

degeneration of the articular cartilage, the appearance of structural changes in the subchondral bone and synovitis of varying degrees of severity. This pathology has tendency to increase prevalence rate with the patient age and the most commonly occurs after 40 years. According to statistics, osteoarthritis is diagnosed in 20% of the globe population. The risk factors of osteoarthritis origin can be divided into several groups, namely genetic, non-genetic and exanthropic. Genetic factors include: gender (mainly female), hereditary pathology of gene collagen of II type, mutation of gene collagen of II type, other hereditary diseases of bones and joints, ethnic origin. Non-genetic factors include: elderly age, overweight, level decrease of female sex hormones (e.g., during menopause), malformations of bones and joints, surgical intervention on joints in past medical history (e.g., meniscectomy). Exanthropic risk factors of osteoarthritis origin include professional occupation that is related to continuous joint load, joint injuries, and sport activity. Sometimes the conduction of differential diagnostics is a quite complicated task in the practice of a general practitioner. It is associated with the presence of a large number of pathological conditions which leads to bone and joint damage, as well as diseases that sometimes can have inapparent clinical picture, especially in patients who take pharmaceutical products (e.g., steroid hormones, antibiotics). Under certain circumstances, making of a final diagnosis is complicated by the absence of clear clinical manifestations, long-lasting of disease progression, monosymptomatic or polysyndromic lesions of the supporting-motor apparatus, which may cause masking under other pathological conditions. Therefore, differential diagnosis of joint damage can take up an extended period of time sometimes for months or even years. Collected medical history of a patient in great depth and an objective physical examination conducted by a general practitioner, that contains 60-75% of the information required to make a final diagnosis are the most important stages of early diagnosis and verification of osteoarthritis.

The use of lab tests, X-ray and ultrasound diagnostics promotes the clarification of joint damage nature in some cases. Osteoarthritis is often accompanied by the appearance of degenerative-dystrophic processes in combination with the metabolic syndrome (abdominal obesity with arterial hypertension, dislipidemy and hyperglycemia). The genesis of joint damage in combination with endocrine disorders may be related to such factors as change of the overall responsiveness of the body and metabolic disorders. These factors should be taken into consideration when choosing the optimal treatment tactics.

The combination of several diseases is quite often observed in patients, especially in the elderly age and senile age, so current scientific studies are aimed at studying the complex relationships between these pathologies for the purpose of choosing the most optimal treatment tactics that will improve the quality of the patient life. The combination of several diseases in one patient complicates the course of each of them and provides for the use of medicines of different directions, the simultaneous use of which can lead to a wider detection of their side effects. Arterial hypertension, ischemic heart disease, obesity, osteoarthritis are the most common diseases. At present, arterial hypertension is the most common pathology of the cardiovascular system, the obesity is one of the most common chronic diseases and osteoarthritis is one of the pathologies that occurs with the highest frequency in the rheumatoid diseases structure.

The adverse effects that can occur in patients with associate pathologies may be quite different and the frequency of occurrence and their causes of these disorders are increased with age. The lifestyle, regularity of preventive examinations, attitude of patients to treatment, age-related physiological changes have an influence on this. These changes occur long before than manifested clinically, but they can be the cause of disability and death in some cases.

Key words: osteoarthritis, endocrine disorders, metabolic syndrome, general medical practice.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 23.01.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-39-44

УДК 616. 007. 21:612. 43/45. 018. 2+577:154. 365

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Савченко Н. В., Клименко О. В., Сорокопуд К. Ю.

ГРЕЛІН ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ БІОМАРКЕР ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

anna.zajchenko@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена стаття виконана за планом наукової тематики кафедри «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротекторної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження», № державної реєстрації 01115U004156.

Підвищення ефективності консервативного лікування захворювань серцево-судинної системи, серед яких хронічна серцева недостатність (ХСН) посідає одне з провідних місць, є одним з найактуальніших завдань сучасності [1-3]. Незважаючи на наявність широкого спектру високоактивних лікарських препаратів, що відповідно до клінічних протоколів та рекомендацій призначають для лікування ХСН (інгібітори

АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II ті їх сполучення з неприлізином, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів та інш.), а також впровадження у лікування високотехнологічних втручань (імплантація кардіовертерів-дефібриляторів, серцева ресинхронізуєча терапія та інш.), пошук нових ефективних і безпечних засобів фармакотерапії та результативних біомаркерів продовжується. Це обумовлено з одного боку прогнозами щодо росту захворюваності на ХСН в світі [4], ураженням при цій патології інших органів і систем [5], так і недостатнім вивченням молекулярних мішеней та механізмів індивідуальної чутливості організму на введення ліків різної будови [6].

Біомаркер визначається як біологічна ознака, яку можна об'єктивно виміряти і яка є індикатором пе-

ребігу патологічного процесу або фармакологічної відповіді на терапевтичне втручання.

Виникнення і перебіг серцево-судинної недостатності (ССН) пов'язаний зі змінами функціонування нейрогуморальних систем, таких як симпатико-адреналова, ренін-ангіотензин-альдостеронова та інші. Значну роль в патогенезі ХСН відіграють антидіуретичний гормон, передсердний і мозковий натрійуретичний пептиди, залежні від ендотелію судинорозширювальні (оксид азоту та інші), судинозвужувальні (ендотелін-1 та інш.) фактори.

В останні роки одним з потенційних біомаркерів і нейрогуморальних регуляторів діяльності серцево-судинної системи вважають грелін [7]. Грелін – багатофункціональний пептид, що складається з 28 амінокислот, має молекулярну масу 3,3 кДа та ізоелектричну точку 6,9 [8]. Його вважають пептидним гормоном, що має властивості рилізінг гормону росту і тому відносяться до ендогених лігандів для рецепторів гормону росту (GHS) типу 1а, що стимулює секрецію травних ферментів в шлунку [9]. У людини він синтезується і секретується Р / D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка, а також ϵ -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, гіпофізом, нирками, легеньями, плацентою, серцем і кровоносними судинами [10,11].

У крові грелін представлений такими циркулюючими формами, як неацильований (UAG), ацильований грелін (AG) і С-грелін [12]. Фізіологічно найбільш активною формою є AG [13]. Саме ця форма дає основні ендокринні ефекти: стимуляцію секреції соматотропного гормону (СТГ) з гіпофіза, індукцію прийому їжі і регулювання енергетичного гомеостазу [14].

Концентрація греліну знижується при різних патологічних процесах, в тому числі при цукровому діабеті 2 типу. Пониження рівня греліну впливає на розвиток постпрандіальної гіперглікемії та цукрового діабету 2 типу. Грелін грає роль в метаболізмі глюкози і інсуліну, тому зміни його рівня негативно впливають на глікемічний профіль пацієнта [9]. Грелін також називають гормоном голоду, тому що підвищення його рівня в плазмі крові асоціюється з виникненням почуття голоду. Грелін регулює рівень гормону стресу – адреналіну. Під час голодування людина голодає, рівень греліну підвищується. Вважають, що він може відігравати роль антидепресанту [15,16].

Реалізація основних ефектів греліну здійснюється через рецептори гормону росту секреторагога (GHSR – growth hormone secretagogue receptor), які є типами G-білками і присутні в організмі в двох формах: GHS-R1 α і GHS-R1 β . GHS-R1 α експресується в основному нейронами в дугоподібному і вентромедіальному ядрах гіпоталамуса. Завдяки їм грелін стимулює продукцію гіпофізом СТГ, пролактину, адреналокортикотропіну, а також кортизолу наднирками [17,18].

Крім того, GHS-R1 α виявлені в інших органах і тканинах: стравоході, ендотелії, міоцитах судин, кишечнику, нирках, печінці, кістках, ендометрії, плаценті, яєчках, міокарді; особливо багато цих рецепторів в жировій тканині. Їх стимуляція AG посилює анаболічні процеси, регулює зростання і розвиток, підтримує гомеостаз [19]. Роль греліну в контролі енергетичного балансу і росту організму може реалізуватися

через вплив на функції органів шлунково-кишкового тракту, в тому числі завдяки пригніченню секреції лептину, інсуліну і панкреатичного соматостатину [20]. Грелін є потужним стимулятором шлункової секреції і моторики органів травної системи, у тому числі жовчного міхура, що запобігає застою жовчі і поліпшує функцію інших органів і систем [21].

З рецепторами GHS-R1 β ацильований і неацильований грелін не зв'язується. Однак ці рецептори, хоча і відсутні в гіпоталамо-гіпофізарній системі, активно експресуються в багатьох периферійних органах і тканинах [22]. В даний час GHS-R1 β вважається модулятором грелінового сигнального шляху активації GHS-R1 α . Крім того, GHS-R1 β може утворювати гетеродимери з рецепторами нейротензину-1, нейромедіну U. Деацилгрелін модулює проліферацію клітин, апоптоз, клітинний і енергетичний метаболізм.

Наявність греліну і його рецепторів в серцево-судинній системі дозволяє припустити його участь у функціонуванні кардіоміоцитів (КМЦ) і ендотеліальних клітин (ECs). Відомо, що грелінові рецептори містяться в міоцитах судин та міокарді правого передсердя та лівого шлуночка (ЛШ) [23]. Визначено також, що аорта і легенева артерія містять більше грелінових рецепторів, ніж підшкірні вени або коронарні артерії. При цьому щільність цих рецепторів схильна до змін при судинних захворюваннях, що супроводжуються потовщенням інтими [24]. В експериментах на щурах підтверджена властивість греліну гальмувати апоптоз КМЦ, що визначає його кардіопротекторний вплив, зниження ознак ішемії міокарду [25-27]. Кардіопротекторну дію греліну пояснюють тим, що при реперфузії він викликає пониження частоти серцевих скорочень, систолічного тиску в лівому шлуночку, підвищення кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка, збільшення швидкості скорочення, розслаблення лівого шлуночка, зменшення вивільнення лактатдегідрогенази та міоглобіну з міокарду, що стверджує наявність захисної дії греліну [7]. Встановлений вазодилатуючий ефект греліну, а також його участь у регуляції системної гемодинаміки і артеріального тиску (АТ) [28]. Гормон знижує прояви дисфункції ендотелію у хворих з метаболічним синдромом шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту [29].

Проведені дослідження експресії греліну і GHS-R1 α в різних ділянках міокарда у хворих з ХСН в порівнянні з особами зі здоровим серцем. Метою експериментів було визначення механізму регуляції греліном функцій серця і його потенціалу як мішені для діагностики та / або лікування ХСН.

Експресія греліну була знижена в передсердях і шлуночках серця у хворих з ХСН, в той час як експресія GHS-R1 α була збільшена [29]. Ці результати свідчать про можливий зв'язок між міокардіальною експресією греліну і GHSR-1 α та функцією міокарда.

Зниження рівня греліну в міокарді при ХСН може відображати дезадаптивні процеси, у той час як збільшення GHS-R1 α ймовірно є компенсаторним механізмом [7]. Показано, що підвищені рівні ендогенного греліну при прогресуванні доксорубіциноіндукованої кардіоміопатії і ХСН можуть виступати як компенсаторні і захисні механізми. Ці механізми були досліджені *in vitro* на первинній культурі КМЦ

з доксорубіцином в присутності греліну або антагоніста α -фактора некрозу пухлини (TNF- α). Введення греліну не тільки знижувало інтенсивність апоптозу і рівень маркерів окисного стресу, а й збільшувало антиоксидантну активність ферментів, зберігало мембранний потенціал мітохондрій і енергетичний обмін [30]. Позитивний вплив греліну також продемонстрували в експериментах на щурах у яких пригнічення апоптозу КМЦ супроводжувалося покращенням функції ЛШ і ремоделюванням серця при ХСН [7].

Крім того, грелін збільшував експресію гена мітохондріальних антиапоптоз'язаних білків, знижував вивільнення цитоплазматичного цитохрому С (Cyt C) і посилював активацію NF- κ B. Також було виявлено, що грелін, окрім поліпшення роботи серця у щурів з ХСН, зменшував концентрацію запальних чинників, таких як TNF- α і NF- κ B [31]. Оскільки всі ці ефекти були скасовані антагоністом TNF- α , автори припустили, що антиоксидантні і антиапоптотичні ефекти греліну обумовлені його здатністю впливати на співвідношення TNF- α /NF- κ B. Прозапальні і проапоптотичні цитокіни, такі як TNF- α , у хворих із застійною ХСН підсилюють свою активність і залучені до патогенезу цього захворювання. Також експериментально показано, що грелін інгібує індукований TNF- α викид цитокінів і активацію NF- κ B в ECs людини. Антиоксидантні та антиапоптотичні властивості греліну також пов'язують з його протизапальною дією [32,33].

У патогенезі ХСН певну роль відіграє і наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнта. Зокрема, численні експериментальні та клінічні дослідження підтверджують підвищення рівня ендотеліну-1 (ET-1), сильного природного вазоконстриктору, в плазмі крові хворих з цією патологією [34,35]. В той же час для греліну характерний вазодилатуючий ефект та позитивний вплив на функцію ендотелію, що пов'язано з впливом на систему оксиду азоту [7]. Клінічні та експериментальні дослідження показали, що стимуляція греліном рецепторів GHS-R1 α супроводжується вазодилатацією [36,37]. Продемонстровано, що грелін є антагоністом вазоконстриктора ендотеліну-1 в ізольованій артерії молочної залози людини [38]. Молекулярний механізм дії греліну на судини полягає в стимуляції вироблення NO [39]. Додавання греліну до культури бичахих ендотеліальних клітин аорти (BAE-1) викликало підвищення продукції NO, що підтверджено даними проточної цитофлуориметрії [40]. Подібні результати отримані в експериментах в ECs аорти людини [41]. Здатність греліну активувати NO-синтазу в ECs підтверджена як в культурі ECs, так і в інтактних судинах [42]. Молекулярний механізм дії греліну на судини зв'язують також з використанням сигнального шляху, що опосередковується GHS-R1 α , фосфоінозитид-3-кіназою, альфа серин/треонінпротеїнкіназою та ендотеліальною синтазою оксиду азоту (eNOS) [38].

Вважають, що ще одним механізмом сприятливого впливу греліну на ССС є його здатність змінювати його іннервацію серця, зокрема, пригнічувати симпатичну, яка переважає при ХСН [43]. Наприклад, у мишей з ХСН та дефіцитом греліну спостерігали підвищення активності симпатичної нервової системи, відповідно рівень смертності у цих тварин була значно вищою порівняно з мишами із нормальною секрецією пептиду [44,45].

Також грелін пригнічував розвиток фіброзу міокарду – важливу ознаку ХСН [46]. Пептид покращував функцію SERCA2a, індукуючи фосфорилування фосфоламбану, змінюючи транспорт кальцію в кардіоміоциті, експресію колагену та, як наслідок, пригнічуючи розвиток фіброзу міокарду шляхом послаблення шкідливих каскадів сигналізації та індукції адаптивних шляхів, що представляють потенційні патобіохімічні мішені для розвитку СН [47].

Останні клінічні випробування продемонстрували позитивний ефект від короточасного застосування греліну у хворих на ХСН [7]. У 12 пацієнтів з ХСН у ході плацебо-контрольованого дослідження внутрішньовенне введення греліну значно збільшило серцевий викид і ударний об'єм, а також знижувало судинний опір протягом 60 хвилин [48]. При моделюванні ХСН у щурів введення греліну покращувало функцію серця та ремоделювання, і ці результати були ідентичними в пацієнтів із серцевою недостатністю. Також у тварин введення греліну ефективно зменшувало прояви легеневої гіпертензії, індукованою монокроталіном або хронічною гіпоксією [49].

Термінальна стадія ХСН характеризується різким зниженням маси тіла, об'єму м'язів і несприятливим прогнозом. Дослідники припускають та експериментально підтверджують, що грелін через GHS-R1 α здатний покращувати стан пацієнтів, збільшуючи масу м'язів та поліпшуючи їх функціональну здатність. Однак наразі не існує довготривалих клінічних випробувань для обґрунтування цієї гіпотези [48].

Також є дані, що введення греліну відразу після інфаркту міокарда знижує частоту виникнення летальних аритмій та збільшує рівень виживаності. У експериментах на мишах показано, що як екзогенний, так і ендогенний грелін захищає від смертельної аритмії та сприяє відновленню серцевої діяльності після інфаркту міокарда. Хоча механізми, що лежать в основі впливу греліну на ССС, не були повністю з'ясовані, деякі дані свідчать про те, що його сприятливий вплив опосередковується як безпосереднім впливом на кардіоміоцити, так і завдяки регуляції активності вегетативної нервової системи [49].

При введенні хворим з ХСН метопрололу та греліну з метою пригнічення впливу симпатичної іннервації на діяльність серця та зниження рівня катехоламінів у плазмі крові було констатоване послаблення серцевої дисфункції та значне зниження смертності. Крім того, внутрішньовенне введення греліну (2 мкг/кг, двічі на день протягом 3 тижнів) покращило фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ) з 27% до 31%, збільшило споживання кисню під час фізичних навантажень, зменшуючи в плазмі крові концентрацію норадреналіну. Під час клінічних досліджень серйозні побічні ефекти не спостерігалися [50].

Були зроблені висновки щодо використання греліну як діагностичного маркеру серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з важким перебігом ХСН та значними порушеннями скоротливості лівого шлуночка встановили зниження секреції греліну та експресії GHSR особливо в цьому відділі серця [51]. Вважають що клінічний статус хворих з ХСН та показники функції лівого шлуночка не завжди можуть бути надійними прогностичними критеріями прогресування хвороби та клінічних результатів. По рівню циркулюючих біомаркерів, таких як натрійуретичний пептид

типу В (BNP) і тропоніни Т і І [52] можна прогнозувати ступінь прогресування серцевої недостатності, тому що їх підвищення вказує на патологічні зміни в кардіоміоцитах. Однак ці біомаркери з'являються в крові лише при прямому або непрямому пошкодженні міокарду, тому можуть виникати розбіжності між тканинним та циркулюючим їх рівнями. Через те існує потреба виявлення біомаркерів, що локалізовані в міокарді та відображають клітинні та молекулярні патологічні процеси в ньому. Був досліджений рівень GHSR-греліну як специфічного маркера серцевої дисфункції у 10 пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця. Отримані за допомогою кількісної флуоресцентної мікроскопії та імунофлуоресценції дані свідчать про те, що GHSR-грелін є потенційним біомаркером серцевої дисфункції. Вважають, що тканинний грелін виявляється більш чутливим показником, ніж BNP до зміни біохімічних процесів, характерних для серцевої недостатності і може бути маркером змін біохімічних показників на ранніх стадіях розвитку серцевої недостатності [53]. Також є експериментальні дані щодо можливості використання греліну як біомаркера субклінічної стадії діабетичної карді-

оміопатії [54]. Грелін вважають специфічним маркером інсулінорезистентності у пацієнтів з інфарктом міокарду [55]. Також встановлено пониження рівня греліну в крові хворих з метаболічним синдромом при порушеннях ліпідного і вуглеводного обміну на фоні розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету [56].

Висновки. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що і екзогенний, і ендогенний грелін мають вирішальне значення для збалансування активності вегетативної нервової системи, захисту серцевої функції та покращення прогнозу при ХСН, а також показують можливість його застосування як біомаркера цієї патології та потенційного перспективного фармакологічного засобу її лікування у складі комплексної фармакотерапії. Представлені факти є результатами поодиноких експериментальних і клінічних досліджень, вони поки що не підтверджені широкомасштабними контрольованими клінічними випробуваннями та потребують подальших досліджень, разом з тим вони відкривають нові перспективи більш ефективного, персоналізованого лікування ХСН.

Література

- Voronkov LH, Liashenko AV, Tkach NA, Parashchenok LP. Khronichna sertseva nedostatnist yak multymorbidnyi stan. Ukr. kardiolog. zhurnal. 2019;26(4):90-101. [in Ukrainian].
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. ESC Heart Failure. 2014;1(1):4-25.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360.
- Sovares G, Lund H. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card. Fail. Rev. 2017;3:7-11.
- Voronkov LH, Voitsekhoivska KV, Fedkiv SV, Havrylenko TI, Koval VI. Predyktory dovhostrokovoho, klinichnoho poshuku patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu ta znyzhenoiu fraktsiieiu livoho shlunochka. Ukr. kardiolog. zhurnal. 2019;26(5):33-42. [in Ukrainian].
- Voronkov LH. Khronicheskaia serdechnaia nedostatnochnost u patsyentov pozhyloho vozrasta. Krovoobih ta hemostaz. 2013;3-4:107-11. [in Russian].
- Gruzdeva OV, Borodkina DA, Belik EV, Akbasheva OE, Palicheva EI, Barbarash OL. Grelin-fiziologiya i patofiziologiya: v tsentre vnimaniya serdechno-sosudistaya sistema. Kardiologiya. 2019;59(3):60-7. [in Russian].
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clinical chemistry. 2004;50(9):1511-25.
- Oparyn AA, Oparyn LH, Kudriavtsev AA. Rol hrelina v formirovaniy komorbydnogo techeniya hastroezofahalnoi refluksnoi bolezny s sakharnym dyabetom 2 tipa u lyts molodoho vozrasta. Problemy bezpererвної osvity i nauky. 2019;3:48-56. [in Russian].
- Tereschenko IV, Kayushev PE. Grelin i ego rol v norme i patologii. Terapevticheskiy arhiv. 2013;4:98-101. [in Russian].
- Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y. Structure, regulation and function of ghrelin. J Biochemistry. 2011;51(2):119-28.
- Cervone DT, Dyck DJ. Ghrelin and the regulation of peripheral tissue metabolism. The FASEB J. 2017;31(1):1084.
- Sprynchuk NA, Bolshova OV. Vmist hrelinu v plazmi krovi ditei iz sindromom biolohichno neaktivnoho hormonu rostu. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 2018;14(5):442-8. [in Ukrainian].
- Kirienkova EV, Litvinova LS, Seledtsov VI. Metabolicheskie i serdechno-sosudistye efektyi grelina. Ozhirenie i metabolizm. 2012;1:3-8. [in Russian].
- Bolshova OV, Malinivska TM. Vmist hrelinu ta leptynu v plazmi krovi v ditei ta pidlitkiv z dysfunksiieiu hipotalamusu. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 2018;14(8):11-6. [in Ukrainian].
- Sato T, Nakamura Y, Shimura Y. Structure regulation and function of ghrelin. Journal of Biochemistry. 2012;151:119-28.
- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. J Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(12):4908-11.
- Volkov VP. Novyye pankreaticheskie gormony: grelin. Universum: meditsina i farmakologiya. 2014;12:13-4. [in Russian].
- Sanger GJ, Furness JB. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2015;13(1):38-48.
- Motta G, Allasia S, Chigo E. Ghrelin action on somatotrophic and gonadotrophic function in human. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2016;138:3-25.
- Mendes-Sanches N, Ponciano-Rodrigu G, Bermegio-Martines L. Low serum level of ghrelin are associated with gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2006;12(19):3096-100.
- Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML. Ghrelin. Molecular metabolism. 2015;4(6):437-60.
- Alexander SPH, Benson HE, Faccenda E. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: G protein-coupled receptors. British J Pharmacology. 2013;170(8):1676-705.
- Lilleness BM, Frishman WH. Ghrelin and the Cardiovascular System. Cardiology in Review. 2016;24(6):288-97.
- Khatib M, Simkhada P, Gode D. Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: from gut to heart. Heart Views. 2014;15(3):74-5.
- Khatib MN, Shankar A, Kirubakaran R. 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.
- 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):81-7.
- Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I. Ghrelin and Blood Pressure Regulation. Current hypertension reports. 2016;18(2):1-6.
- Zhang G, Teng X, Liu Y. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart. Peptides. 2009;30(6):1109-16.

30. Huang CX, Yuan MJ, Huang H. Ghrelin inhibits postinfarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect. *Peptides*. 2009;30:2286-91.
31. Ferens DM, Yin L, Bron R. Functional and in situ hybridization evidence that preganglionic sympathetic vasoconstrictor neurons express ghrelin receptors. *Neuroscience*. 2010;166:671-9.
32. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO. 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.
33. Sun M, Dawood F, Wen WH. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3221-8.
34. Samolyuk MO, Grigoreva NYu. Otsenka endotelialnoy disfunktsii i vozmozhnosti ee korrektsii na sovremennom etape u bolnykh serdechno-susudistyimi zaboлевaniyami. *Kardiologiya*. 2019;59(3S):4-9. [in Russian].
35. Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Current Reports*. 2015;17(11):85-6.
36. Gruzdeva O, Uchasova E, Belik E. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance. *BMC cardiovascular disorders*. 2014;14(1):7-14.
37. Viridis A, Lerman L, Regoli F. Human ghrelin: a gastric hormone with cardiovascular properties. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(1):52-8.
38. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol*. 2002;136(8):1146-52.
39. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of endocrinology*. 2013;216(1):T17-T36.
40. Pemberton CJ, Tokola H, Bagi Z. Ghrelin induces vasoconstriction in the rat coronary vasculature without altering cardiac peptide secretion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(4):H1522-H1529.
41. Iantorno M, Chen H, Kim J. 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.
42. Xu Z, Lin S, Wu W. Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF-alpha/NF-kappaB pathways and mitochondrial protective mechanisms. *Toxicology*. 2008;247(2-3):133-8.
43. Lei L, Yuanjie M. Hormone treatments in congestive heart failure. *J Int Med Res*. 2018;46(6):2063-81.
44. Mao Y, Tokudome T, Otani K. Excessive sympathoactivation and deteriorated heart function after myocardial infarction in male ghrelin knockout mice. *Endocrinology*. 2013;154:1854-63.
45. Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I. Hexarelin treatment in male ghrelin knockout mice after myocardial infarction. *Endocrinology*. 2013;154:3847-54.
46. Yang C, Liu J. Ghrelin suppresses cardiac fibrosis of post-myocardial infarction heart failure rats by adjusting the activin A-follistatin imbalance. *Peptides*. 2018;99:27-35.
47. Warbrick I, Rabkin SW. Effect of the peptides Relaxin, Neuregulin, Ghrelin and Glucagon-like peptide-1, on cardiomyocyte factors involved in the molecular mechanisms leading to diastolic dysfunction and/or heart failure with preserved ejection fraction. *Peptides*. 2019;111:33-41.
48. Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, Davenport AP. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovascular Research*. 2006;69(1):227-35.
49. Granata R, Isgaar J, Alloati G. Cardiovascular actions of the ghrelin-gene peptides and growth hormone-releasing hormone. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(5):505-14.
50. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:3674-9.
51. Beiras-Fernandez A, Kreth S, Weis F, Ledderose C, Pöttinger T, Dieguez C, et al. Altered myocardial expression of ghrelin and its receptor (GHSR-1a) in patients with severe heart failure. *Peptides*. 2010;31(12):2222-8.
52. Van Kimmenade RRR, Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*. 2012;58(1):127-38.
53. Sullivan R, Varinder KR. Dynamics of the Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor System in the Human Heart Before and After Cardiac Transplantation. *J Endocr Soc*. 2019;3(4):748-62.
54. Sullivan R, McGirr R. Changes in the Cardiac GHSR1a-Ghrelin System Correlate With Myocardial Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy in Mice. *J Endocr Soc*. 2017;2(2):178-89.
55. Pöher AL, Tschöp MH, Möller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*. 2018;100:236-42.
56. Belovol AN, Shkolnyk VV, Andreeva AA. Urovny hormona hrelina u patsyentov s AH y razlychnymy proiavlennymy metabolycheskoho syndroma. *Ukr. kardiolog. zhurnal*. 2011;27. [in Ukrainian].

ГРЕЛІН ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ БІОМАРКЕР ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Савченко Н. В., Клименко О. В., Сорокопуд К. Ю.

Резюме. Представлений огляд літератури показує широке розповсюдження серцево-судинних захворювань в світі, що потребує розробки нових підходів до їх діагностики та лікування.

Наявність пептидного гормону греліну та його рецепторів в різних органах і системах, в тому числі в серцево-судинній системі, дозволяє визначити його роль в функціонуванні кардіоміоцитів та міоцитів гладеньких м'язів.

Грелін володіє кардіопротекторним, вазодилатуючим впливом, бере участь в регуляції кардіо- і системної гемодинаміки. Грелін має антиоксидантну, антиапоптичну, протизапальну, імунотропну дію, впливає на енергетичний обмін, систему оксиду азоту. Кардіопротективну дію греліну пояснюють тим, що при реперфузії він викликає пониження частоти серцевих скорочень, систолічного тиску в лівому шлуночку, підвищення кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка, підвищення швидкості скорочення, розслаблення, зменшення вивільнення лактатдегідрогенази та міоглобіну з міокарду, що стверджує наявність захисної дії греліну. Стимуляція греліном рецепторів CHS-R1a супроводжується вазодилатацією внаслідок пониження вмісту вазоконстрикторних факторів (ендотеліну-1 та інших), підвищення вазодилаторних (оксид азоту та інші). Молекулярний вплив греліну на судини заключається також у використанні сигнального шляху, що опосередковується CHS-R1a, фосфоінозитид-3-кіназою, альфа серин/треонін- протеїнкіназою та ендотеліальною синтазою оксиду азоту.

Існують поодинокі клінічні дані, що вказують нормалізуючий вплив греліну на функцію лівого шлуночка серця при хронічній серцевій недостатності.

Показана можливість застосування греліну в якості біомаркера, що має переваги перед натрійуретичним пептидом та тропоніном Т при хронічній серцевій недостатності, діабетичній кардіоміопатії, метаболічному синдромі.

Ключові слова: грелін, пептидний гормон, регулюючий вплив на серцево-судинну систему, біомаркер.

ГРЕЛИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Савченко Н. В., Клименко Е. В., Сорокопуд Е. Ю.

Резюме. Представленный обзор литературы показывает широкое распространение сердечно-сосудистых заболеваний в мире, что требует разработки новых подходов к их диагностике и лечению.

Наличие пептидного гормона грелина и его рецепторов в разных органах и системах, в том числе в сердечно-сосудистой системе, позволяет определить его роль в функционировании кардиомиоцитов и миоцитов гладких мышц.

Грелин имеет антиоксидантное, антиапоптотическое, противовоспалительное, иммуностропное действие, влияет на энергетический обмен, систему оксиду азота. Кардиопротекторное действие грелина объясняют тем, что при реперфузии он вызывает понижение частоты сердечных сокращений, систолического давления в левом желудочке, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке, повышения скорости сокращения, расслабления левого желудочка, уменьшения освобождения лактатдегидрогеназы и миоглобина из миокарда, что свидетельствует о защитном влиянии грелина. Стимуляция грелином рецепторов CHS-R1a сопровождается вазодилатацией вследствие понижения содержания вазоконстрикторных факторов (эндотелина-1 и других) и повышения продукции вазодилататорных (оксид азота и другие). Молекулярный механизм грелина на сосуды заключается также в использовании сигнального пути, который опосредуется CHS-R-1a, фосфоинозитид-3-киназой, альфа-серин/треонин протеинкиназой и эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS).

Существуют единичные клинические данные, которые показывают нормализующее влияние грелина на функцию левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности.

Показана возможность применения грелина в качестве биомаркера, который обладает преимуществом перед натрийуретическим пептидом и тропонином Т при хронической сердечной недостаточности, диабетической кардиомиопатии, метаболическом синдроме.

Ключевые слова: грелин, пептидный гормон, регулирующее влияние на сердечно-сосудистую систему, биомаркер.

GHRELIN AS A POTENTIAL BIOMARKER AND MEDICAL DRUG

Zaychenko G. V., Gorchakova N. O., Savchenko N. V., Klymenko O. V., Sorocopud K. Ju.

Abstract. Cardio-vascular treatment and diagnostics is one of the main medicine problem all over the world. Although there are many drugs with proved effectivity for cardiovascular diseases treatment, the searching of the new possibilities for the better diagnostics and cure is continued. In the review it is shown physiological, pathophysiological and pharmacological ghrelin role in the function of cardiovascular system. Ghrelin is a multifunctional peptide hormone, mainly synthesized by P/D1 cells of the stomach fundus mucosa. It was found in the pancreas, hypophysis, heart, kidney, lungs, placenta vessels. Its basic effect that is realized by GHS-R1-receptor in the arcuate and ventromedial nucleuses of hypothalamus is stimulation of the pituitary hormone synthesis. Ghrelin improves appetite, normalizes energy, carbohydrate, lipid metabolism, decreases cell proliferation and apoptosis. The first works were devoted to its ability for somatotrophic hormone production intensification, appetite stimulation, leptin content lowering because leptine decreases the appetite. It is necessary for reproductive function. Later it was stated that ghrelin improves memory, cognitive functions and teaching. It defences from depression and worry. Ghrelin increases dopamine- and cholinergic activity of CNS. Ghrelin has anabolic action, regulates growth and supports homeostasis. It oppresses fat utilization but causes hyperglycemia. Later it was shown that ghrelin oppresses cardiomyocytes apoptosis. Ghrelin has cardioprotective, vasodilator influence, takes part in the cardio- and systolic hemodynamics regulation. Ghrelin has antioxidant, antiapoptotic, anti-inflammatory, immunostimulatory action. It improves function and remodeling of the left heart ventricle in the case of cardiac insufficiency after injury of heart by ischemic-reperfusion mechanism. Cardioprotective ghrelin action is explained by decrease of cardiac rate, systolic pressure in the left ventricle, increase myocardial contraction and relaxation. Ghrelin inhibits the apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells. Its vasodilator effect is connected with elevation the production of NO by stimulation of NO-synthase, lowering vasoconstrictor endothelin-1-level.

Molecular mechanism of ghrelin action on vessels is consisted in signal way use. This effect is realized CHS-R-1a, phosphoinositide-3-kinase, alpha serin/treonin protein kinase and endothelial synthetase (eNOS). Ghrelin lowers peripheral vascular resistance, stabilizes arterial pressure. It was investigated in the experiments that ghrelin decreases the symptoms of lung hypertension and defences the myocardium from arrhythmias appearance. There are some works that are shown the ghrelin effectivity as the biomarker in the cardiac insufficiency that is more exact comparately with troponin and sodium uretic peptide.

Key words: ghrelin, peptide hormone, regulatory action on cardio-vascular system, biomarker.

*Рецензент – доц. Луценко Р. В.
Стаття надійшла 27.01.2020 року*