

УДК 612.018.2

## ГРЕЛИН: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ

Никонова Л.В., Давидчик Э.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В статье описан механизм действия гормона голода - грелина. Отражены аспекты воздействия грелина на углеводный обмен, систему пищеварения, миокард, иммунную систему, а также участие гормона в поддержании беременности.*

**Ключевые слова:** грелин, углеводный обмен, ожирение, инсулинорезистентность, иммунная система.

В последнее время имеется тенденция роста патологии эндокринной системы, что связано с неблагоприятной экологической обстановкой, большим количеством поводов для стрессовых ситуаций, воспалительными, инфекционными процессами, приводящими к снижению иммунологической защиты организма.

В настоящее время отчетливо прослеживается взаимосвязь эндокринологии с гинекологией, кардиологией, неврологией и другими разделами медицины. Причиной является то, что в патогенезе многих заболеваний немаловажная роль отводится гормональному дисбалансу. В нормальном состоянии существует гомеостаз между активностью эндокринных желез, состоянием нервной системы и ответом тканей-мишеней. Любое нарушение в каждом из этих звеньев быстро приводит к отклонениям от нормы. Избыточная или недостаточная продукция гормонов служит причиной различных заболеваний, сопровождающихся глубокими химическими изменениями в организме.

В настоящее время в литературе появляется всё больше данных о гормоне голода грелине.

История открытия грелина началась в 1999 году. Доктор М. Кожима и соавт. из Национального центра сердечно-сосудистых исследований в Осаке (Япония) изучали рецептор к соматотропин-рилизинг фактору (growth hormone secretagogue receptor, GHS-r) и его влияние на гормон роста. В процессе этих исследований ученые обнаружили новый пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, способный взаимодействовать с GHS-r, тем самым повышая секрецию соматотропина. Этот гормон был назван грелин (от ghre - расти). Оказалось, что грелин синтезируется не только эндокринными клетками желудка, но и клетками гипоталамуса и почек. Гормон грелина продуцируется в основном P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Грелин существует в гормонально неактивной (чистый пептид) и активной (октаоил-грелин) форме. Ученые предполагают, что на аппетит и объём съеданной пищи влияют обе формы грелина, но это предположение требует дальнейших подтверждений [12].

Для участия в физиологических процессах необходимо взаимодействие грелина с рецепторами органов-мишеней. Рецепторы грелина были обнаружены значительно раньше, чем сам гормон. В медицине эти рецепторы имеют ещё одно название - секреторные рецепторы гормона роста. Известно, что они расположены в головном мозге, гипоталамусе, гипофизе, эндотелии сосудов гладкой мускулатуры, в желудке, кишечнике, почках, костях, плаценте, тестикулах, кардиоваскулярных тканях. Также их очень много в пищевом тракте, в поджелудочной железе, в жировой ткани. Рецепторы грелина экспрессируются нейронами в дугообразном и вентромедиальном ядре гипоталамуса [10]. Грелин связывается со специфическим рецептором клеточных мембран, относящимся

к трансмембранным С-протеинсвязанным рецепторам. Связываясь с рецепторами, грелин ведет к активации протеинкиназы С с последующим высвобождением кальция из внутриклеточного депо и способствует торможению калиевых каналов. Обычно активация грелина происходит за счет действия фермента грелин-О-ацилтрансферазы (ghrelin O-acyltransferase (GOAT)), который способствует присоединению восьмиуглеродной карбоновой кислоты к одному из сериновых фрагментов гормона и образованию его ацилированной формы. Без фермента GOAT грелин не может вызывать чувство голода [8,5].

Биологическая роль грелина в полном объёме до настоящего времени не изучена, но известно, что он активно влияет на функцию системы пищеварения, стимулирует секрецию гормона роста, тем самым улучшает процессы регенерации, улучшает деятельность миокарда и обладает целым рядом эндокринных функций.

Исследования последних лет продемонстрировали значение грелина в регуляции энергетического баланса и веса организма, регуляции углеводного обмена. Полагают, что он является одним из факторов, определяющих пищевое поведение. Грелин регулирует энергетический баланс в основном через гипоталамус при участии нейропептида У и эндоканнабиноид - системы (ЭКС). ЭКС является ведущей оксигенной системой организма, которая имеет непосредственное отношение к регуляции приёма пищи и энергетического баланса. Рецепторы ЭКС локализованы преимущественно в гипоталамусе. Повышение тонуса ЭКС при голоде ассоциируется с увеличением концентрации грелина в крови. Блокада ЭКС уменьшает эффекты агонистов грелина. Было выявлено, что подкожная или внутричерепная аппликация грелина у крыс приводила к увеличению количества принимаемой пищи и повышению веса. Физиологическое значение имеет и способность грелина ускорять желудочную эвакуацию. Уровни циркулирующего грелина имеют обратную связь с положительным энергетическим балансом, показателем массы тела, содержанием жировой ткани в организме, размером адипоцитов и уровнем лептина. В ходе исследований выявлено, что у пациентов, страдающих анорексией, уровень грелина высокий в отличие от пациентов с ожирением, у которых содержание этого гормона значительно ниже. Основным фактором, стимулирующим секрецию данного гормона, является дефицит энергетических субстанций [1,2]. Между индексом массы тела (ИМТ) и уровнем грелина в крови имеется строгая обратная коррелятивная связь. Снижение веса тела при похудении сопровождается ростом секреции грелина, последующее повышение веса - снижением уровня гормона в крови. В этой связи дискутируется возможность применения грелина с целью лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД). Уровень грелина повышается перед приёмом

пищи и снижается на 1-2 часа после еды, что сопровождается чувством сытости. По-видимому, стимуляция секреции грелина вызвана центральными влияниями, а его торможение - постпрандиальными воздействиями из желудка [3,4].

Примечательно и то, что у людей с ожирением, в отличие от лиц с нормальным весом, уровень грелина после еды не снижается. Возможно, в этом заключается причина того, что у больных с ожирением не возникает постпрандиального чувства сытости и они соответственно употребляют повышенное количество пищи. Предполагается, что колебания в уровнях циркулирующего грелина отражают физиологическую адаптацию к изменению в энергетическом балансе. Исследования 2002 года, опубликованные в журнале "New England Journal of Medicine", показывают, что полный желудок угнетает грелин; пища, насыщенная пищевыми волокнами (фрукты, овощи), может уменьшать уровень грелина после ее принятия [6,7].

Весьма перспективны данные о влиянии грелина на регуляцию углеводного обмена.

Внутривенное введение грелина вызывает повышение содержания в крови глюкозы и инсулина, и в то же время уменьшает индуцированную глюкозой секрецию инсулина. Содержание грелина в крови обратно коррелирует с уровнем инсулинемии. При введении инсулина в условиях гликемии концентрация грелина в крови снижается. Совокупность этих данных указывает на реципрокную связь этих двух гормонов [9]. Грелин повышает секрецию инсулина как за счёт непосредственного действия на инсулинпродуцирующие клетки, так и путём стимуляции вагусных холинергических путей. Надо полагать, что один из путей грелина стимулировать накопление энергетических субстанций определяется его действием на секрецию инсулина. Кроме того, доказано, что при оральном введении глюкозы секреция грелина снижается, а образование глюкагоноподобного пептида -1 (ГПП-1) повышается. ГПП-1 – это гормон, продуцирующийся в L – клетках дистального отдела кишечника и стимулирующий глюкозозависимо секрецию инсулина. Известно, что эти гормоны по-разному влияют и на аппетит. Грелин его повышает, а ГПП-1 угнетает. С другой стороны, приём пищи приводит к снижению секреции гормона грелина и увеличению образования ГПП-1. Следовательно, эти два желудочно-кишечных гормона оказывают противоположные воздействия на регуляцию аппетита и потребление пищи. Причём ГПП-1, также как и грелин, реализует аппетитрегулирующее действие через гипоталамус. Учитывая, что грелин стимулирует секрецию антагонистов инсулина – гормона роста, АКТГ, глюкокортикоидов - нельзя исключить его роль в патогенезе сахарного диабета.

Установлено и влияние фактора возраста на секрецию грелина: у людей молодого возраста уровень его в крови достоверно выше, чем у пожилых [11]. Учитывая, что грелин стимулирует секрецию соматотропина, можно предположить его участие в регуляции роста и развитии организма.

Исследование, проведённое на мышцах, которых в лабораторных условиях подвергали стрессу, показало, что грелин способен помочь организму противостоять депрессивным состояниям, стрессу.

Обнаружение рецепторов грелина на нейтрофилах, лимфоцитах и макрофагах указывает на участие этого гормона в регуляции иммунных процессов [8].

Группой учёных из Италии и США под руководством Paolo E. Porporato проводилось исследование влияния

различных форм грелина на процесс атрофии мышц. Для этого у лабораторных животных моделировали атрофию скелетной мускулатуры и прослеживали влияние ацилированной и неацилированной форм грелина на формирование патологических изменений в миоцитах. Кроме этого, анализировались параметры работоспособности мышц по мере нарастания в них степени атрофии. В результате проведенного исследования было установлено, что обе формы грелина способны предотвращать атрофические изменения в мышечной ткани. В частности, они активно воздействуют на клеточные рецепторы, блокирующие процесс снижения массы сократительных белков в миоцитах. Грелин позволяет также сохранить структурно-функциональные параметры мышц при прекращении поступления стимулирующих импульсов по соответствующим нервам [13].

Таким образом, доказано, что как ацилированный, так и неацилированный грелин защищает мышечную ткань от формирования в ней атрофических изменений. Этот факт важен для разработки новых фармацевтических препаратов, предназначенных для профилактики мышечной атрофии и эффективного лечения данной патологии.

Установлено, что грелин необходим для успешной имплантации и активно вырабатывается плацентой. Участие грелина в регуляции репродуктивных процессов обусловлено экспрессией рецепторов к нему клетками эндометрия, клетками плаценты эмбриона. Доказано, что его уровень нарастает на ранних этапах беременности и снижается в поздние сроки. Возможно, грелин, участвуя в дифференцировке клеток эндометрия, ингибируя апоптоз эндотелиоцитов, обеспечивает формирование децидуальной оболочки плаценты и рост сосудов ворсин. Таким образом, его стабильный уровень является необходимым условием имплантации. В дальнейшем, по мере прогрессии беременности, его вазодилатационные свойства обеспечивают нормальный плацентарный кровоток и, соответственно, газообмен и трофику растущего плода. Грелин способен подавлять сократительную активность матки, что было ранее доказано экспериментально. Это может играть роль при сохранении беременности [8]. В литературных данных известно, что грелин способен проходить плацентарный барьер из материнского организма к плоду. Также он синтезируется в тканях плода. Ранее было отмечено, что грелин в пуповинной крови имеет преимущественно плодное происхождение.

Исследование физиологических эффектов грелина показывает взаимосвязь желудочно-кишечного тракта и энергетического баланса в организме, а также указывает на наличие весьма сложных взаимосвязей в регуляции приёма пищи и веса тела, на участие центральных и периферических систем.

### Литература

1. Бутрова С. А. Ожирение / С. А. Бутрова // Руководство по клинической эндокринологии / Г. Ф. Александрова; под ред. Старковой Н. Т. — 2-е изд., испр. СПб. 1996. - С. 486-498.
2. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического синдрома / С.А.Бутрова, Ф.Х.Дзгоева // Ожирение и метаболизм. - 2006. - № 1. - С. 10-16.
3. Бутрова С. А. Ожирение. Современная тактика ведения больных / С. А. Бутрова // Лечащий врач. — 2000. — № 5-6. — С. 30-33.
4. Бутрова С. А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета / С. А. Бутрова // Consilium medicum. 2003. - Т. 5, № 9. - С. 524-528.
5. Васюкова О. В. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии / О. В. Васюкова, А. В. Витеб-

ская // Проблемы эндокринологии. - 2006. - Т. 52, № 2. - С. 3-7.

6. Вахмистров А. В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении / А. В. Вахмистров, Т. Г. Вознесенская, С. И. Посохов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — Т. 101, №12.-С. 19-24.

7. Дедов И. И. Патогенетические аспекты ожирения / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. Н. Романцова // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 3-9.

8. Орлова, Е.Г. Регуляция лептином и грелином экспрессии мембранных молекул и апоптоза лимфоцитов человека при беременности / Е.Г. Орлова, С.В.Ширшев // Проблемы эндокринологии.-2010.-№4.-С.26-30

9. Терещенко. И.В. Секреция грелина у больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни/ И. В. Терещенко., П. Е. Каюшев// Хирургия .-2011.-№10.-С.39-42.

10. Черныш, О. В. Вариабельность базальных уровней грели-

на у лиц с различными нарушениями углеводного обмена при метаболическом синдроме /О.В. Черныш, Т. В. Мохорт // Ожирение и метаболизм. — 2007. -№1 (10).-С. 30-34.

11. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome / C. Schofl, R. Horn, T. Schill, H. W. Schlosser, M. J. Muller, G. Brabant // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. - Vol. 87, № 10. - P. 4607-4610.

12. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue / H. Hosoda, M. Kojima, H. Matsuo, K. Kangawa // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. - Vol. 279, № 3. - P. 909-913.

13. Adipose proinflammatory cytokine expression through sympathetic system is associated with hyperglycemia and insulin resistance in a rat ischemic stroke model/Ya-Yu Wang, [et al.] // J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2011. - №1 ( 300). - P. - 155 – 163.

## GHRELIN: PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ACTION

*Nikanava L.V., Davydchyk E.V.*

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*The mechanism of action of the hunger hormone ghrelin is described in the article. Aspects of ghrelin influence on the carbohydrate exchange, digestive system, myocardium, immune system as well as participation of the hormone in pregnancy maintenance are reflected too.*

**Key words:** *ghrelin, obesity, carbohydrate metabolism, insulin resistance, immune system.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: [lola.nikonova.58@mail.ru](mailto:lola.nikonova.58@mail.ru)

Поступила 20.06.2013