.С., ¹Селедцов В.И., ²Затолюкин П.А., ¹Аксенова Н.Н., ¹Селедцова И.А.

¹Балтийский Федеральный университет имени Иммануила Канта, лаборатория иммунологии и клеточных биотехнологий медицинского научно-практического центра Инновационного парка (ректор – доктор политических наук, проф. А.П. Клемешев)

²Областная клиническая больница, г. Калининград (глав. врач – заслуженный врач РФ, К.И. Поляков)

Резюме. Грелин — эндогенный лиганд для рецептора гормона роста, который синтезируется в виде прогормона, а затем протеолитически превращается в 28-аминокислотный пептид. Этот пептид стимулирует выделение гормона роста, регулирует прием пищи, влияет на углеводный и липидный обмены. Грелин повышает биодоступность оксида азота и поддерживает баланс между эндотелином-1 и оксидом азота в сосудистой стенке. Он повышает сердечный выброс, а также снижает артериальное давление и системное сосудистое сопротивление. Отмечено противовоспалительное действие грелина. Поскольку грелин является одним из циркулирующих пептидов, который стимулирует аппетит и регулирует энергетический баланс, его роль в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа является предметом пристального изучения. Многообразие метаболических функций грелина требует крайней осторожности в использовании терапевтических подходов, направленных на блокаду или стимуляцию его действия. *Ключевые слова:* грелин, метаболический синдром, сердечно-сосудистая система.

Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin.

Kirienkova E.V., Litvinova L.S., Seledtsov V.I., Zatulokin P.A., Aksenova N.N., Seledtsova I.A.

Resume. Ghrelin is an endogenous ligand for growth hormone receptor, which is synthesized as a prohormone, and then proteolytically converted into 28-amino acid peptide. This peptide stimulates the secretion of growth hormone, regulates food intake, effect on carbohydrate and lipid metabolism. Ghrelin enhances the bioavailability of nitric oxide and maintains the balance between endothelin-1 and nitric oxide in the vascular wall. It increases cardiac output, and reduces blood pressure and systemic vascular resistance. Anti-inflammatory effect of ghrelin is also appreciated. Since ghrelin is a circulating peptide that stimulates appetite and regulate energy balance, and its role in the development of obesity and type 2 diabetes it is the subject of intense research. A variety of metabolic functions of ghrelin requires extreme caution in the use of therapeutic approaches aimed at the stimulation or blockade of its action. *Keywords:* ghrelin, metabolic syndrome, cardiovascular system.

Введение

Грелин — гормон, представляющий собой 28-аминокислотный пептид. Он является лигандом рецептора гормона роста (GHS-R1a) и в основном продуцируется Х/А подобными клетками в слизистой оболочке желудка [34]. Грелин стимулирует потребление пищи и участвует в регуляции энергетического гомеостаза [26]. Кроме того, он оказывает кардиопротекторный эффект при ишемии, усиливает вазодилатацию и регулирует артериальное давление [8].

Ген грелина, кодирующий 117-аминокислотный пептид — прогрелин и расположенный у человека на 3 хромосоме, состоит из 4 экзонов и 3 интронов. Прогрелин расщепляется и превращается в 28-аминокислотный пептид грелин, который секретируется в кровь [68]. Грелин претерпевает посттрансляционные модификации, в результате чего выявляются две его формы: неацилированный грелин (UAG) и ацилированный грелин (AG) [68]. Посттрансляционная модификация осуществляется ферментом О-ацилтрансферазой. В результате этой модификации грелин

приобретает биологическую активность и способность связываться с рецептором — GHS-R1a. Среди пептидных гормонов грелин является единственным известным белком, который связывается с О-связанной октаноиловой группой на третьем сериновом остатке. Именно эта форма грелина имеет важное значение в регулировании питания и секреции инсулина [33]. Совсем недавно был обнаружен фермент грелин О-ацилтрансферазы (GOAT), который связывает октаноат с Ser3 грелина [53]. Наблюдается положительная корреляция между уровнями GOAT и грелина [53]. GOAT определяется в грелин-продуцирующих клетках слизистой оболочки желудка, а также поджелудочной железы. Нарушения экспрессии гена GOAT у мышей приводят к полному отсутствию AG в организме [53]. Показано, что GOAT опосредует депонирование липидов в жировой ткани и что активация системы GOAT/грелин зависит от содержания липидов в химусе и не зависит от калорийности пищи. Согласно имеющимся данным, триглицериды со средней цепью эффективно стимулируют ацилирование грелина [43].

Экспериментальные данные позволили доказать важную роль грелина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. Центральный и периферический пулы диацилгрелина значительно снижают потребление пищи и уменьшают опорожнение желудка у мышей. Кроме того, диацилгрелин снижает двигательную активность антрального отдела у бодрствующих крыс, находящихся на диете [10]. Показано, что диацилгрелин может участвовать в гипоталамической регуляции пищевого поведения [63].

Уровень плазменного грелина регулируется питанием и метаболическими факторами. Он увеличивается на фоне ограничения питания и уменьшается на фоне приема пищи и переизбытка [27]. Эти данные согласуются с результатами нескольких исследований, показывающих снижение циркулирующего грелина у больных с ожирением и метаболическим синдромом. Кроме того, циркулирующие уровни грелина увеличиваются у тучных людей, когда они теряют вес [58].

Выявлены отрицательные корреляции между грелином и секрецией инсулина, но точных механизмов, посредством которых инсулин регулирует секрецию грелина, пока не выявлено. Можно сделать заключение, что гиперинсулинемия по принципу обратной связи подавляет секрецию грелина. Показано снижение плазменного грелина на фоне резистентности к инсулину при различных заболеваниях (гипертония, сахарный диабет 2 типа (СД2) или синдром поликистозных яичников) [49].

Секреция грелина находится под холинергическим контролем. Уровень грелина повышается холинергическими агонистами и уменьшается в ответ на введение холинергических антагонистов [66]. Интересно, что грелин стимулирует дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, подавляет липолиз *in vitro* [11], а также усиливает липогенез в костном мозге [62].

Распределение рецепторов грелина в организме

Грелин преимущественно синтезируется в желудке. Однако он также *определяется* в гипоталамусе, гипофизе, тонком и толстом кишечнике, плаценте, поджелудочной железе, почках, семенниках, яичниках и в лимфоидной ткани [22]. Грелин может экспрессироваться не только в нормальной, но и в опухолевой ткани [67].

Грелиновые рецепторы (GHS-R) являются типичными G-белками и присутствуют в двух формах: GHS-R1a, связывает грелин и стимулирует внутриклеточную мобилизацию кальция, и GHS-R1b, с которым грелин не связывается [39]. GHS-R1a рецепторы в основном сосредоточены в гипоталамо-гипофизарной системе, а также присутствуют в других отделах центральной нервной системы. Кроме того, этот рецептор экспрессируется в эндокринных, нейроэндокринных, мышечных и жировых тканях организма (поджелудочная железа, легкие, печень, почки, тонкий и толстый кишечник, миокард, селезенка, яичники, яички, надпочечники, жировая ткань, желудок). В отличие от GHS-R1a, GHS-R1b экспрессируются во многих периферических органах и тканях, но отсутствуют в гипоталамо-гипофизарной системе.

Интересно, что эндотелиальные клетки экспрессируют грелин и содержат грелиновые рецепторы. Последние также присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов и миокарде правого предсердия и левого желудочка [32]. Замечено также то, что аорта и легочная артерия содержат больше грелиновых рецепторов, чем подкожные вены или коронарная артерия. Интересно, что плотность этих рецепторов подвержена изменениям при сосудистых заболеваниях, сопровождающихся утолщением интимы [31].

Роль грелина в регуляции ССС

Наличие грелиновых рецепторов в миокарде и сосудистой стенке предполагает существование регуляторного влияния грелина на ССС. Так, в экспериментах было установлено, что грелин улучшает сократимость миокарда при патологических состояниях, уменьшает размер инфаркта и нивелирует ослабление сокращения функции левого желудочка на фоне реперфузионной ишемии [19]. Внутривенные или подкожные инъекции грелина увеличивают сердечный выброс, улучшают сократимость миокарда и вызывают значительное снижение среднего артериального давления без изменения сердечного ритма у здоровых людей [46].

Грелин улучшает функции и снижает ремоделирование левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, грелин снижает системное сосудистое сопротивление и увеличивает сердечный выброс и сердечный индекс у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [46]. Замечено, что лечение грелином в течение трех недель увеличивает массу тела, мышечную массу и силу сокращения сердечной мышцы [30]. Эти результаты предполагают, что грелин может нивелировать атрофию мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Он также, по-видимому, может эффективно применяться при лечении тяжелых катаболических состояний, характеризующихся потерей веса и мышечной массы и устойчивых к длительному лечению пищевыми добавками.

Отмечена отрицательная корреляция между уровнем плазменного грелина и кровяным давлением, что может свидетельствовать о том, что грелин подавляет симпатическую активность и снижает артериальное давление, влияя на центральную нервную систему [42]. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, показывающими, что грелин значительно уменьшает уровень плазменного норадреналина [57]. Было выявлено снижение периферического сопротивления на фоне внутривенного введения грелина в супрафизиологической дозе [20]. Возможно, снижение артериального давления обусловлено прямым действием грелина на эндотелий или гладкомышечные элементы сосудистой стенки [70]. Существует предположение, что грелин нормализует эндотелиальную дисфункцию у больных с метаболическим синдромом путем увеличения биодоступности оксида азота (NO) [60]. Молекулярный механизм действия грелина на сосуды заключается в стимуляции выработки NO с использованием сигнального пути, опосредуемого GHS-R1a, PI-3 киназы, АКТ и eNOS [61].

Тесауро М. и соавт. [61] изучили влияние грелина на баланс между NO и эндотелином-1, сосудосужи-

вающим пептидом, вырабатываемым сосудистыми эндотелиальными клетками у лиц с ожирением и метаболическим синдромом. В отсутствие грелина, сосудорасширяющий ответ на введение антагониста рецептора эндотелина-BQ-123 был выше у больных с метаболическим синдромом по сравнению с контролем, тогда как введение ингибитора NO-синтазы вызывало менее выраженную вазоконстрикцию у пациентов по сравнению со здоровыми людьми. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом грелин способствует поддержанию баланса между сосудосуживающим (эндотелин 1) и сосудорасширяющим (NO) соединениями. При этом его влияние может затрагивать как центральные, так и периферические сосуды [61].

Многочисленные исследования показали, что грелин обладает кардиопротекторным действием, которое заключается в подавлении клеточного апоптоза в сердечно-сосудистой системе. Грелин, по-видимому, способен предотвращать апоптоз кардиомиоцитов путем подавления арабинозид цитозининового индуктора апоптоза (AraC) [29]. Кроме того, введение грелина предотвращает первичный апоптоз в кардиомиоцитах за счет стимуляции синтеза антител к анти-ФАС агонистам. Известно, что грелин стимулирует фосфорилирование тирозина и активирует ERK-1/2 и Akt в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках. Активация этих двух путей также вовлечена в антиапоптотический эффект грелина. Грелин может модулировать внутриклеточный энергетический баланс, стимулируя 5'-АМР активированную протеинкиназу (АМРК), выполняющую центральную роль в регулировании энергетического обмена в клетках, особенно в анаэробных условиях [36]. Влияние грелина на активность АМРК может иметь важное значение в механизме кардиопротекции при повреждениях постишемической реперфузии [20].

Роль грелина в развитии ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа

Показано, что концентрация грелина снижается при различных метаболических патологиях, включая ожирение, СД2 [3]. Экспериментальные данные позволили доказать важную роль грелина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. Центральный и периферический пулы диацилгрелина значительно снижают потребление пищи и уменьшают опорожнение желудка у мышей [3]. У крыс диацилгрелин снижает двигательную активность антрального отдела [10]. Кроме того, диацилгрелин участвует в гипоталамической регуляции пищевого поведения [63].

Было высказано предположение, что на изменение уровня грелина в связи с приемом пищи влияют два обстоятельства. Во-первых, интенсивность постпрандиального снижения уровня грелина пропорциональна времени, в течение которого человек чувствует себя голодным, а во-вторых, как следствие пониженного уровня грелина, скорость опорожнения желудка не уменьшается, и в результате чувство сытости не возникает [27]. Без чувства сытости тучные люди едят больше, чем им нужно, и, следовательно, это приводит к увеличению массы тела [38].

Уровень плазменного грелина регулируется питанием и метаболическими факторами. На самом деле, он увеличивается на фоне ограничения питания (недостаточное питание, анорексия и кахексия) и уменьшается на фоне приема пищи и переедания. Эти данные согласуются с результатами исследований, показывающих снижение циркулирующего грелина у больных с ожирением и метаболическим синдромом [49]. Поэтому закономерно, что циркулирующие уровни грелина увеличиваются у тучных людей, когда они теряют вес [54].

Хотя все формы ожирения у человека характеризуются чрезмерно низким уровнем грелина, единственным исключением является синдром Прадера-Вилли. Это комплексное генетическое заболевание, характеризующееся задержкой умственного развития, гиперфагией, невысоким ростом, связанным с дефицитом гормона роста, и мышечной гипотонией [12]. У этих больных чрезмерный аппетит вызывает прогрессивное ожирение, которое необычно сочетается с высоким уровнем грелина в том же диапазоне, как и у пациентов с нервной анорексией.

В недавнем исследовании предположено, что на продукцию грелина влияет уровень липидов, а не фактор приема пищи в ответ на голод [53]. Было показано, что выработка грелина ингибируется не растяжением желудка, а внутривенным введением глюкозы [64]. В отличие от вышеописанного эффекта, инфузия липидов не изменяет уровень грелина, в то время как при оральном применении жиров наблюдается снижение уровня грелина, хотя не в той степени, как в ответ на введение глюкозы [16]. Кроме того, было показано, что грелин вызывает увеличение уровня глюкозы, и этот эффект может быть связан с активацией гликогенолиза и глюконеогенеза в печени [13].

Существуют различия в тощаковой и постпрандиальной концентрации грелина как у здоровых людей с нормальной массой тела, так и у людей с избыточной массой тела. Уровень постпрандиального грелина снижается пропорционально калорийности еды у людей с нормальным весом [64], но не у тучных людей [15], у которых рацион питания не в состоянии снизить уровень грелина. Показано, что общее количество грелина плазмы и его неацелированной формы ниже у тучных пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с соответствующими показателями у лиц с нормальным весом [65]. В основном, это объясняется повышением ИМТ и появлением компонентов метаболического синдрома в ответ на развитие ожирения [65]. Среди тучных пациентов плазменные уровни грелина ниже у инсулинорезистентных лиц по сравнению с инсулинчувствительными лицами [59]. У пациентов с избыточным весом и ожирением отношение AG/UAG ниже у инсулинчувствительных по сравнению с таковым у инсулинорезистентных [3].

Пациенты с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ), сопровождающимся ожирением и метаболическими изменениями [37], имеют более низкий уровень грелина по сравнению с пациентами, имеющими нормальный ИМТ [56].

Положительная корреляция наблюдается между уровнем плазменного грелина и концентрацией липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [37].

Действие инсулина и глюкозы на грелиновую секрецию

Клинические исследования показали, что инсулин, а также оральное и внутривенное введение глюкозы могут подавлять секрецию грелина у здоровых лиц с нормальным и избыточным весом [59]. Уровни инсулина и НОМА-IR отрицательно коррелируют с уровнями общего и неацелированного (UAG) грелина, в то время как с уровнем ацелированного грелина (AG), напротив, наблюдаются положительные корреляции [3]. Физиологическое увеличение уровня инсулина может играть ключевую роль в регулировании постпрандиальной концентрации грелина в плазме. Показано, что индуцированное приемом пищи снижение грелина отсутствует в случае тяжелого дефицита инсулина [16]. Увеличение инсулина после орального или внутривенного введения глюкозы усиливает тормозное влияние глюкозы на концентрацию грелина. Однако до сих пор неясно, инсулин или глюкоза оказывает прямой ингибирующий эффект на секрецию грелина [38]. Снижение уровня грелина после пероральной нагрузки глюкозой зависит от пола, степени ожирения и уровня резистентности к инсулину. Концентрация грелина выше у женщин, чем у мужчин [25].

Влияние грелина на метаболизм глюкозы и инсулина

Существует точка зрения, что не только инсулин и глюкоза влияют на выработку грелина, но и наоборот — грелин может участвовать в регуляции метаболизма глюкозы и инсулина. Было показано, что AG отвечает за повышение чувствительности к инсулину, а UAG имеет противоположный эффект [81]. Однако в других исследованиях было показано, что введение грелина нарушает метаболизм инсулина и глюкозы, что приводит к росту концентрации глюкозы и снижению уровня инсулина [7]. Именно AG способен снижать инсулин и, как следствие этого, вызывать рост уровня глюкозы [21]. Было высказано предположение, что UAG лишен каких-либо эндокринных эффектов, но в состоянии противодействовать последствиям воздействия AG на секрецию инсулина. Был показан стимулирующий эффект UAG на секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы [24]. Относительное превышение AG по сравнению с UAG наблюдается при инсулинорезистентности [3]. Возможно, соотношение UAG/AG может быть диагностическим критерием развития метаболического синдрома. Гипергликемический эффект грелина может быть опосредован через активацию катехоламин-индуцированного [44]. Интересно, что AG стимулирует глюконеогенез в гепатоцитах, тогда как UAG оказывает тормозной эффект на этот процесс [21].

Показано, что грелин может модулировать секрецию инсулина непосредственно в поджелудочной железе [1]. Он способен подавлять секрецию инсулина в изолированных островках *in vitro* [50], грелин способствует выживанию клеток INS-1E (β -клетки типа INS-1E), и человеческих островков Лангерганса. Грелин предотвращает апоптоз β -клеток островка Лангерганса и способствует их росту. В эксперименте было показано, что грелин подавляет действие инсулина, направленное

на снижение эндогенной продукции глюкозы, но усиливает действие инсулина на распределение глюкозы [24].

Точные механизмы, посредством которых инсулин регулирует секрецию грелина, пока не описаны. Тем не менее, можно сделать заключение, что гиперинсулинемия по принципу обратной связи подавляет секрецию грелина.

Влияние грелина на жировую ткань

Грелин, по-видимому, способствует липогенезу и аккумуляции энергии в жировой ткани [52]. Длительное введение грелина приводит к увеличению массы жировой ткани у грызунов и человека. Грелин (AG и UAG) стимулирует накопление липидов в висцеральной жировой ткани и повышает экспрессию генов *PPAR γ* , *SREBP1*, ацетил-КоА карбоксилазы, липопротеинлипазы, перилипина в дифференцирующихся адипоцитах [35] и стимулирует липогенез. Такое введение подавляло высвобождение норадреналина в бурой жировой ткани, усиливало поглощение глюкозы и триглицеридов, а также оказывало антиапоптотический эффект на адипоциты [62]. Кроме того, грелин снижает экспрессию разобщающих молекул и, таким образом, оказывает «энергосберегающее» воздействие на жировую ткань. Грелин стимулирует дифференцировку преадипоцитов и подавляет липолиз *in vitro* [11]. Показано также, что он усиливает липогенез в костном мозге [62].

Действие грелина на иммунную систему.

Противовоспалительное действие грелина

Учитывая широкое распространение грелиновых рецепторов в клетках иммунной системы, была высказана гипотеза, что грелин обладает иммунорегуляторными свойствами. Согласно опубликованным данным, грелин обладает мощным противовоспалительным действием. В частности, он способен снижать в иммункомпетентных клетках экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α). Интересно, что увеличение экспрессии грелина и его рецепторов наблюдается в Т-лимфоцитах после их активации [15].

Грелиновые агонисты способны снижать продукцию IL-6 и тормозить развитие воспаления суставов у крыс [23]. Значительное уменьшение циркулирующих провоспалительных цитокинов было отмечено у крыс в результате введения грелина при хронической патологии почек [13]. Грелин ингибирует экспрессию NF- κ B в эндотелиальных клетках, а также подавляет продукцию ими провоспалительных цитокинов в ответ на действие липополисахарида [40]. Предполагается, что противовоспалительные эффекты грелина могут играть важную роль в предотвращении кардиометаболических расстройств, связанных с хроническим системным воспалением.

Терапевтический потенциал системы грелин-О-ацетилтрансферазы (GOAT)/ грелин по борьбе с ожирением и инсулинорезистентностью

Увеличение распространенности ожирения во всем мире является серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД2. Поэтому разработка стратегий по борьбе с эпидемией ожирения

является важной проблемой здравоохранения. В связи с этим, различные формы грелина (AG и UAG), а также модификаторы их действия могут быть использованы при разработке фармакологических методов лечения ожирения и диабета [55]. В частности, показано, что антагонисты грелиновых рецепторов блокируют секрецию гормона роста и тем самым улучшают течение диабета, поскольку усиливается глюкозозависимая выработка инсулина, происходит потеря веса и подавляется аппетит [74]. При химической или иммунологической блокаде грелиновых рецепторов — GHRP — снижается аппетит и, соответственно, происходит потеря массы тела [4]. В последнее время был разработан новый класс

L-ПНК-антагонистов гормонов — spiegelmers (SPMs) [72]. Показано, что antighrelin Spiegelmer NOX-B11-3 через нейтрализацию секреции гормона роста способен значительно снижать прием пищи и таким образом препятствовать развитию ожирения у экспериментальных животных [30]. Многообразие метаболических функций грелина требует, однако, крайней осторожности в использовании терапевтических подходов, направленных на блокаду его действия.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (ГК №П329; №П405; №П709).

Литература

- Andralojc KM, Mercalli A, Nowak KW, et al. Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. *Diabetologia*. 2009;52(3):486–493. [PubMed]
- Ashby D, Choi P, Bloom S. Gut hormones and the treatment of disease cachexia. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008;67(3):263–269. [PubMed]
- Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92:3935–3940. [PubMed]
- Becskei C, Bilik KU, Klusmann S, Jarosch F, Lutz TA, Riediger T. The anti-ghrelin spiegelmer NOX-B11-3 blocks ghrelin- but not fasting-induced neuronal activation in the hypothalamic arcuate nucleus. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008;20(1):85–92. [PubMed]
- Broglio F, Benso A, Castiglioni C, et al. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(4):1537–1542. [PubMed]
- Broglio F, Gottero C, Prodam F, et al. Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clinical Endocrinology*. 2004;61(4):503–509. [PubMed]
- Broglio F, Prodam F, Riganti F, et al. The continuous infusion of acylated ghrelin enhances growth hormone secretion and worsens glucose metabolism in humans. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008;31(9):788–794. [PubMed]
- Cao J-M, Ong H, Chen C. Effects of ghrelin and synthetic GH secretagogues on the cardiovascular system. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006;17(1):13–18. [PubMed]
- Cassoni P, Papotti M, Ghè C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(4):1738–1745. [PubMed]
- Chen C-Y, Inui A, Asakawa A, et al. Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterology*. 2005;129(1):8–25. [PubMed]
- Choi K, Roh S-G, Hong Y-H, et al. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(3):754–759. [PubMed]
- Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nature Medicine*. 2002;8(7):643–644.
- DeBoer MD, Zhu X, Levasseur PR, et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology*. 2008;149(2):827–835. [PMC free article] [PubMed]
- Dimaraki EV, Jaffe CA. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2006;7(4):237–249. [PubMed]
- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced pro-inflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(1):57–66. [PMC free article] [PubMed]
- English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JPH. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(6):2984–2987. [PubMed]
- Erdmann J, Lippel F, Schusdziaira V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regulatory Peptides*. 2003;116(1–3):101–107. [PubMed]
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1995;333:853–861. [PubMed]
- Frascarelli S, Ghelardoni S, Ronca-Testoni S, Zucchi R. Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart. *Basic Research in Cardiology*. 2003;98(6):401–405. [PubMed]
- García EA, Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. *Current Opinion in Pharmacology*. 2006;6(2):142–147. [PubMed]
- Gauna C, Delhanty PJD, Hoffland LJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(2):1055–1060. [PubMed]
- Ghelardoni S, Carnicelli V, Frascarelli S, Ronca-Testoni S, Zucchi R. Ghrelin tissue distribution: comparison between gene and protein expression. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2006;29(2):115–121. [PubMed]
- Granado M, Priego T, Martín AI, Villanúa M, López-Calderón A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *American Journal of Physiology*. 2005;288(3):E486–E492. [PubMed]
- Granata R, Settanni F, Biancone L, et al. Acylated and unacylated ghrelin promote proliferation and inhibit apoptosis of pancreatic betacells and human islets: involvement of 3', 5' cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, extracellular signal-regulated kinase 1/2, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling. *Endocrinology*. 2007;148(2):512–529. [PubMed]
- Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clinical Endocrinology*. 2004;60(3):382–388. [PubMed]
- Gualillo O, Lago F, Gómez-Reino J, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS Letters*. 2003;552(2–3):105–109. [PubMed]
- Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Molecular Interventions*. 2002;2(8):494–503. [PubMed]
- Hye SP, Lee K-U, Young SK, Cheol YP. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism*. 2005;54(7):925–929. [PubMed]
- Iglesias MJ, Piñero R, Blanco M, et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*. 2004;62(3):481–488. [PubMed]
- Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(26):14478–14483. [PMC free article] [PubMed]
- Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, [125I-His9]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue; up-regulation of receptors with atherosclerosis. *British Journal of Pharmacology*. 2001;134(1):143–149. [PMC free article] [PubMed]
- Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, Davenport AP. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovascular Research*. 2006;69(1):227–235. [PubMed]
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656–660. [PubMed]
- Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2001;12(3):118–122. [PubMed]
- Kola B, Grossman A, Korbonits M. The role of AMP-activated protein kinase in obesity. *Frontiers of Hormone Research*. 2008;36:198–211. [PubMed]
- Kola B, Hubina E, Tucci SA, et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(26):25196–25201. [PubMed]
- Langenberg C, Bergstrom J, Laughlin GA, Barrett-Connor E. Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(12):6448–6453. [PubMed]
- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a

- prospective, controlled study in 254 affected women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(1):165–169. [PubMed]
39. Leite-Moreira AF, Rocha-Sousa A, Henriques-Coelho T. Cardiac, skeletal, and smooth muscle regulation by ghrelin. *Vitamins and Hormones*. 2007;77:207–238. [PubMed]
 40. Li WG, Gavrilu D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation*. 2004;109(18):2221–2226. [PubMed]
 41. Mano-Otagiri A, Ohata H, Iwasaki-Sekino A, Nemoto T, Shibasaki T. Ghrelin suppresses noradrenaline release in the brown adipose tissue of rats. *Journal of Endocrinology*. 2009;201(3):341–349. [PubMed]
 42. Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Ghrelin as a potential blood pressure reducing factor in obese women during weight loss treatment. *Endokrynologia Polska*. 2008;59(3):207–211. [PubMed]
 43. Moulin A, Demange L, Bergé G, et al. Toward potent ghrelin receptor ligands based on trisubstituted 1,2,4-triazole structure. 2. Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo evaluations. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007;50(23):5790–5806. [PubMed]
 44. Murata M, Okimura Y, Iida K, et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(7):5667–5674. [PubMed]
 45. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Internal Medicine*. 2006;45(3):127–134. [PubMed]
 46. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110(24):3674–3679. [PubMed]
 47. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*. 2001;104(17):2034–2038. [PubMed]
 48. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194–198. [PubMed]
 49. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(12):5625–5629. [PubMed]
 50. Qader SS, Håkanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regulatory Peptides*. 2008;146(1–3):230–237. [PubMed]
 51. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Molecular Medicine*. 2008;14(11–12):741–751. [PMC free article] [PubMed]
 52. Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *International Journal of Obesity*. 2009;33(5):541–552. [PubMed]
 53. Sakata I, Yang J, Lee CE, et al. Colocalization of ghrelin O-acyltransferase and ghrelin in gastric mucosal cells. *American Journal of Physiology*. 2009;297(1):E134–E141. [PMC free article] [PubMed]
 54. Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Cianflone K, Jones PJH. An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *Journal of the American College of Nutrition*. 2007;26(3):250–258. [PubMed]
 55. Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Lean mean fat reducing “ghrelin” machine: hypothalamic ghrelin and ghrelin receptors as therapeutic targets in obesity. *Neuropharmacology*. 2010;58(1):2–16. [PubMed]
 56. Schöfl C, Horn R, Schill T, Schlösser HW, Müller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(10):4607–4610. [PubMed]
 57. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *American Journal of Physiology*. 2008;294(1):H426–H432. [PubMed]
 58. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros Á, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(1):36–42. [PubMed]
 59. St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, et al. Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(1):264–269. [PubMed]
 60. Tesaro M, Schinzari F, Iantorno M, et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;112(19):2986–2992. [PubMed]
 61. Tesaro M, Schinzari F, Rovella V, et al. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Hypertension*. 2009;54(5):995–1000. [PubMed]
 62. Thompson NM, Gill DA, Davies R, et al. Ghrelin and desoctanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*. 2004;145:234–242. [PubMed]
 63. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*. 2006;147(5):2306–2314. [PubMed]
 64. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2001;24(6):RC19–RC21. [PubMed]
 65. Ukkola O. Ghrelin and metabolic disorders. *Current Protein and Peptide Science*. 2009;10(1):2–7. [PubMed]
 66. Vivenza D, Rapa A, Castellino N, et al. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(1):127–133. [PubMed]
 67. Volante M, Allia E, Gugliotta P, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(3):1300–1308. [PubMed]
 68. Wajnrajch MP, Ten IS, Gertner JM, Leibel RL. Genomic organization of the human ghrelin gene. *Journal of Endocrine Genetics*. 2000;1(4):231–233.
 69. Weickert MO, Loeffelholz CV, Arafat AM, et al. Euglycemic hyperinsulinemia differentially modulates circulating total and acylated-ghrelin in humans. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008;31(2):119–124. [PubMed]
 70. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *British Journal of Pharmacology*. 2002;136(8):1146–1152. [PMC free article] [PubMed]
 71. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology*. 2003;144(12):5184–5187. [PubMed]
 72. Wu X, Cooper RS, Boerwinkle E, et al. Combined analysis of genomewide scans for adult height: results from the NHLBI family blood pressure program. *European Journal of Human Genetics*. 2003;11(3):271–274. [PubMed]
 73. Zhang W, Zhao L, Lin TR, et al. Inhibition of adipogenesis by ghrelin. *Molecular Biology of the Cell*. 2004;15(5):2484–2491. [PMC free article] [PubMed]
 74. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, et al. Vaccination against weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(35):13226–13231. [PMC free article] [PubMed]

Кириенкова Е.В.	к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины, медицинский факультет, БФУ им. И.Канта E-mail: elenamed@list.ru
Литвинова Л.С.	д.м.н., зав. лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий медицинского научно-практического центра инновационного парка БФУ им. И.Канта E-mail: larisalitinova@yandex.ru
Селедцов В.И.	д.м.н., проф., директор центра медицинских биотехнологий E-mail: seletdsov@rambler.ru
Затолокин П.А.	к.м.н., зав. отделением реконструктивной и пластической хирургии областной клинической больницы г. Калининграда E-mail: endozapa@yandex.ru
Аксенова Н.Н.	врач-лаборант первой категории, начальник отдела клинко-лабораторной диагностики медицинского центра БФУ им. И.Канта E-mail: an@kanet.ru
Селедцова И.А.	к.м.н., начальник клинического отдела медицинского научно-практического центра инновационного парка БФУ им. И.Канта E-mail: iax34@yandex.ru