DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10220

Груздева О. В.[1,3], Бородкина Д. А.[2], Белик Е. В.[1], Акбашева О. Е.[4], Паличева Е. И.[1,3], Барбараш О. Л.[1,3]

[1] ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

[2] ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева», Кемерово, Россия

[3] ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

[4] ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Грелин – физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система

Ключевые слова: грелин, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность.

Ссылка для цитирования: Груздева О. В., Бородкина Д. А., Белик Е. В., Акбашева О. Е., Паличева Е. И., Барбараш О. Л. Грелин – физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система. Кардиология. 2019;59(3):60–67.

Резюме

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, синтезируемый P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Реализация основного эффекта грелина происходит через рецептор GHS-R1α в дугообразном ядре и вентромедиальном ядре гипоталамуса и заключается в стимуляции синтеза гормонов гипофиза. Грелин участвует в контроле аппетита и энергетического баланса, регуляции углеводного и липидного обмена, пролиферации и апоптозе клеток, а также модуляции функции желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной и иммунной систем. Существенное значение грелин имеет в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Показано, что кардиомиоциты могут синтезировать грелин. Высокая концентрация рецепторов GHS-R1α к грелину в сердце и крупных кровеносных сосудах свидетельствует о его возможном участии в деятельности сердечно-сосудистой системы. Установлено, что грелин подавляет апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток и улучшает функционирование левого желудочка при повреждениях по механизму ишемия–реперфузия. У крыс с хронической сердечной недостаточностью грелин улучшает функцию левого желудочка и ослабляет развитие сердечной кахексии. Кроме того, грелин оказывает сосудорасширяющее действие у человека, улучшает функцию сердца и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление у больных с хронической сердечной недостаточностью. В обзоре приведен анализ прогностической ценности грелина в развитии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Gruzdeva O. V.[1,3], Borodkina D. A.[2], Belik E. V.[1], Akbasheva O. E.[4], Palicheva E. I.[1,3], Barbarash O. L.[1,3]

[1] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

[2] Kemerovo regional clinical hospital named after S. V. Belyaeva, Kemerovo, Russia

[3] Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

[4] Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System

Keywords: ghrelin; cardiovascular diseases; heart failure.

For citation: Gruzdeva O. V., Borodkina D. A., Belik E. V., Akbasheva O. E., Palicheva E. I., Barbarash O. L. Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System. Kardiologiia. 2019;59(3):60–67.

Summary

Ghrelin is a multifunctional peptide hormone, mainly synthesized by P/D1 cells of the stomach fundus mucosa. Its basic effect, which is realized via GHS-R1 α receptor in the arcuate and the ventromedial nucleuses of hypothalamus, is stimulation of the synthesis of pituitary hormones. Ghrelin is involved in control of appetite and energy balance, regulation of carbohydrate and lipid metabolism, cell proliferation and apoptosis, as well as modulation of functioning of gastrointestinal, cardiovascular, pulmonary and immune systems. It was found that cardiomyocytes are able to synthesize ghrelin. High concentrations of GHS-R1α in the heart and major blood vessels evidence for its possible participation in functioning of cardiovascular system. Ghrelin inhibits apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells, and improves the functioning of the left ventricle (LV) after injury of ischemia-reperfusion mechanism. In rats with heart failure (HF) ghrelin improves LV function and attenuates development of cardiac cachexia. In addition, ghrelin exerts vasodilatory effects in humans, improves cardiac function and reduces peripheral vascular resistance in patients with chronic HF. The review contains of the predictive value of ghrelin in the development and prevention of cardiovascular disease.

За прошедшие со дня открытия грелина 15 лет этот гормон стал предметом многочисленных исследований. Число публикаций, посвященных грелину, весьма обширно. Доказана и активно обсуждается роль грелина в регуляции аппетита, углеводного и липидного обмена. Сравнительно недавно обнаружено, что кардиомиоциты (КМЦ) способны синтезировать грелин. Предполагается, что в сердечной мышце грелин оказывает как паракринное, так и аутокринное действие.

Физиология и ключевые эффекты грелина

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, выделенный из желудка крысы M. Kojima и соавт. в 1999 г. как эндогенный лиганд для рецептора гормона роста (GHS) типа 1α, стимулирующего секрецию пищеварительных ферментов в желудке [1]. Грелин представляет собой пептид молекулярной массой 3,3 кДа, с изоэлектрической точкой, равной 6,9. Биохимической особенностью грелина является модификация молекулы остатками жирной кислоты [2].

У человека грелин синтезируется и выделяется P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Однако местом его синтеза могут быть ε-клетки островков Лангерганса, гипофиз, почки, легкие, плацента, сердце и кровеносные сосуды [3, 4]. Биологические эффекты грелина можно разделить на внутри- и внепанкреатические. Все они являются следствием паракринного, гормонального и центрального действия грелина [5].

Синтез грелина кодируется геном GHRL [605353 OMIM NCBI], размером 7 kb, который локализован на 3-й хромосоме (3p25–26), состоит из 6 экзонов (2 из которых не являются кодирующими), 4 интронов и кодирует 511bp мРНК [6]. Грелин синтезируется в виде неактивного предшественника, состоящего из 117 аминокислотных остатков. На N-концевом домене локализован сигнальный пептид (23 аминокислотных остатка), необходимый для направленного транспорта предшественника в эндоплазматическую сеть. После удаления сигнального пептида образуется прогрелин, состоящий из 94 аминокислотных остатков [7]. Затем прогрелин подвергается уникальной модификации – ацилированию по остатку Ser3, к которому под действием фермента грелин-О-ацилтрансферазы от октановой кислоты переносится ацильная группа. Этот фермент находится на мембране клеток, производящих грелин в желудке и поджелудочной железе [8]. Ацилирование идет с участием, главным образом, октановой кислоты (C8:0), реже – декановой (C10:0) или деканоиловой (C10:1). Наличие ацильной группы необходимо для образования грелин-рецепторного комплекса. Другие остатки серина в положении 2, 6, и 18 тоже могут ацилироваться, но образующиеся производные менее активны. Потребление жиров, содержащих триацилглицериды со среднецепочечными жирными кислотами и/или свободные жирные кислоты, повышает ацилирование грелина.

Ацилированный прогрелин транспортируется в комплекс Гольджи, где под действием проконвертазы ⅓ отщепляется грелин (28 аминокислотных остатков). При этом первые 10 аминокислотных остатков грелина гомологичны для млекопитающих. Из оставшегося С-концевого пептида (66 аминокислотных остатков) ограниченным протеолизом вырезается обестатин (23 аминокислотных остатка). Кроме того, не исключен и альтернативный сплайсинг гена грелина с синтезом других грелиноподобных пептидов, например, дез-Gln14-грелина. Более того, возможен синтез и антисмысловых транскриптов, которые могут быть причастны к посттранскрипционной и/или посттрансляционной регуляции гена грелина [9].

В крови грелин представлен такими циркулирующими формами, как неацилированный грелин (UAG), ацилированный грелин (AG) и С-грелин [10]. Концентрация С-грелина снижается на 80% при хирургическом удалении слизистой оболочки желудка. Физиологически наиболее активной формой является AG [11]. Именно эта форма дает основные эндокринные эффекты, такие как стимуляция секреции соматотропного гормона (СТГ) из гипофиза, индукции приема пищи и регулирования энергетического гомеостаза [12].

Реализация основных эффектов грелина осуществляется через рецепторы гормона роста секретагога (GHSR – growth hormone secretagogue receptor), которые являются типичными G-белками и присутствуют в двух формах: GHS -R1α и GHS-R1β. Ген GHS-R человека расположен на 3-й хромосоме (3q26.2) и состоит из 2 экзонов и 1 интрона. GHS-R1α состоит из 366 аминокислотных остатков и содержит 7 трансмембранных доменов, тогда как GHS-R1β представляет собой 289 аминокислотных остатков и имеет только 5 трансмембранных спиральных доменов. Первые 265 аминокислотных остатков обоих рецепторов одинаковы по кодирующей нуклеотидной последовательности, затем нуклеотидная последовательность GHS-R1β становится значительно меньше, чем для GHS-R1α, за счет наличия стоп-кодона [13].

GHS-R1α экспрессируются в основном нейронами в дугообразном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса. Благодаря им грелин стимулирует выработку гипофизом таких либиринов, как СТГ, пролактин, адренокортикотропин, а также кортизол надпочечниками [14, 15]. Кроме того, GHS-R1α обнаружены в других органах и тканях: пищеводе, эндотелии, гладких мышечных волокнах сосудов, кишечнике, почках, печени, костях, эндометрии, плаценте, яичках, миокарде; особенно много их в жировой ткани [16] и на β-клетках [17]. Их стимуляция AG усиливает анаболизм, участвует в регуляции роста и развития, поддержании гомеостаза [18]. Роль грелина в контроле

энергетического баланса и роста реализуется через влияние на функции желудочно-кишечного тракта [19], ингибирование секреции лептина [20], инсулина и панкреатического соматостатина [21]. Грелин является мощным стимулятором желудочной секреции и моторики органов пищеварительной системы, в том числе желчного пузыря, что предохраняет от застоя желчи [22].

UAG, концентрация которого в крови намного больше, чем AG, лишен способности связываться с GHS-R1α. И, как следствие, лишен типичных эндокринных эффектов, индуцированных AG. Тем не менее, для него характерны многие периферические функции AG, вероятно, через общие и пока еще неизвестные рецепторы, способные распознавать как AG, так и UAG [23].

С рецептором GHS-R1β ацилированный и неацилированный грелин не связывается. Между тем эти рецепторы, хотя и отсутствуют в гипоталамо-гипофизарной системе, активно экспрессируются во многих периферических органах и тканях [24]. В настоящее время GHS-R1β рассматривается как модулятор грелинового сигнального пути активации GHS-R1α. Известно, что GHS-R1β способен гетеродимеризовать с GHS-R1α, приводя к снижению активности GHS-R1α. Кроме того, GHS-R1β может образовывать гетеродимеры с рецептором нейротензина-1, нейромедина U. Дезацилгрелин модулирует пролиферацию клеток, апоптоз, клеточный и энергетический метаболизм.

Наличие грелина и его рецепторов в сердечно-сосудистой системе предлолагает его участие в функционировании КМЦ и эндотелиальных клеток (ECs). Грелиновые рецепторы содержатся в гладких мышечных клетках сосудов и миокарде правого предсердия и левого желудочка (ЛЖ) [25]. Замечено также, что аорта и легочная артерия содержат больше грелиновых рецепторов, чем подкожные вены или коронарные артерии. При этом плотность этих рецепторов подвержена изменениям при сосудистых заболеваниях, сопровождающихся утолщением интимы [26]. Недавно открыто свойство грелина тормозить апоптоз КМЦ, обнаружены его кардиопротективное влияние – снижение ишемии миокарда и вазодилатирующий эффект, а также участие в регуляции гемодинамики и артериального давления (АД) [27–29]. Гормон снижает проявления дисфункции эндотелия у больных с метаболическим синдромом путем увеличения биодоступности оксида азота [30].

В связи с широким спектром биологических эффектов грелина его открытие дало множество новых перспектив для дальнейших исследований в области нейроэндокринологии, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний с целью возможного клинического применения указанного гормона. В настоящем обзоре приведен анализ основных сердечно-сосудистых эффектов грелина.

Вазодилатационные эффекты грелина и его влияние на функциональную активность эндотелия

Клинические и экспериментальные исследования показали, что стимуляция грелином рецепторов GHS-R1α сопровождается вазодилатацией [31–33]. K.E. Wiley и A.P. Davenport продемонстрировали, что грелин оказывает антагонистическое действие по отношению к сосудосуживающему действию эндотелина-1 в изолированной артерии молочной железы человека [34]. N. Nagaya и соавт. продемонстрировали, что однократное введение AG сопровождалось существенным снижением АД у здоровых добровольцев [35]. Менее выраженное, но статистически значимое снижение систолического АД наблюдалось также у гипофизэктомированных крыс, получавших AG в течение 2 нед [36]. Возможно, снижение АД обусловлено прямым действием грелина на эндотелий или гладкомышечные элементы сосудистой стенки [37].

Молекулярный механизм действия грелина на сосуды заключается в стимуляции выработки NO с использованием сигнального пути, опосредуемого GHS-R1α, фосфоинозитид-3-киназой (PI3K), альфа серин/треонин-протеинкиназой 1 (AKT-1) и эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS) [38]. Добавление грелина к культуре бычьих эндотелиальных клеток аорты (BAE-1) вызывало повышение продукции NO, что подтверждено данными NO-флуориметрической конфокальной микроскопии. Полученный эффект обусловлен блокированием грелином ингибитора PI3K [39]. Сходные результаты обнаружены M. Iantorno и соавт. [40] в ECs аорты человека. Способность грелина активировать NO-синтазу в ECs подтверждена Z. Xu и соавт. [41] как в культуре ECs, так и в интактных сосудах. Грелин индуцировал фосфорилирование eNOS и усиление продукции NO в пупочной вене человека и бычьих ECs аорты [42]. Фосфорилирование eNOS наблюдалось также в аорте мышей, которым проводилась перфузия грелина *ex vivo* [43]. Кроме того, грелин повышает уровень фосфорилирования Akt (Ser473) и eNOS (Akt фосфорилирования сайта Ser1179). Стимулирующее действие грелина может быть блокировано путем предварительной обработки клеток L-нитроаргининметиловым эфиром (L-NAME) или селективным антагонистом рецептора грелина GHSR-1α ([D-Lys-3]-GHRP-6), а также knock-down GHSR-1α [44].

Тем не менее прямое сосудорасширяющее действие грелина и GHS-R1α оспаривается в других исследованиях. E. Grossini и соавт. продемонстрировали, что внутрикоронарная инфузия AG уменьшала интенсивность коронарного кровотока, не влияя при этом на другие гемодинамические параметры и уровни СТГ в плазме у свиней. Индуцированная грелином вазоконстрикция, как пред-

полагают авторы, не зависит от работы мускариновых и α-адренергических рецепторов и обусловлена ингибированием β_2-адренергических рецепторов и высвобождением NO [45]. Выявленные противоречия, по-видимому, обусловлены различиями в режимах назначения и дозировках AG, или могут быть связаны с физиологическими особенностями экспериментальных животных.

Влияние грелина на активность вегетативной нервной системы

Одним из патогенетических факторов развития сердечно-сосудистой патологии является гипертензия. Показано, что грелин участвует в регуляции АД. Помимо непосредственного воздействия AG на сосудистую стенку, есть данные о возможных его центральных эффектах. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, показывающими, что грелин значительно уменьшает уровень норадреналина в плазме крови [46]. В вегетативных преганглионарных нейронах интрамедиолатеральных клеток спинного мозга на всех уровнях от TIII до SII с помощью полимеразной цепной реакции и гибридизации *in situ* обнаружена экспрессия гена рецептора грелина [47]. У крыс односторонние микроинъекции AG в солитарное ядро вызывают снижение активности симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) и, как следствие, понижение АД [48]. Сходные результаты получены у кроликов [49]. В то же время внутривенное введение агонистов рецепторов грелина (непептидных агонистов рецепторов грелина GSK894490 и CP464709 и двух пептидных рецепторных агонистов AG и UAG) вызывает двухфазные изменения АД: кратковременное падение с последующим повышением, а их прямое введение в спинномозговую жидкость вызывало только увеличение АД [50]. Максимальный эффект был получен, когда агонист вводился на уровне TIX–TXII.

Сердечно-сосудистые эффекты эндогенного AG недавно продемонстрированы у крыс, получавших его с антагонистом рецептора [D-Lys-3]-GHRP-6. Средние АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) повышались в зависимости от дозы введенного AG после применения [D-Lys-3]-GHRP-6 [51]. Симпатическая блокада как α-адренорецепторов, так и β_1-адренорецепторов предотвращала эти изменения гемодинамики. Возможно, увеличение АД и ЧСС индуцировано введением антагониста грелина, по крайней мере, частично, в связи с активацией С-ВНС.

Противоречивые результаты, полученные в исследованиях по вазомоторному эффекту грелина, обусловлены различной локализацией стимулируемых рецепторов. Так, инфузия AG в ядро солитарного тракта уменьшает среднее АД и активность С-ВНС, в то время как стимуляция рецепторов, содержащихся на преганглионарных симпатических нейронах, повышает тонус сосудистой стенки и АД.

Кардиопротективный эффект грелина при ишемии и реперфузии

Эксперименты, проведенные на разных моделях *in vivo* и *in vitro* в нескольких научных группах, показали, что воздействие на GHSR-1α может защитить КМЦ от дисфункции, индуцированной ишемией и реперфузией (I/R). G. Rossoni и соавт. впервые показали, что длительное лечение AG у крыс с гипофизарным нанизмом может улучшать показатели восстановления конечного диастолического давления ЛЖ (КДД ЛЖ) и сократимость изолированного *ex vivo* миокарда, проходящих I/R, по сравнению с контрольными сердцами от крыс с дефицитом СТГ [52]. Защитные эффекты AG подтверждены в последующих исследованиях, выполненных на *ex vivo* перфузируемых сердцах гипофизэктомированных крыс [53]. Следует отметить, что в этих исследованиях, выполненных на двух разных моделях СТГ-дефицитных крыс, кардиопротекторные эффекты AG были независимы от повышенной секреции гормона роста, отражая прямое действие на рецепторы миокарда.

Ряд лабораторных исследований посвящен изучению механизмов защитных эффектов GHS на фоне I/R. Прежде всего, были проведены эксперименты для проверки гипотезы о том, может ли неотложное стимулирование GHSR-1a оказывать протективный эффект. С этой целью возможный защитный эффект грелина и синтетический стимулятор секреции AG и MK-0677 оценивали на изолированных перфузируемых сердцах крыс, подвергнутых I/R. В то время как введение AG значительно сократило размер инфаркта, MK-0677 и UAG были неэффективны [54]. Ингибитор протеинкиназы С (ПКС) хелеритрина снижал протективные эффекты AG.

Дальнейшие доказательства протективного действия грелина против кардиальной I/R были предоставлены в исследованиях L. Chang и соавт., которые показали, что введение грелина при реперфузии приводило к улучшению коронарного кровотока, снижению ЧСС, систолического давления в ЛЖ и КДД ЛЖ; повышению скорости сокращения и расслабления ЛЖ, и сокращению высвобождения лактатдегидрогеназы и миоглобина из миокарда, что указывает на защиту КМЦ от травмы [55]. Следует отметить, что рецепторсвязывающий анализ показал, что максимальная связывающая способность грелина в сарколемме мембран была значительно увеличена после ишемии и еще более возросла после реперфузии. Обобщенные данные показывают, что AG дает специфические кардиопротективные эффекты на фоне ишемии, которые не зависят от секреции СТГ и, вероятно, связаны с усилением активности GHSR-1 α КМЦ на фоне I/R.

Кардиопротективные эффекты экзогенного введения грелина также продемонстрированы в моделях с инфарктом миокарда (ИМ). У крыс введение грелина в дозе

100 мкг/кг в течение 2 нед снижало выраженность гипертрофии ЛЖ, КДД ЛЖ и повышало сократительную способность миокарда после перенесенного ИМ [56]. В КМЦ, не подвергавшихся ишемии, отмечалось снижение фракции морфометрического коллагена и уровней мРНК коллагенов I и III типов. Кроме того, введение грелина снижало инфарктиндуцированную тахикардию и предотвращало развитие нарушений ритма [57]. Грелин снижает в плазме крови концентрацию норадреналина, выработка которого усиливается в остром периоде ИМ и в конечном итоге усугубляет хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Подобный защитный эффект D. O. Schwenke и соавт. наблюдали при введении грелина на ранней стадии ИМ (1 мин и 2 ч после инфаркта) [58]. Ранее нами был обнаружен дефицит грелина у пациентов с ИМ на 1-е и 12-е сутки заболевания. Следует отметить, что дефицит грелина у пациентов с ИМ был тесно ассоциирован с таким патофизиологическим феноменом, как инсулинорезистентность, широко распространенным при данной патологии [31]. Кроме того, длительная терапия аторвастатином в дозе 20 мг у данной категории больных сопровождалась возрастанием концентрации грелина в 2,32 раза относительно исходной, хотя и не достигала значений контроля в среднем на 30% [59]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, насколько благоприятно раннее действие грелина и имеются ли долгосрочные эффекты улучшения функции сердца. Такие данные будут свидетельствовать о потенциальной пользе этого пептида в качестве нового кардиопротекторного гормона в ранние сроки после ИМ.

Ряд исследований продемонстрировали антиапоптотические эффекты грелина [60, 61]. P. V. Lear и соавт. показали, что грелин защищает КМЦ клеточной линии HL-1 взрослых мышей от апоптоза, индуцированного цитозинарабинозидом (AraC). Кроме того, недавно показано, что аналогично H9c2 клеткам, в HL-1 КМЦ и начальных культурах КМЦ мыши и крысы, не только AG, но и UAG дают антиапоптотические эффекты [62]. Проведенные *in vitro* эксперименты показали, что и AG, и UAG ингибируют апоптоз как взрослых, так и эмбриональных КМЦ крысы.

Защитный эффект AG и UAG зависит от активации внеклеточной регулируемой киназы (ERK) 1/2 и PI3K/AKT. Необходимо отметить, что и AG, и UAG обладают общим высоким сродством связывания на H9c2 КМЦ, которые не экспрессируют GHSR-1α; это свидетельствует о наличии новых, которые еще предстоит определить, рецепторов КМЦ, отличных от GHSR-1a [63]. В этом же исследовании показано, что AG и UAG дают противоположные метаболические эффекты. Действительно, AG ингибирует инсулининдуцированное поглощение глюкозы и не влияет на поглощение жирных кислот, в то время как UAG отменяет ингибиторный эффект AG на усвоение глюкозы и увеличивает поглощение жирных кислот и транслокацию транспортера-4 глюкозы к клеточной мембране.

Дисфункция эндоплазматической сети и как следствие перегрузка Ca^{2+} являются одними из ключевых внутриклеточных механизмов, участвующих в травме сердца при реперфузии. Возможность того, что грелин может уменьшить напряжение эндоплазматической сети, недавно исследована на изолированном сердце крысы, подвергнутом I/R. Предварительное введение грелина *in vivo* значительно уменьшало нарушения функции сердца, ослабляло повреждения миокарда и апоптоз и снижало экспрессию маркеров стресса эндоплазматической сети. Кроме того, грелин непосредственно ингибировал реакцию на стресс миокардиальной эндоплазматической сети, индуцированную *in vitro* туникамицином или дитиотреитолом в миокарде крыс. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что грелин может защитить сердце от травмы I/R, по крайней мере, частично, через ингибирование стресса миокардиальной эндоплазматической сети [64].

Количество клинических испытаний с GHSs и грелином в условиях нарушенной функции сердца до сих пор очень ограничено. Неотложное применение гексарелина увеличивает фракцию выброса (ФВ) ЛЖ у больных с ишемической, но не дилатационной кардиомиопатией. Кроме того, у пациентов под наркозом, перенесших шунтирование, при краткосрочных инфузиях гексарелина наблюдалось повышение ФВ ЛЖ и сердечного выброса без изменений в периферическом сопротивлении.

Исходя из перечисленных результатов, можно предположить, что это связано с несколькими факторами, такими как прямое защитное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие.

Грелин и сердечная недостаточность

Недавно была исследована экспрессия грелина и GHS-R1α в различных участках миокарда у больных с ХСН по сравнению с лицами со здоровым сердцем. Целью исследования было определение механизма регуляции грелином функций сердца и его потенциала в качестве мишени для диагностики и/или лечения ХСН. Экспрессия грелина была снижена в предсердиях и желудочках сердца у больных с ХСН, в то время как экспрессия GHS-R1α была увеличена [65]. Эти результаты свидетельствуют о возможной связи между миокардиальной экспрессией грелина и GHSR-1α и функцией миокарда. Снижение уровня грелина в миокарде при ХСН может отражать дезадаптивные процессы, в то время как увеличение GHS-R1α может представлять компенсаторный механизм.

Показано, что повышенные уровни эндогенного грелина при прогрессировании доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии и ХСН могут обладать компенсатор-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(3).

ными и защитными механизмами. Эти защитные механизмы были исследованы *in vitro* на первичной культуре КМЦ с доксорубицином в присутствии грелина или антагониста α-фактора некроза опухоли (TNF-α). Введение грелина не только снижало интенсивность апоптоза и концентрацию маркеров окислительного стресса, но и увеличивало антиоксидантную активность ферментов, сохраняло мембранный потенциал митохондрий и энергетический обмен [66]. Положительное влияние грелина также продемонстрировано на примере крыс, у которых подавление апоптоза КМЦ сопровождается улучшением функции ЛЖ и ремоделированием сердца при ХСН. Кроме того, грелин увеличивает экспрессию гена митохондриальных антиапоптозсвязанных белков, снижает высвобождение цитоплазматического цитохрома С (Cyt C) и усиливает активацию NF-κB. Также было выявлено, что грелин помимо улучшения работы сердца у крыс с ХСН снижает концентрацию воспалительных факторов, таких как TNF-α и NF-κB [67]. Поскольку все эти эффекты были отменены антагонистом TNF-α, авторы предположили, что антиоксидантные и антиапоптотические эффекты грелина обусловлены его способностью активировать пути TNF-α/NF-κB. Провоспалительные и проапоптотические цитокины, такие как TNF-α, у больных с застойной ХСН усиливают свою активность и вовлечены в патофизиологию этого заболевания. Было показано, что грелин ингибирует индуцированный TNF-α выброс цитокинов и активацию NF-κB в ECs человека [68, 69].

В последнее время ряд клинических испытаний продемонстрировали положительный эффект от краткосрочного применения грелина у больных с ХСН. У 12 пациентов с ХСН в ходе плацебо-контролируемого исследования внутривенное введение грелина значительно увеличило сердечный выброс и ударный объем, а также снижало периферическое сосудистое сопротивление в течение 60 мин [70].

Терминальная стадия ХСН иногда ассоциируется с кахексией, которая является тяжелым катаболическим состоянием, характеризующимся резким снижением массы тела, мышечной массы и неблагоприятным прогнозом. Таким образом, можно предположить, что грелин и GHS-R1α способны оказывать благотворное влияние на эту группу пациентов. В настоящее время не существует долгосрочных клинических испытаний для обоснования этой гипотезы, хотя предварительные данные свидетельствуют, что введение грелина увеличивает силу мышц и мышечную массу тела у больных с ХСН [68]. Пока опубликовано только одно исследование с большей продолжительностью лечения больных с застойной ХСН. В этом открытом исследовании 10 пациентов с ХСН различной этиологии лечили в течение 3 нед внутривенным введением грелина. Он значительно увеличил ФВ ЛЖ, массу ЛЖ и снизил систолический объем ЛЖ. Кроме того, грелин увеличил максимальную рабочую нагрузку и пик потребления кислорода во время упражнений; кроме того, сообщено о снижении в плазме уровня норадреналина. Клинически значимые побочные эффекты не наблюдались [71].

Заключение

Таким образом, введение грелина благотворно влияет на ФВ ЛЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и фатальные аритмии. Эффект грелина реализуется с помощью различных механизмов, включая прямое действие на эндотелиальные клетки, кардиомиоциты и активность вегетативной нервной системы. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина как нового терапевтического средства для коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Однако грелин является нестабильным природным пептидом, который легко трансформируется и деградирует, в связи с чем его клиническое применение требует тщательной проверки. Кроме того, грелин может воздействовать на GHS-R1α в центральной нервной системе, стимулируя голод, провоцируя развитие ожирения, а также воздействовать на рецепторы в поджелудочной железе, ингибируя глюкозозависимую секрецию инсулина. Длительное применение грелина может способствовать увеличению массы тела и ухудшению толерантности к глюкозе. Необходимы дальнейшие исследования, разъясняющие клиническую эффективность и безопасность, а также вклад каждого механизма в кардиопротекторное воздействие грелина.

Источник финансирования.
Работа поддержана грантом РНФ № 17-75-20026.

Конфликт интересов.
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the author:
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
Laboratory of Homeostasis Research of the Department of Cardiovascular Disease Diagnostics
Gruzdeva Olga V. – MD, PhD.
E-mail: o_gruzdeva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402(6762):656–660. DOI: 10.1038/45230
2. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clinical chemistry 2004;50(9):1511–1525. DOI: 10.1373/clinchem.2004.032482
3. Tereshchenko I.V., Kashyuev P.E. Ghrelin and its role in health and disease. Therapeutic archive 2013;4:98–101. Russian (Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Грелин и его роль в норме и патологии. Терапевтический архив 2013;4:98–101).
4. Sato T., Nakamura Y., Shiimura Y. et al. Structure, regulation and function of ghrelin. J Biochemistry 2011;51(2):119–128. DOI: 10.1093/jb/mvr134
5. Nelson A.D., Camilleri M., Acosta A. et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. Neurogastroenterology & Motility 2016;28(11):1705–1713. DOI: 10.1111/nmo.12870
6. Wajnrajch M.P., Ten I.S., Gertner J.M. et al. Genomic organization of the human ghrelin gene. International J Disability and Human Development 2000;1(4):231–234. DOI: 10.1515/ijdhd.2000.1.4.231
7. Cabra A., Soto E.J., Epelbaum J., Perelló M. Is ghrelin synthesized in the central nervous system? Int J Mol Sci 2017; 8:638–656. DOI: 10.3390/ijms18030638
8. Harris J.L., Ortiz M.S., Overmyer M.D., Stokes M.J. U.S. Patent No. 8,585,628. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office; 2013.
9. Sessenwein J.L., Lomax A.E. Ghrelin receptors as targets for novel motility drugs. Neurogastroenterology & Motility 2015;27(5):589–593. DOI: 10.1111/nmo.12562
10. Cervone D.T., Dyck D.J. Ghrelin and the regulation of peripheral tissue metabolism. The FASEB J 2017;31(1):1084.1–1084.1.
11. Kirienkova E.V., Litvinova L.S., Seledtsov V.I. et al. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. Obesity and metabolism 2012;1:3–8. Russian (Кириенкова Е.В., Литвинова Л.С., Селедцов В.И. и др. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. Ожирение и метаболизм 2012;1:3–8.)
12. Arvat E., Maccario, M., Di Vito L. et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. J Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86(3):1169–1174. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7314
13. McKee K.K., Palyha O.C., Feighner S.D. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. Molecular Endocrinology 1997;11(4):415–423. doi.org/10.1210/mend.11.4.9908
14. Takaya K., Ariyasu H., Kanamoto N. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. J Clinical Endocrinology & Metabolism 2000;85(12):4908–4911. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7167
15. Volkov V.P. New pancreatic hormones: ghrelin. Universum: medicine and pharmacology 2014;12:13. Russian (Волков В. П. Новые панкреатические гормоны: грелин. Universum: медицина и фармакология 2014;12:13).
16. Kojima M., Hosoda H., Matsuo H. et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. Trends in Endocrinology & Metabolism 2001;12(3):118–122. DOI: 10.1016/s1043-2760(00)00362-3
17. Wu J.T., & Kral J.G. Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. Ann Surg 2004;239:464–474. DOI: 10.1097/01.sla.0000118561.54919.61
18. Sanger G.J., Furness J.B. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2015;13(1):38–48. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.163
19. Bugescu R., Brown J. A., Mayer T. et al. Loss of Leprb Expression in Lateral Hypothalamic Neurotensin Neurons Disrupts Adaptive Behavioral Responses to Leptin and Ghrelin. Hormone and Nutrient Regulation of Body Weight: Basic Mechanisms. Endocrine Society 2014;35(3).
20. Cabrera O., Berman D.M., Kenyon N.S. et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006;103(7):2334–2339. DOI: 10.1073/pnas.0510790103
21. Cao Y., Tang J., Yang T. et al. Cardioprotective effect of ghrelin in cardiopulmonary bypass involves a reduction in inflammatory response. PLoS One 2013;8(1)e55021. DOI: 10.1371/journal.pone.0055021
22. Kirienkova E.V., Litvinova L.S., Seledtsov V.I. et al. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. Obesity and metabolism 2012;9(1):3–8. DOI: 10.14341/2071-8713-5048
23. Verin V.K., Ivanov V.V. Hormones and their effects: handbook. SPb.: Folio 2011; 136. Russian (Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: справочник. СПб.: Фолиант 2011; 136 с.)
24. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L. Ghrelin. Molecular metabolism 2015;4(6):437–460.
25. Alexander S.P.H., Benson H.E., Faccenda E. et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: G protein-coupled receptors. British J Pharmacology 2013;170(8):1676–1705. DOI: 10.1111/bph.12449
26. Lilleness B.M., Frishman W.H. Ghrelin and the Cardiovascular System. Cardiology in Review 2016;24(6):288–297. DOI: 10.1097/crd.0000000000000113
27. Khatib M., Simkhada P., Gode D. et al. Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: from gut to heart. Heart Views 2014;15(3):74. DOI: 10.4103/1995-705x.144792
28. Khatib M.N., Shankar A., Kirubakaran R. et al. Effect of ghrelin on mortality and cardiovascular outcomes in experimental rat and mice models of heart failure: a systematic review and meta-analysis. PloS One 2015;10(5):e0126697. DOI: 10.1371/journal.pone.0126697
29. Yang P. Commentary on the effects of ghrelin on the body weight, body composition, and cardiovascular function in experimental rat models of heart failure: A systematic review. Annals of Tropical Medicine and Public Health 2015;8(4):81.
30. Mao Y., Tokudome T., Kishimoto I. Ghrelin and Blood Pressure Regulation. Current hypertension reports 2016;18(2):1–6. DOI: 10.1007/s11906-015-0622-5
31. Gruzdeva O., Uchasova E., Belik E. et al. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance. BMC cardiovascular disorders 2014;14(1):7. DOI: 10.1186/1471-2261-14-7
32. Virdis A., Lerman L., Regoli F. et al. Human ghrelin: a gastric hormone with cardiovascular properties. Current Pharmaceutical Design 2016;22(1):52–58. DOI: 10.2174/1381612822666151119144458
33. Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. Physiological reviews 2017;97(1):411–463. DOI: 10.1152/physrev.00031.2014
34. Wiley K.E., Davenport A.P. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. Br J Pharmacol 2002;136(8):1146–1152. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704815
35. Nagaya N., Miyatake K., Uematsu M. et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5854–5859. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8115
36. Granata R., Isgaard J., Alloatti G. et al. Cardiovascular actions of the ghrelingene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone. Experimental Biology and Medicine 2011;236(5):505–514. DOI: 10.1258/ebm.2011.010365
37. Virdis A., Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: old and new conspirators. Journal of cardiovascular pharmacology 2016;67(6):451–457. DOI: 10.1097/fjc.0000000000000362
38. Mattu H.S., Randeva H.S Role of adipokines in cardiovascular disease. Journal of endocrinology 2013;216(1):T17–T36. DOI: 10.1530/joe-12-0232

39. Pemberton C.J., Tokola H., Bagi Z. et al. Ghrelin induces vasoconstriction in the rat coronary vasculature without altering cardiac peptide secretion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287(4):H1522–H1529. DOI: 10.1152/ajpheart.00193.2004
40. Iantorno M., Chen H., Kim J. et al. Ghrelin has novel vascular actions that mimic PI 3-kinase-dependent actions of insulin to stimulate production of NO from endothelial cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292(3):E756–E764. DOI: 10.1152/ajpendo.00570.2006
41. Xu Z., Lin S., Wu W. et al. Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF-alpha/NF-kappaB pathways and mitochondrial protective mechanisms. Toxicology 2008;247(2–3):133–138. DOI: 10.1016/j.tox.2008.02.018
42. Castaneda T.R., Tong J., Datta R. et al. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. Frontiers in neuroendocrinology 2010;31(1):44-60. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.10.008
43. Tesauro 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. DOI: 10.1161/hypertensionaha.109.137729
44. Chen X., Chen Q., Wang L. et al. Ghrelin induces cell migration through GHSR1a-mediated PI3K/Akt/eNOS/NO signaling pathway in endothelial progenitor cells. Metabolism 2013;62(5):743–752. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.014
45. Grossini E., Molinari C., Mary D.A. et al. Intracoronary ghrelin infusion decreases coronary blood flow in anesthetized pigs. Endocrinology 2007;148:806–812.
46. Mani B.K., Osborne-Lawrence S., Mequinion M. et al. The role of ghrelin-responsive mediobasal hypothalamic neurons in mediating feeding responses to fasting. Molecular Metabolism 2017;6(8):882–896. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.06.011
47. Vlasova M.A., Järvinen K., Herzig K.-H. Cardiovascular effects of ghrelin antagonist in conscious rats. Regul Pept 2009;156(1–3):72–76. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.04.016
48. Lin Y., Matsumura K., Fukuhara M. et al. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. Hypertension 2004;43(5):977–982. DOI: 10.1161/01.hyp.0000122803.91559.55
49. Matsumura K., Tsuchihashi T., Fujii K. et al. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. Hypertension 2002;40(5):694–699. DOI: 10.1161/01.hyp.0000035395.51441.10
50. Wilson D.T., Borow K., Kloner R.A. et al. Methods for the prevention or treatment of no-reflow following ischemia/reperfusion injury. Patent No. 9,345,738. 24 May 2016.
51. Locatelli V., Rossoni G., Schweiger F. et al. Growth hormone-independent cardioprotective effects of hexarelin in the rat. Endocrinology 1999;140(9):4024–4031. DOI: 10.1210/endo.140.9.6948
52. Rossoni G., Locatelli V., de Gennaro Colonna V et al. Hexarelin, a growth hormone secretagogue, protects the isolated rat heart from ventricular dysfunction produced by exposure to calcium-free medium. Pharmacological research 2000;42(2):129–136. DOI: 10.1006/phrs.2000.0665
53. Frascarelli S., Ghelardoni S., Ronca-Testoni S. et al. Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart. Basic Res Cardiol 2003;98:401–405. DOI: 10.1007/s00395-003-0434-7
54. Mrak E., Casati L., Pagani F. et al. Ghrelin increases beta-catenin level through protein kinase A activation and regulates OPG expression in rat primary osteoblasts. International journal of endocrinology 2015. DOI: 10.1155/2015/547473
55. Chang L., Ren Y., Liu X. et al. Protective Effects of Ghrelin on Ischemia/Reperfusion Injury in the Isolated Rat Heart. Journal of Cardiovascular Pharmacology 2004;43(2):165–170. DOI: 10.1097/00005344-200402000-00001
56. Soeki T., Kishimoto I., Schwenke D.O. et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;294(1):H426–H432. DOI: 10.1152/ajpheart.00643.2007
57. Virdis A., O. Lerman L., Regoli F. et al. Human ghrelin: A gastric hormone with cardiovascular properties. Current pharmaceutical design 2016;22(1):52–58. DOI: 10.2174/1381612822666151119144458
58. Schwenke D.O., Tokudome T., Kishimoto I. et al. Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality. Endocrinology 2008;149(10):5172–5176. DOI: 10.1210/en.2008-0472
59. Barbarash O.L., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E. et al. Features of action of statins at treatment research institute patients with myocardial infarction. Doctor Ru 2014;4:18–24 Russian (Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Особенности действия статинов при лечении пациентов с инфарктом миокарда. Доктор Ру 2014;4:18–24.)
60. Baldanzi G., Filigheddu N., Cutrupi S. et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/ AKT. J Cell Biol 2002;159:1029–1037. DOI: 10.1083/jcb.200207165
61. Cheyuo C., Wu R., Zhou M. et al. Ghrelin suppresses inflammation and neuronal nitric oxide synthase in focal cerebral ischemia via the vagus nerve. Shock 2010;35:258–265. DOI: 10.1097/shk.0b013e3181f48a37
62. Lear P.V., Iglesias M.J., Feijóo-Bandín S. et al. Des-acyl ghrelin has specific binding sites and different metabolic effects from ghrelin in cardiomyocytes. Endocrinology 2009;151(7):3286–3298. DOI: 10.1210/en.2009-1205
63. Xu X.B., Pang J.J., Cao J.M. et al. GH-releasing peptides improve cardiac dysfunction and cachexia and suppress stress-related hormones and cardiomyocyte apoptosis in rats with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289(4):H1643–H1651. DOI: 10.1152/ajpheart.01042.2004
64. Li W.G., Gavrila D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. Circulation 2004;109:2221–2226. DOI: 10.1161/01.CIR.0000127956.43874.F2
65. Zhang G.-G., Teng X., Liu Y. et al. Inhibition of endoplasm reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart. Peptides 2009;30(6):1109–1116. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.024
66. Huang C.-X., Yuan M.-J., Huang H. et al. Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect. Peptides 2009;30:2286–2291. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.09.004
67. Ferens D.M., Yin L., Bron R. et al. Functional and in situ hybridization evidence that preganglionic sympathetic vasoconstrictor neurons express ghrelin receptors. Neuroscience 2010;166:671–679. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.001
68. Soeki T., Kishimoto I., Schwenke D.O. et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;294:H426–H432. DOI: 10.1152/ajpheart.00643.2007
69. Sun M., Dawood F., Wen W.H. et al. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction. Circulation 2004;110:3221–3228.
70. Kleinz M.J., Maguire J.J., Skepper J.N., Davenport A.P. 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. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.09.001
71. 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. DOI: 10.1161/01.cir.0000149746.62908.bb

Поступила 24.01.18 (Received 24.01.18)