

Влияние грелина на метаболические процессы и артериальное давление у детей

Н.Н. Каладзе, О.К. Алешина, Н.А. Ревенко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Effect of ghrelin on metabolic processes and blood pressure in children

N.N. Kaladze, O.K. Alyoshina, N.A. Revenko

S.I. Georgiyevsky Crimean State Medical University, Simferopol

В обзоре литературы отражены результаты современных научных работ, осветивших роль грелина в метаболических процессах. Он стимулирует потребление пищи и участвует в регуляции энергетического гомеостаза, углеводного обмена, массы организма, что позволяет в будущем синтезировать лечебные вакцины на его основе. Грелин непосредственно воздействует на состояние сердечно-сосудистой системы и уровень артериального давления. Обозначены многочисленные влияния гормона на функцию желудочно-кишечного тракта. Гормон обладает мощной противовоспалительной активностью. Описано его воздействие на процессы обучения, возможное участие в патогенезе депрессии и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: дети, грелин, первичная артериальная гипертензия.

The review of the literature shows the results of current researches dealing with the role of ghrelin in metabolic processes. Ghrelin stimulates food intake and is involved in the regulation of energy homeostasis, carbohydrate metabolism, body weight, which allows this drug-based therapeutic vaccines to be further synthesized. The agent acts directly on the cardiovascular system and blood pressure. Numerous effects of the hormone on the function of the gastrointestinal tract are indicated. The hormone has a potent anti-inflammatory effect. Its action on learning processes and its possible involvement in the pathogenesis of depression and neurodegenerative diseases are described.

Key words: children, ghrelin, primary arterial hypertension.

Во все времена вопрос о состоянии метаболических процессов в организме и влиянии на них различных регуляторных гормонов не оставался без внимания ученых независимо от вида исследуемой нозологической единицы [1–5]. На сегодняшний день одним из недавно открытых таких гормонов является грелин, метаболические и сердечно-сосудистые эффекты которого широко дискутируются в научной литературе. Об открытии грелина сообщили М. Kojima и соавт. в 1999 г. Название основано на роли гормона: индоевропейский корень *ghre* означает «растущий» [6].

Физиологическая роль грелина

Грелин — гормонально-активный пептид, состоящий из 28 аминокислот с уникальной посттрансляционной модификацией остатка серина (см. рисунок). Он является лигандом рецептора гормона роста (GHS-R1a). Ген, кодирующий грелин, расположен на хромосоме 3p26–p25 [7].

В 2005 г. было установлено, что грелин образует-

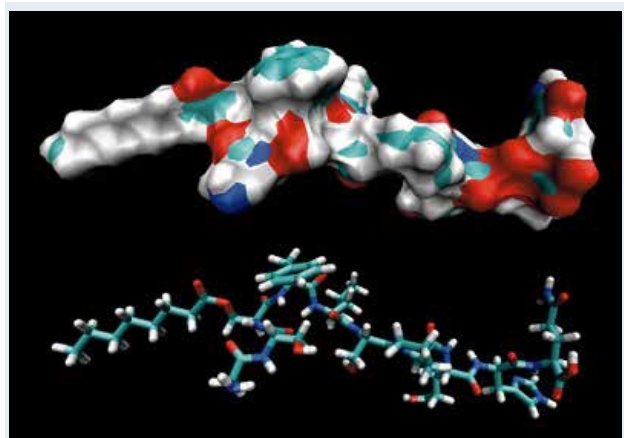


Рисунок. Строение грелина.

ся вместе с гормоном обестатином при расщеплении общего предшественника — грелин/обестатин препептида (117 аминокислотных остатка). В начале при расщеплении образуется прогрелин, а уже из него — грелин и С-грелин, или обестатин. Активная форма грелина, которая может активировать рецептор, — ацилированный (октаноилированный) ацилгрелин. В активации участвует фермент грелин О-ацилтрансфераза. Именно ацилированная форма грелина имеет важное значение в регуляции питания и секреции инсулина. Физиологическая роль неацилированного грелина неясна [8].

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:46–51

Адрес для корреспонденции: Каладзе Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом физиотерапии Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского

Ревенко Наталья Анатольевна — к.м.н., доц. той же каф.

Алешина Ольга Константиновна — к.м.н., асс. каф. пропедевтики педиатрии указанного учреждения

295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

В основном грелин у человека секретируется эндокринными клетками слизистой оболочки желудка (на 60—70%) и клетками островков Лангерганса, гипофиза, гипоталамуса и поджелудочной железы в меньших количествах [9, 10]. Он также определяется в тонком и толстом отделах кишечника, плаценте, почках, семенниках, яичниках и лимфоидной ткани [11]. Грелиновые рецепторы (СГС-R) являются типичными G-белками и присутствуют в двух формах: СГС-R1a и СГС-R1b. Грелин связывается только с 1a типом рецепторов, что способствует стимуляции внутриклеточной мобилизации кальция [12]. СГС-R1a рецепторы сосредоточены в гипоталамо-гипофизарной системе, а также присутствуют в других отделах ЦНС, в гладкомышечных клетках сосудов, миокарде правого предсердия и левого желудочка. Причем аорта и легочная артерия содержат больше грелиновых рецепторов, чем подкожные вены или коронарная артерия. Примечательно, что плотность этих рецепторов подвержена изменениям при сосудистых заболеваниях, сопровождающихся утолщением интимы. Кроме того, СГС-R1a рецептор экспрессируется в эндокринных, нейроэндокринных, мышечных и жировых тканях организма (поджелудочная железа, легкие, печень, почки, тонкая и толстая кишка, миокард, селезенка, яичники, яички, надпочечники, жировая ткань, желудок). У зародышей грелин производится легкими и стимулирует их рост [13].

Влияние грелина на метаболизм

Грелин был назван «гормоном голода» [14]. Он стимулирует потребление пищи и участвует в регуляции энергетического гомеостаза, углеводного обмена, массы организма. Считается, что он взаимно дополняет гормон лептин, производимый в жировой ткани, который вызывает насыщение, когда присутствует в более высоких концентрациях [15]. Показано, что уровень грелина снижается при различных метаболических патологиях, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа [3]. В соответствии с одной из гипотез, на изменение содержания 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, при снижении уровня грелина скорость опорожнения желудка не уменьшается и в результате чувство сытости не возникает. Без чувства сытости тучные люди едят больше, чем им нужно, что приводит к увеличению массы тела [16].

На содержание плазменного грелина влияют пищевое поведение и метаболические факторы. Оно увеличивается на фоне ограничения питания (недостаточное питание, анорексия и кахексия) и уменьшается на фоне приема пищи и переедания [17]. Поэтому циркулирующий уровень грелина повышается у тучных людей, когда они теряют массу тела [18, 19].

Хотя все формы ожирения у человека характеризуются чрезмерно низким уровнем грелина, единственным исключением является синдром Прадера—Вилли — генетическое заболевание, характеризующееся задержкой умственного развития, гиперфагией, невысоким ростом, связанным с дефицитом гормона роста, и мышечной гипотонией [20]. 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.

Данные источников литературы относительно регуляции грелинемии различными метаболическими факторами неоднозначны. По предположениям современных ученых, уровень липидов может влиять на продукцию грелина [21]. Экспериментально установлено, что внутривенное введение глюкозы подавляет синтез грелина [22], в то время как инфузия липидов не изменяет его уровень. Поступление жиров из пищи способствует незначительному снижению уровня грелина [23]. Другими исследователями выявлена прямая корреляционная связь между содержанием в плазме грелина и липопротеинов высокой плотности [24]. Кроме того, показано, что грелин вызывает увеличение уровня глюкозы, и этот эффект может быть связан с активацией гликогенолиза и глюконеогенеза в печени [25].

Тошачковая и постпрандиальная концентрация грелина у здоровых людей с нормальной и избыточной массой тела различны. Уровень постпрандиального грелина снижается пропорционально калорийности еды у людей с нормальной массой, но не у тучных людей [22, 26], у которых рацион питания не в состоянии снизить уровень грелина. Среди тучных пациентов плазменный уровень грелина ниже у инсулинрезистентных лиц по сравнению с инсулинчувствительными [27].

Гиперинсулинемия по принципу обратной связи подавляет секрецию грелина. Грелин предотвращает апоптоз β -клеток островка Лангерганса и способствует их росту. Выявлены отрицательные корреляции между общим, а также неацилированным грелином и секретией инсулина. Показано снижение уровня плазменного грелина на фоне резистентности к инсулину при различных заболеваниях (гипертония, сахарный диабет 2-го типа или синдром поликистозных яичников). Однако точных механизмов регуляции секреции грелина инсулином пока не выявлено [17]. Примечательно, что ацилированный грелин стимулирует глюконеогенез в гепатоцитах, тогда как неацилированный ингибирует этот процесс [28]. Гипергликемический эффект грелина может быть опосредован через активацию катехоламин-индуцированного [29]. В условиях стресса повышается уровень грелина, что выражается в усилении чувства голода. Секреция этого гормона находится под холинергическим контролем. Холинергические агонисты способствуют росту уровня грелина, а антагонисты — его

снижению [30]. Поэтому многие люди «заедают» стресс, что приводит к ожирению. Выявлено, что недостаточный по длительности сон повышает выработку грелина и снижает уровень лептина, что приводит к неконтролируемому повышению аппетита [31].

Уровень плазменного грелина регулируется питанием и метаболическими факторами. Он увеличивается на фоне ограничения питания и уменьшается на фоне приема пищи и переизбытка. Согласно результатам нескольких исследований, у больных ожирением и с метаболическим синдромом установлена гипогрелинемия.

Грелин и иммунитет

Согласно опубликованным данным, грелин обладает мощным противовоспалительным свойством. В частности, он способен снижать в иммунокомпетентных клетках экспрессию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL-1 β , IL-6) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Любопытно, что увеличение экспрессии грелина и его рецепторов наблюдается в Т-лимфоцитах после их активации [30]. Значительное уменьшение экспрессии циркулирующих провоспалительных цитокинов отмечено у крыс в результате введения грелина при хронической патологии почек [29]. Предполагается, что противовоспалительные эффекты грелина могут играть важную роль в предотвращении кардиометаболических расстройств, связанных с хроническим системным воспалением.

Помимо этого, грелин модулирует пролиферацию опухолевых клеток. В эксперименте гормон оказывает отчетливое антипролиферативное действие на раковые клетки молочной железы, щитовидной железы, аденокарциномы легких и карциномы; с другой стороны, под действием грелина усиливается клеточная пролиферация злокачественных опухолей предстательной железы, печени и коры надпочечников. Грелин оказывает мощное анаболическое действие при обусловленной раком кахексии у подопытных животных [32].

Роль грелина в регуляции желудочно-кишечного тракта

Опытным путем доказано, что грелин играет важную роль в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. Центральные и периферические пулы диацилгрелина уменьшают скорость опорожнения желудка у мышей. Кроме того, диацилгрелин снижает двигательную активность антрального отдела у бодрствующих крыс, находящихся на диете. Грелин стимулирует расслабление сфинктера Одди (Глиссона) и сокращение желчного пузыря; стимулирует секрецию пищеварительных ферментов ацинарными клетками поджелудочной железы; увеличивает ток печеночной желчи, оказывает на ткань печени антифибротическое действие, снижает давление в билиарной системе; повышает панкреатическую секрецию; вызывает сокращение привратника желудка, что тормозит перемещение переваренной пищи в двенадцатиперстную кишку; бло-

кирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка [33].

Учеными из Университета Цинциннати (США) обнаружено, что грелин способен стимулировать обоняние. Этот пептид присутствует в обонятельных луковицах и напрямую может влиять на восприятие нами обонятельных сигналов. Предыдущие исследования показали, что человек может оценивать пищу по запаху, особенно при голодании. Это легло в основу предположения о том, что грелин, который выделяется перед приемом пищи, может также влиять и на обоняние, таким образом как бы облегчая нам «поиск добычи». В эксперименте оценивали реакцию на запах еды у крыс и людей. Испытуемые, которым вводили грелин, начинали активно принюхиваться. Те, у кого был повышен уровень гормона, вдыхали в ответ на обонятельное раздражение глубже и чаще. Это говорит о том, что грелин действительно вовлечен в восприятие запаха как одного из элементов пищевого поведения. Однако он не определяет, что нам нравится, а что нет: испытуемые проявляли лишь обостренное внимание к запахам вообще, без видимых предпочтений [34].

Влияние грелина на восприятие информации и память

Грелин может поступать в гиппокамп из кровотока, изменяя соединения нейронов и усиливая восприятие информации и память. Рецепторы этого регуляторного пептида найдены в нескольких ядрах гипоталамуса (аркуатном, вентромедиальном и паравентрикулярных). Предполагается, что обучение может проходить эффективнее в течение дня, когда желудок пуст, так как в это время уровень грелина наиболее высок. У грызунов клетки X/A также производят грелин. Исследование, опубликованное в журнале «Nature Neuroscience», предполагает, что гормон может противодействовать симптомам депрессии и беспокойства, вызванным напряжением [35]. Чтобы проверить, смог бы грелин отрегулировать депрессивные симптомы, вызванные хроническим переутомлением, исследователи подвергли мышей ежедневным стрессам, используя стандартную лабораторную методику, которая вызывает напряжение при переселении нормальных мышей к очень агрессивным мышам-«хулиганам». Исследователи подвергли напряжению и мышей «дикого типа» и «измененных» мышей, которые были неспособны реагировать на грелин. Они обнаружили, что после преодоления напряжения у обоих типов мышей значительно увеличился уровень грелина, который сохранялся даже спустя 4 нед. Однако «измененные» мыши ели меньше, чем мыши «дикого типа». Блокада рецепторов кортиколиберина устраняет индуцированные грелином анксиогенные эффекты [36].

Изучается циркадианная ритмика грелина в тесной взаимосвязи с лептином, а также влияние гормона на цикл сон—бодрствование [37].

В последнее время появились многочисленные

работы по взаимосвязи грелина и нейродегенеративных заболеваний. В экспериментах на мышцах, у которых мутации вызывали изменения в нервной системе, сходные с болезнью Альцгеймера у человека, ученые Алабамского университета в Бирмингеме (США) показали, что применение грелина позволило затормозить нейродегенеративные процессы. В мозгу мышей, получавших грелин, было меньше белка бета-амилоида, скопления которого при нейродегенеративных болезнях губят нейроны [38, 39].

Гормон грелин участвует в подготовке нервной системы к восприятию изображений пищи, и ученые даже детализировали регионы мозга, отвечающие за эти процессы. Работу мозга исследовали с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, оценивающей активность различных участков мозга по интенсивности кровотока в них. Демонстрация «аппетитных картинок» вместе с введением грелина вызывала значительно большую активность нейронов не только в зрительной области, но и в «регионе удовольствия».

Сотрудники Института Скриппса и шведские ученые из Университета Гетеборга под руководством J. Engel обнаружили, что грелин стимулирует передачу сигнала по ГАМК-ергическим нейронам центральных ядер миндалевидного тела, т.е. он активирует выброс гамма-аминомасляной кислоты, важнейшего тормозного нейромедиатора ЦНС человека, что, по мнению нейрофизиологов, отвечает за неконтролируемое пристрастие к алкоголю. Эксперименты на крысах показали, что грелин усиливает возбуждение, которое этанол производит в миндалевидном теле. Когда животным производили инъекцию грелина, а потом давали алкоголь, уровень высвободившегося нейромедиатора был заметно повышен. Авторы нашли мутацию в рецепторе к грелину в мозге значительной части лиц, страдающих алкоголизмом. Более того, у тучных алкоголиков была обнаружена еще одна точечная мутация в том же гене. Механизмы, лежащие в основе патологического эффекта указанных мутаций, пока остаются неизвестными, и это мешает созданию препаратов для снижения и повышения массы тела. Ведь небольшое изменение молекулы рецептора может как снижать, так и повышать продолжительность и силу активации клетки гормоном. А если учесть, что мезолимбическая область связана с многочисленными нейромедиаторами, то осуществить тонкое фармакологическое влияние весьма сложно. Из-за особенности расположения рецепторов к грелину — в нейронах — ученые пришли к выводу, что он играет роль не «активатора», а модулятора, т.е. усиливает другие сигналы, но самостоятельно не приводит к формированию чувства голода [39–41].

Вакцинация от ожирения

Исследователи лаборатории «Scripps» под руководством K. Janda разработали вакцину на основе пептида грелина, применение которой будет снижать ожире-

ние у людей. Вакцина использует каталитические антитела к грелину, специфично расщепляющие его полипептидную цепочку, что препятствует достижению грелина центральной нервной системы и приводит к снижению прибавки массы тела и отложения жировой ткани [42].

Роль грелина в регуляции сердечно-сосудистой системы

Наличие грелиновых рецепторов в миокарде и сосудистой стенке предполагает существование регуляторного влияния грелина на сердечно-сосудистую систему. По экспериментальным данным, грелин улучшает сократимость миокарда при патологических состояниях, уменьшает размер инфаркта и нивелирует ослабление функции левого желудочка на фоне реперфузионной ишемии [1, 43]. 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.

Грелин улучшает функции, снижает ремоделирование левого желудочка, уменьшает системное сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс и сердечный индекс у больных с хронической сердечной недостаточностью [1, 44]. Замечено, что лечение грелином в течение 3 нед увеличивает массу тела, мышечную массу и силу сокращения сердечной мышцы [1, 45]. 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 массы тела, мышечной массы и устойчивых к длительному лечению пищевыми добавками.

Предполагается, что грелин может также влиять на показатели артериального давления. Однако мнения по поводу грелинемии в генезе артериальной гипертензии противоречивы [46–51]. Ученые испанской, немецкой и японской школы приводят доказательную базу о его влиятельной роли в развитии гипертензии [46–49, 51]. Согласно их данным, была выявлена отрицательная корреляция между уровнем плазменного грелина и артериальным давлением. Это может свидетельствовать о том, что данный гормон подавляет симпатическую активность и снижает артериальное давление, влияя на ЦНС [52]. Также установлено, что грелин значительно уменьшает уровень плазменного норадреналина [53]. Доказано снижение периферического сопротивления на фоне внутривенного введения грелина в супрафизиологической дозе [54]. Существует предположение, что грелин нормализует эндотелиальную дисфункцию у больных с метаболическим синдромом путем увеличения биодоступности оксида азота (NO). Молекулярный механизм действия грелина на сосуды заключается в стимуляции выработки NO с использованием сигнального пути, опосредуемого $GC-R1a$,

PI-3 киназой, АКТ (протеинкиназа В) и eNOS (эндотелиальная синтетаза оксида азота) [55].

М. Tesauго и соавт. изучили влияние грелина на баланс между NO и эндотелином-1, сосудосуживающим 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. При этом его влияние может затрагивать как центральные, так и периферические сосуды [56]. Существуют данные, что грелин оказывает кардиопротекторное действие, которое заключается в подавлении клеточного апоптоза в сердечно-сосудистой системе. Грелин, по-видимому, способен предотвращать апоптоз кардиомиоцитов путем подавления арабинозид-цитозининового индуктора апоптоза (AraC) [57]. Кроме того, введение грелина предотвращает первичный апоптоз в кардиомиоцитах за счет стимуляции синтеза антител к рецептору апоптоза — анти-ФАС агонистам. Известно, что грелин стимулирует фосфорилирование тирозина и активи-

рует ERK-1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) и протеинкиназу В 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 [58]. Влияние грелина на активность АМРК может иметь важное значение в механизме кардиопротекции при повреждениях постишемической реперфузии [54].

Однако вышеприведенные результаты были получены у взрослых пациентов с артериальной гипертензией либо с ожирением. Вместе с тем польские ученые А. Skoczylas, М. Adamczak исследовали уровень грелина у гипертензивных и нормотензивных подростков с ожирением и не доказали значительную связь грелинемии с повышением артериального давления [50]. В детском возрасте вопрос влияния грелина на сердечно-сосудистую систему и, в частности, на артериальное давление исследован недостаточно. Поэтому изучение уровня грелина у детей с первичной артериальной гипертензией продолжает представлять научный и практический интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенкова Е.В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. Ожирение и метаболизм 2012; 1: 3—8. (Kiriyenkova H.V. Metabolic and cardiovascular ghrelin's effects. Ozhirenie i metabolizm 2012; 1: 3—8.)
2. Школьник В.В. Изменение уровня циркулирующего грелина у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Запорожский мед журн 2011; 13: 4: 142—146. (Shkolnik V.V. Change of circulating ghrelin's level at patients with various components of a metabolic syndrome. Zaporozhskij med zhurn 2011; 13: 4: 142—146.)
3. Barazzoni R. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrin Metab 2007; 92: 3935—3940.
4. Beckskei C. The anti-ghrelin spiegelmer NOX-B11-3 blocks ghrelin- but not fasting-induced neuronal activation in the hypothalamic arcuate nucleus. J Neuroendocrinol 2008; 20: 1: 85—92.
5. Dimaraki E.V., Jaffe C.A. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism. Rev Endocrin Metab Disord 2006; 7: 4: 237—249.
6. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 6762: 656—660.
7. Wajnrach M.P., Ten I.S., Gertner J.M., Leibel R.L. Genomic organization of the human ghrelin gene. J Endocr Genet 2000; 1: 231—233.
8. Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretchmer O. et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science 2005; 310: 5750: 996—999.
9. Holst B., Shwarts T.W. Ghrelin receptor mutations — too little height and too much hunger. J Clin Invest 2006; 116: 637—664.
10. Kojima M., Hosoda H., Matsuo H. et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. Trends Endocrin Metab 2005; 12: 3: 118—122.
11. Ghelardoni S., Carnicelli V., Frascarelli S. et al. Ghrelin tissue distribution: comparison between gene and protein expression. J Endocrinol Invest 2006; 29: 2: 115—121.
12. Leite-Moreira A.F., Rocha-Sousa A., Henriques-Coelho T. Cardiac, skeletal, and smooth muscle regulation by ghrelin. Vitam Horm 2007; 77: 207—238.
13. Kleinz M.J., Maguire J.J., Skepper J.N. et al. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. Cardiovascular Res 2006; 69: 1: 227—235.
14. Gueorguiev M., Korbonits M., Higgins S.C. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. Ann Med 2007; 39: 116—136.
15. Gualillo O., F. Lago, J. Gómez-Reino et al. 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.
16. Hosoda H., Kojima M., Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. Molecul Intervent 2004; 8: 2: 494—503.
17. Pagotto U., Gambineri A., Vicennati V. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. J Clin Endocrin Metab 2004; 87: 12: 5625—5629.
18. Santosa S., Demonty I., Lichtenstein A.H. et al. An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. J Am Coll Nutr 2007; 26: 3: 250—258.
19. Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A. et al.

- Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 1: 36—42.
20. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q. et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nature Medicine* 2004; 8: 7: 643—644.
 21. Sakata I., Yang J., Lee C.E. et al. Colocalization of ghrelin O-acyltransferase and ghrelin in gastric mucosal cells. *Am J Physiol* 2009; 297: 1: 134—141.
 22. Tschöp M., Wawarta R., Riepl R.L. et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2004; 24: 6: 19—21.
 23. English P. J., Ghatei M.A., Malik I.A. et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 6: 2984—2987.
 24. Langenberg C., Barrett-Connor E. Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 12: 6448—6453.
 25. DeBoer M.D., Zhu X., Levasseur P.R. et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinol* 2008; 149: 2: 827—835.
 26. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced pro-inflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 1: 57—66.
 27. St-Pierre D.H., Karelis A.D., Coderre L. et al. Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1: 264—269.
 28. Nagaya N. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 280: 1483—1487.
 29. Murata M., Okimura Y., Iida K. et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem* 2004; 277: 7: 5667—5674.
 30. Vivenza D., Rapa A., Castellino N. et al. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 1: 127—133.
 31. Adamantidis A., de Lecea L. Sleep and metabolism: shared circuits, new connections. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 10: 362—370.
 32. Lely van der A.J., Tschop M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocrine Rev* 2004; 25: 3: 426—457.
 33. 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. *Gastroenterol* 2005; 129: 1: 8—25.
 34. Zane B. Andrews, Derek Erion, Rudolph Beiler et al. Ghrelin Promotes and Protects Nigrostriatal Dopamine Function via a UCP2-Dependent Mitochondrial Mechanism. *J Neurosci* 2009; 29: 45: 14057—14065.
 35. Michael Lutter, Ichiro Sakata, Sherri Osborne-Lawrence et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 2008; 11: 752—753 Published online: 15 June 2008. <http://www.nature.com/neuro/journal/v11/n7/abs/nn.2139.html#a1>
 36. Asakawa A., Inui A., Kaga T. et al. A role of ghrelin on neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinol* 2001; 74: 143—147.
 37. Tolle V., Bassant M. H., Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinol* 2002; 143: 1353—1361.
 38. Gibson C., Korbonits M. The Yin and Yang of the ghrelin gene products. *Immun Endocrinol Metab Agents Med Chem* 2008; 8: 292—302.
 39. Lely A.J., Tschop M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 3: 426—57.
 40. Addolorato G., Capristo E., Leggio L. et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1933—1937.
 41. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E. et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol* 2006; 494: 528—548.
 42. Mayorov A.V., Amara N., Chang J.Y. et al. Catalytic antibody degradation of ghrelin increases whole-body metabolic rate and reduces refeeding in fasting mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 45: 17487—17492.
 43. Frascarelli S., Ghelardoni S., Ronca-Testoni S. Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart. *Basic Res Cardiol* 2003; 98: 6: 401—405.
 44. 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.
 45. Kissebah A. H., Sonnenberg G.E., Myklebust J. et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 97: 26: 14478—14483.
 46. Fagerberg B., Hulthen L. M., Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 52: 1460—1463.
 47. Ingelsson E. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3149—3157.
 48. 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.
 49. Pöykkö S.M. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 52: 2546—2553.
 50. Skoczylas A. Cilazapril increases plasma ghrelin concentration in obese patients with arterial hypertension. *Polish J. Endocrinol* 2010; 61: 1: 21—27.
 51. Tritos N.A., Kokkotou E.G. The Physiology and Potential Clinical Applications of Ghrelin, a Novel Peptide Hormone. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 5: 653—660.
 52. Mizia-Stec K. Ghrelin as a potential blood pressure reducing factor in obese women during weight loss treatment. *Endokrynologia Polska* 2008; 59: 3: 207—211.
 53. Soeki T. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol* 2008; 294: 1: H426—H432.
 54. García E.A., Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 2: 142—147.
 55. Tesouro M. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 19: 2986—2992.
 56. Tesouro M. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Hypertension* 2009; 54: 5: 995—1000.
 57. Iglesias M.J. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovascular Research* 2004; 62: 3: 481—488.
 58. Kola B. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 26: 25196—25201.

Поступила 21.07.14