

Грелин и его роль в норме и патологии

И.В. ТЕРЕШЕНКО, П.Е. КАЮШЕВ

Кафедра эндокринологии и клинической фармакологии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава РФ

Ghrelin and its role in health and disease

I.V. TERESHCHENKO, P.E. KAYUSHEV

Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Аннотация

Представлен обзор современной литературы о роли гормона грелина, открытого в 1999 г.

Ключевые слова: грелин, ожирение, регуляция аппетита, желчно-каменная болезнь.

The paper provides a review of the present-day literature on the role of the hormone ghrelin discovered in 1999.

Key words: ghrelin, obesity, appetite regulation, cholelithiasis.

ЖКБ — желчно-каменная болезнь
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИМТ — индекс массы тела
МС — метаболический синдром

ПЖ — поджелудочная железа
СТГ — соматотропный гормон
ХЭ — холецистэктомия
ЦНС — центральная нервная система

В 1999 г. открыт пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислот, грелин [1]. Он существует в организме в неактивной и активной (гексатропин) формах. Более 80% циркулирующего грелина синтезируется и секретируется в кровь эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тогда как вклад в его секрецию других органов — поджелудочной железы (ПЖ), желчного пузыря, почек и т.д. [2], в том числе гипоталамуса, не превышает 20% [3]. Грелин стимулирует холин- и дофаминергическую нервную систему [4]. Рецепторы к грелину имеются в разных органах и тканях: в мозге, гипоталамусе, гипофизе, пищеводе, эндотелии, гладкомышечных волокнах сосудов, в кишечнике, почках, костях, эндометрии, плаценте, яичках, миокарде. Особенно много их в ПЖ и жировой ткани.

Роль грелина в норме. Первоначально роль грелина сводили только к усилению секреции соматотропного гормона (СТГ) и стимуляции аппетита [5]. Теперь доказан широкий спектр его действия. Грелин является регулятором способности к обучению, влияет на память, когнитивные функции мозга, процессы сна и бодрствования. Из-за нехватки сна возникает гиперсекреция грелина. Важную роль грелин играет в работе гиппокампа: поступая с кровотоком в гиппокамп, грелин усиливает восприятие информации и память. Он защищает от беспокойства и депрессии, что доказано клинически и подтверждено экспериментально, повышает допамин- и холинергическую активность центральной нервной системы (ЦНС), стимулирует секрецию гипофизом не только СТГ, но пролактина, аденокортикотропного гормона, снижает тормозящее влияние соматолиберина на секрецию СТГ и в то же время увеличивает эффективность действия соматолиберина [4]. Грелин усиливает анаболизм, участвует в регуляции роста, а главное в поддержании гомеостаза [6]. Его

действие как орексигенного гормона усиливается нейропептидами гипоталамуса, особенно нейропептидом Y [7]. Он не только стимулирует аппетит, но и тормозит продукцию лептина, подавляющего аппетит [8].

Грелин необходим для реализации репродуктивной функции [9, 10]. При беременности на ранних сроках гестации секреция грелина возрастает и снижается в поздние сроки [10]. Пока неясно биологическое значение этой динамики. Грелин вырабатывается плацентой, что для нормальной гестации очень важно [11], поскольку он регулирует действие СТГ в организме и матери, и плода [9]. Участие грелина в регуляции репродуктивных процессов обусловлено экспрессией его рецепторов в клетках эндометрия, плаценты, эмбриона [10].

А. Kheradmand и соавт. [12] описали антиоксидантное действие грелина на семенники крыс. Во взаимодействии с СТГ, инсулином, адипонектином и лептином грелин регулирует энергетический, а также углеводный, жировой и липидный обмен [13, 14], ингибируя секрецию инсулина и панкреатического соматостатина [15] и угнетая секрецию лептина [16]. Грелин снижает утилизацию жира и способствует развитию ожирения (стимулирует липогенез и тормозит липолиз), активирует синтез липидов печени. Доказано, что гиперинсулинемия подавляет секрецию грелина [17], а инфузия липидов не влияет на его уровень в крови [18]. От состава принимаемой пищи зависит секреция грелина [19]. Уровень грелина после приема пищи определяется количеством употребляемых углеводов. Грелин вызывает гипергликемию и его относят к диабетогенным и в то же время к анаболическим гормонам, регу-

Контактная информация:

Терешенко Ирина Владимировна — д.м.н., проф., тел.: +7(342)242-3415, +7(964)192-1120

лирующим рост, питание и метаболизм. Секретия грелина в ответ на кратковременный голод может возрастать [6]. После продолжительного голодания она, по мнению одних авторов, усиливается [20], по мнению других, угнетается [21]. Суточные ритмы секретии грелина до конца не изучены. Однако у здоровых добровольцев проверено, что после 3-дневного голодания минимальная грелинемия была в утренние часы с последующим повышением секретии к вечеру и в полночь. Эти данные получены при измерении грелинемии каждые 6 ч, но только на 10 добровольцах [22]. J. Chan и соавт. [21] описали суточные ритмы секретии грелина у 6 здоровых добровольцев, которые голодали 72 ч. Каждые 15 мин у них брали пробы крови на протяжении 24 ч. Авторы выявили минимальные колебания уровня грелина днем, подъем к вечеру и достоверное снижение ночью между 2 и 4 ч. U. Espelund [23] обследовали 33 добровольцев, из них 17 с пониженной, 16 с повышенной массой тела. Грелин в крови исследовали каждые 3 ч в процессе голодания от 12 до 84 ч. Авторы нашли отчетливый дневной ритм секретии грелина с выраженным утренним падением, пиком в полдень, последующим постепенным снижением ночью, причем зависимости от пола и массы тела не выявлено. Авторы расценили это как защитную реакцию в период полного голода, отнесли грелин к периферическим регуляторам энергетического баланса. Концентрация грелина в крови у детей и подростков выше, чем у взрослых, что понятно, если учесть что грелин оптимизирует секретию СТГ и участвует в регуляции роста и развития [24].

Доказано, что в островковых эндокринных клетках, начиная с середины внутриутробного развития вплоть до 1 мес постнатального развития, происходит экспрессия гена грелина. Островковые клетки грелина сохраняются и у взрослых, хотя в меньших количествах. У крыс началу экспрессии гена грелина в островках предшествует его экспрессия в желудке, у человека, наоборот, — сначала в островках. Клетки с грелином возникают из клеток протоков ПЖ, входят в клон глюкагоновых клеток и ингибируют секретию инсулина при воздействии глюкозой — его именуют инсулиностабиком [25]. В последнее время выявлена взаимосвязь грелина с обестатином. Обестатин — гормон, открытый в 2005 г., который уменьшает аппетит. И грелин, и обестатин кодируются одним и тем же геном, но оказывают противоположное действие; значение этого пока неясно. Наряду с мотилином, холецистокинином, гастрином грелин является мощным стимулятором моторики ЖКТ, а также желудочной секретии [3]. Установлено, что желчный пузырь способен продуцировать грелин; это предохраняет от застоя желчи в желчном пузыре: сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы под влиянием грелина расслабляется, а мышцы стенки желчного пузыря сокращаются [26]. В этом защитная роль грелина от желчно-каменной болезни (ЖКБ).

Недавно открыто свойство грелина тормозить апоптоз кардиомиоцитов [27]. Кроме того, обнаружен вазодилатирующий эффект грелина [28]. Он участвует в регуляции гемодинамики, что проверено на здоровых добровольцах [27].

Грелин непосредственно влияет на клетки иммунной системы, которые экспрессируют специфические мембранные рецепторы к этому гормону [16]: рецепторы обнаружены на нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах. Под

воздействием грелина макрофагами усиливается секретия ряда провоспалительных гормонов (α -фактора некроза опухоли, интерлейкина-1), но главным образом противовоспалительных цитокинов (особенно интерлейкина-10). В результате этого грелин оказывает мощное противовоспалительное действие. Он блокирует продукцию других провоспалительных цитокинов [29] и повышает процент активированных Т-хелперов, усиливает апоптоз лимфоцитов [16, 29, 30]. Недавно доказано, что грелин способствует активизации эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота [12].

Химическая структура грелина расшифрована полностью [20, 30]. В организме он образуется из препрогрелина; предшественники содержат 114 аминокислот [1], а грелин состоит из 28 аминокислот. В настоящее время на добровольцах проверяется возможность применения экзогенного грелина в клинической практике, поскольку появляются все новые данные об участии грелина в патогенезе разных заболеваний [31]. Роль грелина в патологии пока изучена значительно меньше, чем в норме.

Секретия грелина при ожирении. Гиперсекретия грелина вызывает развитие ожирения. Однако с развитием тучности уровень грелина в крови снижается и возникает стойкая гипогрелинемия [32, 33]. У пациентов с ожирением в отличие от лиц с нормальной массой тела после еды уровень грелина не снижается [34]. В этом заключается одна из причин того, что у больных с ожирением не возникает чувства сытости после приема пищи; это служит причиной полифагии у тучных людей. Шунтирование, применяемое для лечения ожирения, не только уменьшает способность кишки переваривать пищу, но резко снижает уровень грелина в крови. Концентрация грелина в крови имеет обратную корреляцию с индексом массы тела (ИМТ), жировой массой тела, размером адипоцита, концентрацией лептина, обестатина, с положительным энергетическим балансом [6, 22, 35]. У индейцев племени Пима, известных склонностью к ожирению и развитию СД 2-го типа, отмечено снижение уровня грелина в зависимости от ИМТ по сравнению с контролем [14]. С. Langenberg и соавт. [36] обнаружили, что снижение уровня грелина связано со значительным увеличением частоты развития метаболического синдрома (МС). Они считают, что прогрессивное снижение уровня грелина необходимо включить как компонент признаков МС. У детей с МС нарушены суточные ритмы секретии грелина [37]: его уровень натощак значительно снижен [38]. Определена обратная зависимость грелинемии и инсулинорезистентности как у взрослых, так и у детей: чем ниже его уровень, тем более выражена инсулинорезистентность [16, 38, 39]. Гипогрелинемия способствует атерогенезу, в том числе влияет на атеросклероз сонных артерий [39]. При СД 2-го типа обнаружена гипосекретия грелина [40].

Недавно разработана вакцина «антиожирения». Она содержит антитела, которые расщепляют грелин. В результате грелин не достигает ЦНС, что устраняет булимию, приостанавливает увеличение массы тела и улучшает состояние больных ожирением [7, 31].

Секретия грелина при нервной анорексии. У пациентов с нервной анорексией по сравнению с практически здоровыми людьми с нормальной массой тела обнаружен более высокий уровень грелина. Он выше, чем у лиц с конституциональным дефицитом массы тела. Это не зависит от по-

ла и возраста [41]. Дальнейшее похудание больных усугубляет гипергрелинемию [20]. Высокий уровень грелина выявлен также при раковой кахексии [7]. По мнению J. Wu и J. Kral [8], колебания уровня грелина в крови отражают физиологическую адаптацию к длительному нарушению энергетического баланса в организме.

Секреция грелина при аденомах гипофиза и гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При соматотропной недостаточности нарушается секреция не только грелина, но и лептина, и адипонектина. Лечение соматотропином нормализует уровень этих гормонов [42]. При аденомах гипофиза секреция грелина также нарушается. Особенности этих нарушений в настоящее время изучаются [43].

Секреция грелина и паркинсонизм. Грелин может быть использован для повышения устойчивости к болезни Паркинсона или для замедления ее развития. Известно, что причиной болезни Паркинсона является дегенерация дофаминовых нейронов в области среднего мозга, черного вещества. Грелин является защитным гормоном для дофаминовых нейронов. [20]. В эксперименте на мышах показано, что при недостаточной активности грелина в головном мозге происходят потери дофамина [8].

Секреция грелина при склерополикистозе яичников. При данном состоянии нарушаются суточные ритмы секреции грелина. Вынашивание беременности невозможно при нарушении секреции грелина, так как прекращается гестация [9].

Секреция грелина при ЖКБ. В литературе появились работы, посвященные нарушениям секреции грелина при ЖКБ [26]. Нарушение пищевого поведения, ожирение, гиперлипидемия встречаются у большинства больных ЖКБ. С. Chiesa и соавт. [6] исследовали изменения секреции грелина у 30 больных ЖКБ, подтвержденной резуль-

татами ультразвукового исследования (17 женщин, 13 мужчин; возраст от 20 до 45 лет) в процессе холецистэктомии (ХЭ) лапароскопической или лапаротомической минидоступом; хирургический риск у всех пациентов минимальный. Образцы крови для определения грелина брали до операции, в начале анестезии, через 30 мин от начала операции, в конце операции, в 1-й час после операции, в 6—10 ч вечера, в 8 ч утра следующего дня (всего 7 проб у каждого больного). Уровень грелина в процессе операции снижался, начиная с анестезии, и возвращался к исходному на следующее утро. Авторы сделали вывод о влиянии воспалительного стресса и хирургической агрессии на секрецию грелина: это приспособительная адаптация к острому стрессу и поддержание гомеостаза. Z. Cetinka и соавт. [44] исследовали содержание грелина в слюне и сыворотке крови у 20 больных до аппендэктомии и после нее и у 10 пациентов до ХЭ и после операции. Оказалось, что концентрация грелина в слюне и сыворотке крови до операции была существенно ниже, чем после операции. Авторы сделали вывод, что снижение концентрации грелина до операции может быть причиной потери аппетита на фоне воспаления, в том числе грелин подавляет посттравматическое воспаление [44]. Суточные ритмы секреции грелина, о которых упоминалось ранее, при хирургическом стрессе резко нарушались [6]. Необходимо дальнейшее изучение роли грелина после хирургического стресса. Результаты проведенных нами исследований уровня грелина у больных при ХЭ в периоперационном периоде аналогичны приведенным данным других авторов: чем тяжелее послеоперационный период, тем выше уровень грелина в крови [45, 46].

Таким образом, с момента открытия грелина накоплено много сведений о его биологических эффектах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656—660.
2. *Mori K., Yoshimoto A., Takaya K. et al.* Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin *FEBS Lett* 2000; 486 (3): 213—216.
3. *Панков Ю.А.* Революционные перемены в эндокринологии. *Пробл эндокринологии* 2005; 6: 3—8.
4. *Васюкова О.В., Витебская А.В.* Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии. *Пробл эндокринологии* 2006; 2: 3—7.
5. *Date Y., Kojima M., Hosoda H. et al.* Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255—4261.
6. *Chiesa C., Osborn J.F., Pacifico L. et al.* Circulation Ghrelin in patients undergoing elective cholecystectomy. *Clin Chem* 2005; 51 (7): 1258—1261.
7. *Парфенов А.И.* Грелин и пептид YY — регуляторы аппетита и количества потребляемой пищи. Перспективы лечения кахексии и ожирения. *Тер арх* 2005; 2: 92—94.
8. *Wu J.T., Kral J.G.* Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Ann Surg* 2004; 239: 464—474.
9. *Fuglsang J., Skjaebaek C., Espelund U. et al.* Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62 (5): 554—559.
10. *Tena-Sempere M.* Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function. *Neuroendocrinol* 2007; 86: 229—241.
11. *Gualillo O., Caminos J., Blanco M. et al.* Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Casanueva Endocrinol* 2001; 142 (2): 788—794.
12. *Kheradmand A., Alirezaei M., Asadian P. et al.* Antioxidant enzyme activity and MDA level in the rat testis following chronic administration of ghrelin. *Andrologia* 2009; 41 (6): 335—340.
13. *Bennett N.R., Boyne M.S., Cooper R.S. et al.* Impact of adiponectin and ghrelin on incident glucose intolerance and on weight change. *Clin Endocrinol* 2009; 70 (3): 408—414.
14. *Meier U., Gressner A.M.* Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511—1525.
15. *Egido E.M., Rodriguez-Gallardo J., Silvestre R.A. et al.* Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002; 146 (2): 241—244.

16. *Dixit V.D., Schaffer E.M., Pale R.S. et al.* Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. *J Clin Inv* 2004; 114: 57–66.
17. *Murdolo G., Lucidi P., Di Loreto C. et al.* Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans. *Diabetes* 2003; 52 (12): 2923–2927.
18. *Mohlig M., Spranger J., Otto B. et al.* Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (11): 3638.
19. *Monteleone P., Bencivenga R., Longobardi N. et al.* Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (11): 5510–5514.
20. *Орлова Е.Г., Шуршев С.В.* Регуляция лептином и грелином экспрессии мембранных молекул и апоптоза лимфоцитов человека при беременности. *Пробл эндокринологии* 2010; 3: 26–30.
21. *Chan J.L., Bullen J., Lee J.H. et al.* Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 335–343.
22. *Schofl C., Horn R., Schill T. et al.* Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (10): 4607–4610.
23. *Espelund U., Hansen T.K., Hojlund K. et al.* Fasting unmasks a strong inverse association between ghrelin and cortisol in serum: studies in obese and normal-weight subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 741–746.
24. *Whatmore A.J., Hall C.M., Jones J. et al.* Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59 (5): 649–654.
25. *Wierup N., Yang S., McEvilly R.J. et al.* Ghrelin is expressed in a Novel Endocrine Cell Type in developing Rat Islets and Inhibits Insulin Secretion from INS-1 (832/13) Cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52 (3): 301–310.
26. *Mendes-Sanches N., Ponciano-Rodrigues G., Bermegjo-Martines L. et al.* Low serum levels of ghrelin are associated with gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (19): 3096–3100.
27. *Nagaya N., Kojima M., Uematsu M. et al.* Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Physiol* 2001; 280 (5): 1483–1487.
28. *Okumura E.L., Nagaya N., Enomoto M. et al.* Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39 (6): 779–783.
29. *Hattori N., Saito T., Yagyu T. et al.* GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T-cells, B-cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4284–4291.
30. *Wasseem T., Duxbury M., Ito H. et al.* Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery* 2008; 143: 334–342.
31. *van der Lely A.J., Tschop M., Heiman M.L., Ghigo E.* Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25 (3): 426–457.
32. *Cummings D.E., Shannon M.H.* Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg* 2003; 138: 389–396.
33. *Tschop M., Weyer C., Tataranni P.A. et al.* Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–709.
34. *Tschop M., Wawarta R., Riepl R.L. et al.* Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 19–21.
35. *Guo Z.F., Zheng X., Qin Y.W. et al.* Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (5): 1875–1880.
36. *Langenberg C., Bergstrom J., Laughlin C.A. et al.* Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 6448–6453.
37. *Вербовой А.Ф., Решетова О.Н.* Грелин и гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением и избыточной массой тела. *Пробл эндокринологии* 2009; 2: 23–26.
38. *Kanumakala S., Greaves R., Pedreira C.C. et al.* Fasting ghrelin levels are not elevated in children with hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5): 2691–2695.
39. *Pöykkö S.M.* Ghrelin, metabolic risk factors and carotid artery atherosclerosis. *Acta Univ Oulu* 2005; 816: 91–93.
40. *Pöykkö S.M., Kellokoski E., Hörkö S. et al.* Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52 (10): 2546–2553.
41. *Otto B., Cuntz U., Fruehauf E. et al.* Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669–673.
42. *Engstrom B.E., Burman P., Holdstock C., Karlsson F.A.* Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (11): 5193–5198.
43. *Korbonits M., Kojima M., Kangawa K., Grossman A.B.* Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001; 14 (1): 101–104.
44. *Cetinkaya Z., Aydin S., Cerrahoglu Y.Z. et al.* Changes in appetite hormone (ghrelin) levels of saliva and serum in acute appendicitis cases before and after operation. *Appetite* 2009; 52 (1): 104–107.
45. *Каюшев П.Е., Терещенко И.В.* Роль грелина при хирургическом стрессе. *Онкология — XXI век. Матер. VI (XV) Междунар. науч. конф. по онкологии. Пермь: Книжный формат* 2011: 175–180.
46. *Терещенко И.В., Каюшев П.Е.* Секретция грелина у больных, оперированных по поводу желчно-каменной болезни. *Хирургия* 2011; 10: 39–42.

Поступила 20.09.2012