

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-6-589-600>

Обзорная статья



Грелин — перспективный биологический маркер при сердечно-сосудистых заболеваниях

А.М. Алиева¹, Т.В. Пинчук¹, И.Е. Байкова¹, Л.М. Шнахова², К.В. Воронкова¹,
Р.К. Валиев³, А.М. Рахаев⁴, Р.А. Аракелян¹, М.Р. Калова¹, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация;

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация;

⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В представленном обзоре освещены современные литературные данные о пептидном гормоне грелине. Грелин — это пептид, состоящий из 28 аминокислот, единственный известный пептидный гормон, модифицированный жирными кислотами. Грелин является естественным лигандом рецептора, стимулирующего секрецию гормона роста. Помимо желудка, грелин экспрессируется во многих органах, таких как двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка, легкие, сердце, поджелудочная железа, почки, яички, гипофиз и гипоталамус. Основные биологические функции данного пептида включают секрецию гормона роста, стимуляцию аппетита, модуляцию секреции и моторики желудочного сока, а также повышение эндокринной и экзокринной секреций поджелудочной железы. Референсные интервалы грелина составляют 8,502–16,6 пг/мл. Проанализированные исследования показали сильную связь между грелином и сердечно-сосудистой системой. Также опубликованы данные, описывающие кардиопротекторные эффекты грелина. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе воздействия грелина на сердце, до конца не ясны. Необходимо дальнейшее более глубинное понимание роли грелина, а также будущие клинические исследования для определения диагностической, прогностической и возможно терапевтической значимости данного биомаркера.

Ключевые слова: обзор; биологические маркеры; грелин; сердечно-сосудистые заболевания; левый желудочек; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность.

Как цитировать:

Алиева А.М., Пинчук Т.В., Байкова И.Е., Шнахова Л.М., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Рахаев А.М., Аракелян Р.А., Калова М.Р., Никитин И.Г. Грелин — перспективный биологический маркер при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский медицинский журнал. 2021. Т. 27, № 6. С. 589–600. DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-6-589-600>

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-6-589-600>

Review article

Ghrelin as a promising biological marker in cardiovascular disease

Amina M. Alieva¹, Tatyana V. Pinchuk¹, Irina E. Baykova¹, Lidiya M. Shnakhova², Kira V. Voronkova¹, Ramiz K. Valiev³, Alik M. Rakhaev⁴, Roza A. Arakelyan¹, Marina R. Kalova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁴ Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

ABSTRACT

This review highlights the current literature data on the peptide hormone ghrelin. Ghrelin is a 28-amino-acid peptide, which is the only known peptide hormone modified with fatty acids. Ghrelin is a natural receptor ligand that stimulates the secretion of growth hormones. In addition to the stomach, ghrelin is expressed in many organs such as the duodenum, jejunum, ileum, colon, lungs, heart, pancreas, kidneys, testicles, pituitary gland, and hypothalamus. The main biological functions of this peptide include growth hormone secretion, appetite stimulation, modulation of gastric acid secretion and motility, and an increase in endocrine and exocrine pancreatic secretions. Reference intervals for ghrelin are 8.502–16.6 pg/mL. The studies analyzed have shown a strong relationship between ghrelin and cardiovascular system function. Studies have also described the cardioprotective effects of ghrelin. However, the molecular mechanisms underlying the effects of ghrelin on the heart are not fully understood. A further deeper understanding of the role of ghrelin and future clinical studies are necessary to determine the diagnostic, prognostic, and possibly therapeutic significance of this biomarker.

Keywords: review; biological markers; ghrelin; cardiovascular diseases; left ventricle; myocardial infarction; heart failure.

To cite this article:

Alieva AM, Pinchuk TV, Baykova IE, Shnakhova LM, Voronkova KV, Valiev RK, Rakhaev AM, Arakelyan RA, Kalova MR, Nikitin IG. Ghrelin as a promising biological marker in cardiovascular disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2021;27(6):589–600. DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-6-589-600>

Received: 28.10.2021

Accepted: 24.11.2021

Published: 02.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

История открытия грелина началась в 1999 году, когда M. Kojima et al. в процессе изучения рецептора к соматотропин-рилизинг фактору (рецептор, усиливающий секрецию гормона роста) и его влияния на гормон роста (ГР), обнаружили новый пептид, состоящий из 28 аминокислот. Данный белок был назван грелином (от *ghre* — расти) [1]. Молекулярная его масса составляет 3,3 кДа, с изоэлектрической точкой, равной 6,9 [2].

Строение и функции грелина

Грелин является естественным лигандом рецептора, стимулирующего секрецию гормона роста (ГР) [3]. Циркулирующий грелин состоит более чем на 90% из дезацил-грелина и менее чем на 10% из ацилгрелина [2]. Ацильная группа грелина способствует его связыванию с ГР и активации пути инозитолтрифосфата/кальция [1, 2].

На моделях грызунов было показано, что грелин помимо желудка экспрессируется во многих органах, таких как двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка, легкие, сердце, поджелудочная железа, почки, яички, гипофиз и гипоталамус [4, 5]. Основные биологические функции данного пептида включают секрецию ГР, стимуляцию аппетита, модуляцию секреции и моторики желудочного сока, а также повышение эндокринной и экзокринной секреций поджелудочной железы [6, 7].

Ген человеческого грелина расположен на коротком плече хромосомы 3 (3p25–26), содержит 6 экзонов (2 некодирующих) и 4 интрона и кодирует матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) размером 511 пар оснований [5]. Препрогрелин (117 АА) содержит сигнальный пептид 23 АА и сегмент 94 АА, соответствующий прогрелину [5, 8]. Прогрелин состоит из пептида грелина 28 АА и карбоксиконцевого пептида 66 АА, называемого С-грелином [8]. С-грелин далее процессируется до пептида 23 АА, названного обестатином [8]. Кроме того, альтернативный сплайсинг грелина генерирует дополнительные транскрипты, кодирующие другие белки, включая дез-Gln14-грелин [9]. Антисмысловые транскрипты продуцируют некодирующие РНК, которые, вероятно, участвуют в посттранскрипционной и/или посттрансляционной регуляции генов [9].

Человеческий грелин также является 28-аминокислотным пептидом. Человеческие и крысиные грелины отличаются двумя аминокислотными остатками. Молекулярная масса человеческого грелина составляет 3370,9, а крысиного грелина — 3314,8 [4]. Было доказано, что высвобождение ГР из гипофиза регулируется как гипоталамическим ГР-рилизинг-гормоном, так и периферическим гормоном. Ацилмодификация грелина опосредована мембранно-связанным ферментом — грелин О-ацилтрансферазой (ГОАТ) [10]. Уровень мРНК ГОАТ наиболее высок в желудке, но он также обнаруживается

в тонком и толстом кишечнике [11]. Последующие исследования французских ученых показали, что внутрицеребровентрикулярное введение грелина мощно стимулирует аппетит и увеличивает прирост массы тела [12]. После центрального введения грелина маркер нейронной активности Fos появляется в областях, содержащих нейроны, которые продуцируют нейропептид Y (НПУ) и агутти-родственный белок (agouti-related peptide, AgRP) [11]. Антитела и антагонисты НПУ и AgRP уменьшают аппетит, индуцированный грелином [13]. Грелин также увеличивает экспрессию гена *NPY* и блокирует вызванное лептином снижение аппетита, таким образом, существует конкурентное взаимодействие между грелином и лептином в регуляции аппетита [11, 14].

Как было сказано выше, желудок является основным местом продукции грелина, откуда он и выделяется в кровоток [15]. Существует несколько типов эндокринных клеток в слизистой оболочке желудка: энтерохромаффиноподобные клетки (ECL), D-клетки, энтерохромаффинные клетки, G-клетки и P/D1-клетки, которые непосредственно и синтезируют грелин [15]. У здоровых людей без ожирения уровень грелина максимально повышается натощак (примерно в 2 раза), остается повышенным как правило в первые 20 мин от начала приема пищи и снижается в постпрандиальный период на 35–55%, достигая максимального снижения примерно через 60 мин после начала еды и сохраняя этот уровень в течение 150–250 мин [16]. Снижение уровня грелина после еды зависит от ее калорийности и состава: его уменьшение более значительно после жирной пищи по сравнению с углеводной и белковой. Содержание пищевых волокон также оказывает влияние на постпрандиальную динамику его уровня. У пациентов с полной гастрэктомией уровень грелина в плазме снижается до 35% [16]. У лиц с нервной анорексией его уровни в плазме крови заметно выше, чем у здоровых людей, и отрицательно коррелируют с индексом массы тела (ИМТ) [16].

Как сказано ранее, ГР был выявлен путем экспрессионного клонирования в 1996 году. Два варианта транскрипта были идентифицированы в различных тканях [17]. *GHS-R1a* кодирует функционально активный белок, который индуцирует высвобождение ГР, тогда как *GHS-R1b* продуцируется путем альтернативного сплайсинга и является функционально неактивным [17]. *GHS-R1a* является основным рецептором грелина [18]. Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота (кДНК) *GHS-R1a* кодирует рецептор, содержащий 366 аминокислот с 7 трансмембранными доменами, тогда как кДНК *GHS-R1b* кодирует более короткую форму рецептора, состоящую из 289 аминокислот и только 5 трансмембранных доменов [19]. У человека экспрессия мРНК *GHS-R* преимущественно обнаруживается в гипофизе, гипоталамусе и гиппокампе [20].

Как уже было отмечено, помимо регуляции обмена веществ и аппетита, грелин участвует во многих

физиологических процессах [2, 4, 7]. Недавние исследования показали сильную связь между данным белком и сердечно-сосудистой системой [21, 22]. В ряде исследований четко продемонстрированы кардиопротекторные эффекты грелина [2, 4].

Для определения содержания уровня грелина в сыроворотке крови используют конкурентный иммуноферментный анализ. Методика основана на конкурентной реакции между грелином, меченным биотином, немеченным грелином и сорбированными антителами, специфичными к грелину. Референсные интервалы грелина составляют 8,502–16,6 пг/мл [16].

Цель обзора — рассмотрение роли грелина в качестве биологического маркера при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, ПИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct и включал источники, опубликованные с 1999 года по настоящее время в Российской Федерации и за рубежом. Поиск проводился по ключевым словам «биологические маркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «грелин», а также их комбинациям.

Связь грелина с симпатической активностью и артериальной гипертензией

Были описаны потенциальные механизмы грелиноопосредованной регуляции вегетативной нервной системы [2, 7]. Внутрицеребровентрикулярная инъекция 1 нмоль грелина снижает артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений и сердечной аритмии (СА) у кроликов [23]. На экспериментальной модели инфаркта миокарда (ИМ) у мышей продемонстрировано, что лечение грелином снижает уровень адреналина и норадреналина в плазме крови, что указывает на весомую его роль в симпатическом ингибировании [24]. U. Mager et al. сообщили, что несколько вариаций гена грелина были связаны с показателями АД у больных с преддиабетом [25]. T. Sato et al. показали, что у солечувствительных грызунов непрерывный антагонизм GHS-R1a приводил к раннему повышению АД [26]. A. Yu et al. при исследовании взаимосвязи уровня грелина с артериальной гипертензией (АГ) у пациентов с ожирением резюмировали, что у гипертоников наблюдаются более низкие уровни циркуляторного грелина, независимо от ИМТ [27]. Механизм, с помощью которого грелин регулирует АД, по-видимому, связан с модуляцией симпатической нервной системы и прямым вазодилатирующим эффектом.

Влияние грелина на сосудистую активность и ангиогенез

Вопрос о том, является ли грелин ангиогенным или проангиогенным фактором, до сих пор остается открытым. Предположительно, он играет определенную

роль в различных клеточных процессах. У мышей с нокаутом гена GHSR-1a активность 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) заметно снижается в эндотелиальных клетках [28]. У пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией (АГ) грелин уменьшает дисфункцию эндотелия за счет повышения биоактивности оксида азота (NO) [29]. В исследованиях на животных и в клинических протоколах была показана способность грелина снижать давление в легочной артерии за счет опосредованной регуляции фосфорилирования гликогенсинтазы-киназы-3 бета (GSK3B) [30].

Грелин и нарушения ритма сердца

Грелин значительно снижает индуцируемость желудочковых тахикардий у крыс после ИМ, сопровождающегося повышением уровня коннексина-43 (Cx-43) [31]. Кроме того, у экспериментальных грызунов с ИМ, лишенных грелина, зарегистрировано большее количество жизнеугрожающих аритмий и выраженное повышение СА [32], что свидетельствует в пользу влияния грелина на электрическую активность миокарда.

Цель работы T. Ma et al. — изучение экспрессии грелина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Было обследовано 182 пациента с приобретенными пороками сердца, из которых 92 имели ФП и 90 синусовую аритмию. Были получены следующие результаты: уровень данного лабораторного биомаркера в сыворотке крови у больных с ФП ($199,55 \pm 79,59$ пг/мл) был ниже, чем у больных с синусовой аритмией ($313,89 \pm 71,13$ пг/мл, $p < 0,01$); уровень грелина у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($224,44 \pm 72,33$ пг/мл) был выше, чем при постоянной ее форме ($176,00 \pm 79,88$ пг/мл, $p < 0,01$). Также отмечена положительная корреляция между уровнем маркера в сыворотке крови и ФВ ЛЖ у пациентов с ФП ($r = 0,704$, $p = 0,046$). Отмечено увеличение уровня грелина на фоне стандартной медикаментозной терапии [33].

Связь между грелином и ишемической болезнью сердца

Грелин ингибирует провоспалительную выработку цитокинов в эндотелиальных клетках человека, улучшает функцию эндотелия, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и улучшает атеросклероз путем ингибирования эндоплазматического стресса ретикулума (ER-стресс) [31]. В исследовании B. Sax et al. отмечено, что высокое содержание грелина в перикарде наблюдалось у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), что свидетельствует о повышенной его выработке ишемизированным миокардом [34]. Эти же исследователи представили данные о негативном влиянии гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и инсулинорезистентности на концентрацию грелина [34]. M.K. Akboga et al. показали, что уровни сывороточного грелина и VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов A, vascular endothelial growth factor A) были значительно выше в группе пациентов

ИБС с адекватно развитым коллатеральным кровотоком по сравнению с группой лиц с недостаточным его развитием [35].

J.T. Pearson et al. использовали синхротронную микроангиографию для визуализации коронарной перфузии и внутреннего диаметра сосуда у крыс Спрег-Дулли (Sprague–Dawley) до и спустя 30 мин после индукции ИМ, обусловленного перевязкой левой коронарной артерии. Крысам вводили физиологический раствор или грелин (150 мг/кг, подкожно) сразу после развития ИМ. Коронарные ангиограммы были записаны после внутривенного введения в-адреноблокатора (пропранолол 2 мг/кг). Для оценки влияния грелина на сосудистый тонус в изолированных внутренних молочных артериях использовали проволоочную миографию. Острый ИМ привел к усилению коронарной перфузии в неишемизированных зонах за счет расширения мелких артериол и рекрутирования микрососудов, независимо от лечения грелином. У крыс, получавших грелин, введение пропранолола не изменяло вызванную ишемией вазодилатацию. При этом у крыс, получавших физиологический раствор, блокада β-адренорецепторов нивелировала вазодилатацию мелких артериол. Наконец, данный гормон вызывал дозозависимую вазодилатацию колец внутренних молочных артерий, обусловленную фенилэфрином. И хотя выводы делать преждевременно, тем не менее это исследование позиционирует грелин как многообещающий компонент терапии, которую можно использовать в сочетании с рутинным лечением β-адреноблокаторами для сохранения коронарного кровотока и защите сердца у пациентов острым ИМ [36].

О.В. Груздева и соавт. оценили инсулинорезистентность (ИР) у 200 пациентов с ИМ, у которых на 1-е и 12-е сутки госпитализации определяли уровень глюкозы, инсулина, индекс ИР, показатели липидного спектра крови, концентрации адипокинов и грелина. ИР была обнаружена у 77% больных и ассоциировалась с наличием в анамнезе факторов сердечно-сосудистого риска, неблагоприятным клиническим течением заболевания, нарушениями липидного обмена. Высокий риск развития ИР был связан с возрастанием в 9 раз концентрации свободных жирных кислот в плазме крови. У больных с ИР отмечено увеличение концентрации лептина, резистина и снижение защитного действия адипонектина. Для концентрации грелина была характерна высокая специфичность и чувствительность: их снижение в 4 раза в остром периоде ИМ повышало риск развития ИР на 78%. Авторы констатировали: 1) весомыми факторами риска ИР у больных ИМ наряду с инсулинемией и гликемией являются увеличение концентрации свободных жирных кислот и дисбаланс в системе адипокинов на фоне дефицита грелина в остром и раннем восстановительном периодах болезни; 2) свободные жирные кислоты и грелин — перспективные маркеры для стратификации риска развития инсулинорезистентности у больных с ИМ [37].

Грелин и сердечная недостаточность

Как исследования на животных, так и клинические протоколы показали, что грелин улучшает функцию ЛЖ и уменьшает развитие процессов его ремоделирования [31]. Доказано, что грелин ингибирует постинфарктное ремоделирование миокарда и улучшает сердечную функцию за счет противовоспалительного эффекта и ингибирования апоптоза миокарда [31, 38]. Было показано, что сигнальный путь GHS-R1a принимает участие в процессах ремоделирования сердца, обусловленных ИМ [31]. Кроме того, грелин усиливал выживаемость и дифференцировку эмбриональных стволовых клеток человека (hESC) в зонах инфаркта [39]. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остром ИМ в сердце отмечено нарушение выработки грелина и компенсаторная экспрессия GHS-R1a [40]. Выявлены снижение GHS-R1a при диабетической кардиомиопатии и прямая корреляция с саркоплазматическим ретикуломом Ca²⁺-ATPase 2a (SERCA2a) [41]. Есть данные о том, что грелин подавляет выраженность фиброза в ткани сердца [42]. Дефицит GHS-R1a увеличивал активацию пути Wnt/бета-катенина при изопротеренол-индуцированном фиброзе миокарда и индуцировал активность воспаления с последующим высвобождением интерлейкина 18 (IL-18) [43]. Кардиопротекторный эффект грелина может быть обусловлен активацией сигналов JAK2/STAT3 (янус-киназа-2 / преобразователь сигналов и активатор транскрипции 3) и ингибированием передачи сигналов STAT1 [44]. M.J. Yuan et al. (2019) доложили, что грелин ингибирует эндотелиально-мезенхимальный переход, зависящий от GHS-R1a/AMPK (АМФК-активированная протеинкиназа)/Smad7 у грызунов, и грелин обладает протективным действием в отношении скелетной мышцы и тканей сердца при ишемическом повреждении вследствие устойчивой аутофагии, кроме того, он удаляет поврежденные митохондрии [45].

R. Sullivan et al. (2019) исследовали уровни грелина и экспрессию GHS-R у 10 пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Для измерения уровней GHS-R в образцах тканей применяли количественную флуоресцентную микроскопию с использованием флуоресцентного аналога грелина. Измеряли уровни грелина, натрийуретического пептида В-типа (BNP) и тканевых маркеров сократимости и роста кардиомиоцитов методом иммунофлуоресценции. Отмечена выраженная вариабельность экспрессии GHS-R и грелина в биоптатах эксплантированных сердец. Также выявлена сильная положительная корреляционная связь уровней GHS-R и грелина, оба маркера были отрицательно связаны с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Грелин имел более сильные положительные корреляции, чем BNP, с сигнальными маркерами сократимости и роста. Интересно, что тканевый грелин оказался более чувствительным индикатором, чем BNP, биохимических процессов, наблюдаемых при СН [46].

A. Aleksova et al. (2019) оценивали уровень грелина у 266 пациентов с дилатационной кардиомиопатией

(ДКМП) и у 200 пациентов контрольной группы соответствующего возраста, пола и ИМТ. Кроме того, была оценена экспрессия грелина и GHS-R в миокарде 41 пациентов с ДКМП и 11 лиц из контрольной группы. Пациенты с ДКМП имели значительно более низкие концентрации общего, ацилированного и неацилированного грелина по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ для всех). В контрольной группе отмечена отрицательная корреляция грелина с возрастом, мужским полом и ИМТ. Эти корреляции не отмечены у пациентов с ДКМП. Кроме того, общий грелин был выше у пациентов с более низкой ФВ ЛЖ ($<40\%$ ФВ ЛЖ против $40\% \leq$ ФВ ЛЖ $<49\%$ против ФВ ЛЖ $\geq 50\%$: 480,8 против 429,7 против 329,5 пг/мл, соответственно, $p=0,05$). Препропептид грелина экспрессировался больше у пациентов с ДКМП, чем у лиц контрольной группы ($p=0,0293$), в то время как GHS-R экспрессировался меньше у больных с ДКМП ($p < 0,001$). Отмечена отрицательная корреляционная связь между GHS-R и интерлейкином 1 (IL-1) ($r=-0,422$, $p=0,0103$) [47].

M. Elhadidy et al. (2019) исследовали влияние грелина на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов-бета (VEGF-B) и Cx-43 у 40 взрослых самцов крыс с кардиомиопатией (КМП), вызванной доксорубицином (DOX-индуцированной КМП). Проводили биохимический и гистопатологический анализы, электрокардиографию (ЭКГ), оценку систолического АД и иммуногистохимическое исследование VEGF-B и Cx-43 в образцах сердечной ткани. Продолжительность исследования составила 14 дней. При DOX-индуцированной КМП крыс выявлены значимые изменения ЭКГ: удлинение интервалов PR, QT, QTC и сегмента ST, уменьшение амплитуды и увеличение продолжительности комплекса QRS, брадикардия. Также было зарегистрировано снижение систолического АД, выявлено гистопатологическое повреждение миокарда в виде тяжелого фиброза со снижением экспрессии Cx-43 и VEGF-B. Лечение грелином привело к значительному улучшению всех исследуемых параметров и, вероятнее всего, было связано с увеличением экспрессии VEGF-B и Cx-43. Авторы резюмировали, что данный пептид является перспективным кардиопротекторным препаратом для пациентов с DOX-индуцированной КМП, но для оценки его терапевтических эффектов необходимы дальнейшие более глубокие исследования [48].

R. Sullivan et al. (2020) изучили образцы биопсии из ЛЖ и левого предсердия у 25 пациентов с клапанными пороками и сохраненной ФВ ЛЖ, из них 13 также имели поражение коронарной артерии (1-я группа). При аутопсии были взяты образцы ткани в контрольной группе (2-я группа — не имевшие заболевания сердца). Используя количественную конфокальную флуоресцентную микроскопию, уровни GHS-R оценивали с использованием Drg3 (н-октаноила), Lys19 (сульфо-Cy5) грелина (1-19) и определяли иммунофлуоресценцию грелина, BNP и маркера сократимости саркоплазматического ретикулула SERCA2a. Отмечена статистически достоверная

положительная корреляционная связь между GHS-R и грелином только в пораженной ткани. Отмечена ассоциация уровней грелина и BNP в ЛЖ. GHS-R, грелин и BNP сильно и достоверно коррелировали с SERCA2a только у больных из 1-й группы [49].

Y. Yin et al. (2020) провели исследование по оценке прогностической ценности биологического маркера грелина у 241 пожилых пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН). За 14 мес наблюдения зафиксировано 57 смертей и 33 повторные госпитализации, обусловленные СН. Уровни грелина в плазме были значительно повышены у пожилых пациентов с ОСН по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы ($p < 0,001$). Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) имели значительно более высокие исходные уровни маркера ($p < 0,001$). Показатели грелина положительно коррелировали с концентрациями предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и показателями тяжести СН, также отмечена отрицательная связь с критериями нутритивного статуса (во всех случаях $p < 0,05$). Логарифмически преобразованные уровни грелина были независимо связаны с неблагоприятными ССС (отношение рисков=2,64; 95% доверительный интервал (ДИ)=1,11–6,25, $p=0,028$). Включение грелина и NT-proBNP в эталонную модель улучшило C-статистику (с 0,742–0,780 и 0,836–0,857; $p=0,074$ и 0,044 соответственно), что привело к улучшению чистого индекса переклассификации (NRI) (14,42 и 10,45%, $p=0,020$ и $p=0,025$ соответственно) и интегрального индекса дискриминации (IDI) (5,64 и 3,60%, в обоих случаях $p < 0,001$). Пациенты, у которых были отмечены указанные выше медианные уровни NT-proBNP и грелина, имели значительно более высокий риск развития неблагоприятных ССС ($p < 0,001$) [50].

Y. Chen et al. (2021) провели проспективное исследование по оценке уровней грелина в плазме крови у пациентов с ОСН. В нем участвовали 92 пациента с ОСН из кардиологического отделения Народной больницы г. Вэйфана (Китайская Народная Республика) и 50 здоровых добровольцев соответствующего возраста и пола (контрольная группа) с мая 2018 по октябрь 2019 года. Уровни грелина были выше у пациентов с ОСН через 1, 3, 12 и 24 ч от момента госпитализации в стационар по сравнению с контрольной группой (во всех случаях $p < 0,01$). Значения пептида через 3 ч от момента поступления у пациентов с ОСН отрицательно коррелировали с конечным диастолическим диаметром ЛЖ и его ФВ (в обоих случаях $p < 0,05$). Неблагоприятные ССС возникли у 48 пациентов с ОСН. Уровни грелина были выше в группе больных с неблагоприятными ССС, чем в группе без неблагоприятных ССС (измеренные через 1 ч ($p=0,011$) и 3 ч ($p=0,034$) от момента госпитализации). Многопараметрическая регрессия показала, что концентрация грелина через 3 часа была независимо связана с неблагоприятными ССС (отношение шансов (OR)=0,629; 95% ДИ: 0,515–0,742, $p=0,010$) [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск новых биологических маркеров, изучение их патофизиологической роли и изменения их уровня под действием различных вариантов лечения, позволяют глубже понять патогенетические аспекты развития и течения ССЗ. Новые биомаркеры, такие как фактор роста фибробластов 23, фактор роста фибробластов 15, аденомедуллин, маркер фиброза галектин 3, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-СХ3СL1, суррогатный маркер вазопрессина, неоптерин, трансмембранный протеогликан синдекан 1 и другие, все больше находят свое место в реальной клинической практике [52–54]. В настоящее время существуют современные технологии для идентификации новых биологических маркеров. Следующим закономерным шагом, вероятнее всего, станет создание мультимаркерной модели. Для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области открывают широкие перспективы не только для обнаружения новых биологических маркеров, но и возможного прогресса в лечении ССЗ [55–57].

В обзоре освещены современные литературные данные о пептидном гормоне грелине. Помимо стимуляции аппетита и регулирования энергетического баланса, грелин и его рецептор ГР оказывают непосредственное воздействие на сердечно-сосудистую систему — противовоспалительное, антиапоптотное, ингибирование симпатической активации, регуляция аутофагии и функции эндотелия. Было показано, что введение грелина положительно влияет на сократимость сердца при различных кардиологических заболеваниях. Эффект грелина реализуется с помощью различных механизмов, включающих непосредственное влияние на кардиомиоциты, клетки эндотелия и активность вегетативной нервной системы. Полученные данные говорят о перспективах использования грелина в качестве нового терапевтического средства для больных кардиологического профиля. Однако грелин не является стабильным пептидом, достаточно легко трансформируется и деградирует, в связи с чем его клиническое применение требует скрупулезной проверки [58]. Грелин влияет на GHS-R1α в центральной нервной системе, стимулируя появление чувства голода, а также действует на рецепторы поджелудочной железы,

ингибируя глюкозозависимую секрецию инсулина. Дальнейшее применение грелина может привести к ожирению и снижению толерантности к глюкозе [58]. Необходимо дальнейшее более глубинное понимание роли грелина, а также будущие клинические исследования для определения диагностической, прогностической и возможно терапевтической значимости данного биомаркера [58].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; Т.В. Пинчук — кооперация авторского состава, поиск литературных источников; И.Е. Байкова — редактирование текста; Л.М. Шнахова, Р.К. Валиев, Р.А. Аракелян, М.Р. Калова — поиск литературных источников; К.В. Воронкова — научное консультирование статьи; А.М. Рахаев — научное консультирование и поиск литературных источников; И.Г. Никитин — редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи.

Author's contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Author contributions: A.M. Aliyeva created the idea for the manuscript, searched for literary sources, wrote the article, and performed the final editing of the manuscript; T.V. Pinchuk organized cooperation of the authors and searched for literary sources; I.E. Baikova edited the text; L.M. Shnakhova, R.K. Valiev, R.A. Arakelyan, and M.R. Kalova searched for literary sources. K.V. Voronkova performed scientific consultation on the article; A.M. Rakhayev performed scientific consulting and search for literary sources; I.G. Nikitin edited the text and approved the final version of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature*. 1999. Vol. 402, N 6762. P. 656–660. doi: 10.1038/45230
2. Tokudome T., Otani K., Miyazato M., Kangawa K. Ghrelin and the heart // *Peptides*. 2019. Vol. 111, N P. 42–46. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.006
3. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F., et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release // *Science*. 1996. Vol. 273, N 5277. P. 974–977. doi: 10.1126/science.273.5277.974
4. Tokudome T., Kangawa K. Physiological significance of ghrelin in the cardiovascular system // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019. Vol. 95, N 8. P. 459–467. doi: 10.2183/pjab.95.032

5. Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretchmer O., et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science*. 2005. Vol. 310, N 5750. P. 996–999. doi: 10.1126/science.1117255
6. Kim S., Nam Y., Shin S.J., et al. The Potential Roles of Ghrelin in Metabolic Syndrome and Secondary Symptoms of Alzheimer's Disease // *Front Neurosci*. 2020. Vol. 14, N. P. 583097. doi: 10.3389/fnins.2020.583097
7. Nunez-Salces M., Li H., Feinle-Bisset C., et al. The regulation of gastric ghrelin secretion // *Acta Physiol (Oxf)*. 2021. Vol. 231, N 3. P. e13588. doi: 10.1111/apha.13588
8. Bang A.S., Soule S.G., Yandle T.G., et al. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma // *J Endocrinol*. 2007. Vol. 192, N 2. P. 313–323. doi: 10.1677/JOE-06-0021
9. Hosoda H., Kojima M., Matsuo H., Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor // *J Biol Chem*. 2000. Vol. 275, N 29. P. 21995–22000. doi: 10.1074/jbc.M002784200
10. Hopkins A.L., Nelson T.A., Guschina I.A., et al. Unacylated ghrelin promotes adipogenesis in rodent bone marrow via ghrelin O-acyl transferase and GHS-R1a activity: evidence for target cell-induced acylation // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N. P. 45541. doi: 10.1038/srep45541
11. Yanagi S., Sato T., Kangawa K., Nakazato M. The Homeostatic Force of Ghrelin // *Cell Metab*. 2018. Vol. 27, N 4. P. 786–804. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.008
12. Tauber M., Coupaye M., Diene G., et al. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system // *J Neuroendocrinol*. 2019. Vol. 31, N 7. P. e12728. doi: 10.1111/jne.12728
13. Lv Y., Liang T., Wang G., Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism // *Biosci Rep*. 2018. Vol. 38, N 5. P. doi: 10.1042/BSR20181061
14. Sakata I., Takemi S. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021. Vol. 28, N 2. P. 238–242. doi: 10.1097/MED.0000000000000610
15. Date Y., Kojima M., Hosoda H., et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141, N 11. P. 4255–4261. doi: 10.1210/endo.141.11.7757
16. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м² // *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15, № 1. С. 30–38. doi: 10.14341/omet2018130-38
17. Lewinski A., Karbownik-Lewinska M., Wiecek-Szukala K., et al. Contribution of Ghrelin to the Pathogenesis of Growth Hormone Deficiency // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 16. P. doi: 10.3390/ijms22169066
18. Airapetov M.I., Eresko S.O., Lebedev A.A., et al. Expression of Ghrelin Receptor GHS-R1a in The Brain (Mini Review) // *Mol Biol (Mosk)*. 2021. Vol. 55, N 4. P. 578–584. doi: 10.31857/S0026898421040029
19. Xiao X., Bi M., Jiao Q., et al. A new understanding of GHSR1a – independent of ghrelin activation // *Ageing Res Rev*. 2020. Vol. 64, N. P. 101187. doi: 10.1016/j.arr.2020.101187
20. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A., et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. Vol. 87, N 6. P. 2988. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
21. Gupta S., Mitra A. Heal the heart through gut (hormone) ghrelin: a potential player to combat heart failure // *Heart Fail Rev*. 2021. Vol. 26, N 2. P. 417–435. doi: 10.1007/s10741-020-10032-2
22. Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., и др. Диагностика инсулинорезистентности у пациентов высокого-сердечно-сосудистого риска: фокус на пептидный гормон грелин // *Атеросклероз*. 2019. Т. 15, № 3. С. 42–49. doi: 10.15372/ATER20190303.
23. Matsumura K., Tsuchihashi T., Fujii K., et al. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits // *Hypertension*. 2002. Vol. 40, N 5. P. 694–699. doi: 10.1161/01.hyp.0000035395.51441.10
24. Mao Y., Tokudome T., Otani K., et al. Excessive sympathoactivation and deteriorated heart function after myocardial infarction in male ghrelin knockout mice // *Endocrinology*. 2013. Vol. 154, N 5. P. 1854–1863. doi: 10.1210/en.2012-2132
25. Mager U., Kolehmainen M., Lindstrom J., et al. Association between ghrelin gene variations and blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance // *Am J Hypertens*. 2006. Vol. 19, N 9. P. 920–926. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.017
26. Sato T., Nakashima Y., Nakamura Y., et al. Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension // *J Mol Neurosci*. 2011. Vol. 43, N 2. P. 193–199. doi: 10.1007/s12031-010-9414-1
27. Yu A.P., Ugwu F.N., Tam B.T., et al. Ghrelin Axis Reveals the Interacting Influence of Central Obesity and Hypertension // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. Vol. 9, N. P. 534. doi: 10.3389/fendo.2018.00534
28. Zhang M., Fang W.Y., Qu X.K., et al. AMPK activity is down-regulated in endothelial cells of GHS-R(-/-) mice // *Int J Clin Exp Pathol*. 2013. Vol. 6, N 9. P. 1770–1780. PMC3759483
29. Virdis A., Duranti E., Colucci R., et al. Ghrelin restores nitric oxide availability in resistance circulation of essential hypertensive patients: role of NAD(P)H oxidase // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36, N 43. P. 3023–3030. doi: 10.1093/eurheartj/ehv365
30. Yang D., Liu Z., Zhang H., Luo Q. Ghrelin protects human pulmonary artery endothelial cells against hypoxia-induced injury via PI3-kinase/Akt // *Peptides*. 2013. Vol. 42, N. P. 112–117. doi: 10.1016/j.peptides.2013.01.012
31. Yuan M.J., Li W., Zhong P. Research progress of ghrelin on cardiovascular disease // *Biosci Rep*. 2021. Vol. 41, N 1. P. doi: 10.1042/BSR20203387
32. Mao Y., Tokudome T., Otani K., et al. Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves // *Endocrinology*. 2012. Vol. 153, N 7. P. 3426–3434. doi: 10.1210/en.2012-1065
33. Ma T., Su Y., Lu S., et al. Ghrelin expression and significance in 92 patients with atrial fibrillation // *Anatol J Cardiol*. 2017. Vol. 18, N 2. P. 99–102. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7621
34. Sax B., Merkely B., Turi K., et al. Characterization of pericardial and plasma ghrelin levels in patients with ischemic and non-ischemic heart disease // *Regul Pept*. 2013. Vol. 186, N. P. 131–136. doi: 10.1016/j.regpep.2013.08.003
35. Akboga M.K., Tacoy G., Yilmaz Demirtas C., et al. [As cardioprotective and angiogenic biomarker, can ghrelin predict

coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis? // *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017. Vol. 45, N 4. P. 316–323. doi: 10.5543/tkda.2017.96169

36. Pearson J.T., Collie N., Lamberts R.R., et al. Ghrelin Preserves Ischemia-Induced Vasodilation of Male Rat Coronary Vessels Following beta-Adrenergic Receptor Blockade // *Endocrinology*. 2018. Vol. 159, N 4. P. 1763–1773. doi: 10.1210/en.2017-03070

37. Груздева О.В., Каретникова В.Н., Акбашева О.Е., и др. Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда // *Вестник РАМН*. 2013. № 7. С. 13–19. doi: 10.15690/vramn.v68i7.706

38. Raghay K., Akki R., Bensaid D., Errami M. Ghrelin as an anti-inflammatory and protective agent in ischemia/reperfusion injury // *Peptides*. 2020. Vol. 124, N. P. 170226. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170226

39. Gao M., Yang J., Liu G., et al. Ghrelin promotes the differentiation of human embryonic stem cells in infarcted cardiac microenvironment // *Peptides*. 2012. Vol. 34, N 2. P. 373–379. doi: 10.1016/j.peptides.2012.02.006

40. Matsumoto M., Yasuda S., Miyazaki S., et al. Decreased serum ghrelin levels in patients with acute myocardial infarction // *Tohoku J. Exp Med*. 2013. Vol. 231, N 3. P. 235–242. doi: 10.1620/tjem.231.235

41. Sullivan R., McGirr R., Hu S., et al. Changes in the Cardiac GHSR1a-Ghrelin System Correlate With Myocardial Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy in Mice // *J Endocr Soc*. 2018. Vol. 2, N 2. P. 178–189. doi: 10.1210/js.2017-00433

42. Yang C., Liu J., Liu K., et al. Ghrelin suppresses cardiac fibrosis of post-myocardial infarction heart failure rats by adjusting the activin A-follistatin imbalance // *Peptides*. 2018. Vol. 99, N. P. 27–35. doi: 10.1016/j.peptides.2017.10.018

43. Wang M., Qian L., Li J., et al. GHSR deficiency exacerbates cardiac fibrosis: role in macrophage inflammasome activation and myofibroblast differentiation // *Cardiovasc Res*. 2020. Vol. 116, N 13. P. 2091–2102. doi: 10.1093/cvr/cvz318

44. Eid R.A., Alkhateeb M.A., Eleawa S., et al. Cardioprotective effect of ghrelin against myocardial infarction-induced left ventricular injury via inhibition of SOCS3 and activation of JAK2/STAT3 signaling // *Basic Res Cardiol*. 2018. Vol. 113, N 2. P. 13. doi: 10.1007/s00395-018-0671-4

45. Yuan M.J., Wang T. The new mechanism of Ghrelin/GHSR-1a on autophagy regulation // *Peptides*. 2020. Vol. 126, N. P. 170264. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170264

46. Sullivan R., Randhawa V.K., Stokes A., et al. Dynamics of the Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor System in the Human Heart Before and After Cardiac Transplantation // *J Endocr Soc*. 2019. Vol. 3, N 4. P. 748–762. doi: 10.1210/js.2018-00393

47. Aleksova A., Beltrami A.P., Bevilacqua E., et al. Ghrelin Derangements in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Impact of Myocardial Disease Duration and Left Ventricular Ejection Fraction // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, N 8. P. doi: 10.3390/jcm8081152

48. Elhadidy M.G., Elmasry A., Rabei M.R., Eladel A.E. Effect of ghrelin on VEGF-B and connexin-43 in a rat model of doxorubicin-induced cardiomyopathy // *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019. Vol. 31, N 1. P. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0212

49. Sullivan R., Randhawa V.K., Lalonde T., et al. Regional Differences in the Ghrelin-Growth Hormone Secretagogue Receptor Signaling System in Human Heart Disease // *CJC Open*. 2021. Vol. 3, N 2. P. 182–194. doi: 10.1016/j.cjco.2020.10.015

50. Yuan Y., Huang F., Deng C., Zhu P. The Additional Prognostic Value of Ghrelin for Mortality and Readmission in Elderly Patients with Acute Heart Failure // *Clin Interv Aging*. 2020. Vol. 15, N. P. 1353–1363. doi: 10.2147/CIA.S259889

51. Chen Y., Zhou S., Zhang A., et al. Temporal changes and prognostic value of plasma ghrelin level in patients with acute heart failure: a prospective study // *Heart Vessels*. 2022. Vol. 37, N 3. P. 419–425. doi: 10.1007/s00380-021-01935-7

52. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

53. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение ко-пептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209

54. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 5. С. 83–86. doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186

55. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Батов М.А., и др. Синдекан-1 и сердечно-сосудистые заболевания // *Терапия*. 2021. № 8. С. 121–128. doi: 10.18565/therapy.2021.8.121–128.

56. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 6. С. 522–526.

57. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91, № 9. С. 145–149.

58. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Белик Е.В., и др. Грелин – физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система // *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 3. С. 60–67. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10220

REFERENCES

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656–660. doi: 10.1038/45230

2. Tokudome T, Otani K, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin and the heart. *Peptides*. 2019;111:42–46. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.006

3. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996;273(5277):974–977. doi: 10.1126/science.273.5277.974

4. Tokudome T, Kangawa K. Physiological significance of ghrelin in the cardiovascular system. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019;95(8):459–467. doi: 10.2183/pjab.95.032

5. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005;310(5750):996–999. doi: 10.1126/science.1117255

6. Kim S, Nam Y, Shin SJ, et al. The Potential Roles of Ghrelin in Metabolic Syndrome and Secondary Symptoms of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2020;14:583097. doi: 10.3389/fnins.2020.583097
7. Nunez-Salces M, Li H, Feinle-Bisset C, et al. The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiol (Oxf).* 2021;231(3):e13588. doi: 10.1111/apha.13588
8. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, et al. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol.* 2007;192(2):313–323. doi: 10.1677/JOE-06-0021
9. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem.* 2000;275(29):21995–22000. doi: 10.1074/jbc.M002784200
10. Hopkins AL, Nelson TA, Guschina IA, et al. Unacylated ghrelin promotes adipogenesis in rodent bone marrow via ghrelin O-acyl transferase and GHS-R1a activity: evidence for target cell-induced acylation. *Sci Rep.* 2017;7:45541. doi: 10.1038/srep45541
11. Yanagi S, Sato T, Kangawa K, Nakazato M. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab.* 2018;27(4):786–804. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.008
12. Tauber M, Coupaye M, Diene G, et al. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. *J Neuroendocrinol.* 2019;31(7):e12728. doi: 10.1111/jne.12728
13. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep.* 2018;38(5). doi: 10.1042/BSR20181061
14. Sakata I, Takemi S. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(2):238–242. doi: 10.1097/MED.0000000000000610
15. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 2000;141(11):4255–4261. doi: 10.1210/endo.141.11.7757
16. Tichonenko EV, Tsoi UA, Vasilieva EY, Babenko AY. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35 kg /m². *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):30–38. (In Russ). doi: 10.14341/omet2018130-38
17. Lewinski A, Karbownik-Lewinska M, Wieczorek-Szukala K, et al. Contribution of Ghrelin to the Pathogenesis of Growth Hormone Deficiency. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16). doi: 10.3390/ijms22169066
18. Airapetov MI, Eresko SO, Lebedev AA, et al. [Expression of Ghrelin Receptor GHS-R1a in The Brain (Mini Review)]. *Mol Biol (Mosk).* 2021;55(4):578–584. doi: 10.31857/S0026898421040029
19. Xiao X, Bi M, Jiao Q, et al. A new understanding of GHSR1a – independent of ghrelin activation. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101187. doi: 10.1016/j.arr.2020.101187
20. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2988. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
21. Gupta S, Mitra A. Heal the heart through gut (hormone) ghrelin: a potential player to combat heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26(2):417–435. doi: 10.1007/s10741-020-10032-2
22. Belik EV, Gruzdeva OV, Dyleva YA, et al. Diagnosis of insulin resistance in patients at high cardiovascular risk: focus on peptide hormone ghrelin. *Atheroscler.* 2019;15(3):42–49. (In Russ). doi: 10.15372/ATER20190303
23. 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
24. Mao Y, Tokudome T, Otani K, et al. Excessive sympathoactivation and deteriorated heart function after myocardial infarction in male ghrelin knockout mice. *Endocrinology.* 2013;154(5):1854–1863. doi: 10.1210/en.2012-2132
25. Mager U, Kolehmainen M, Lindstrom J, et al. Association between ghrelin gene variations and blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Hypertens.* 2006;19(9):920–926. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.017
26. Sato T, Nakashima Y, Nakamura Y, et al. Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension. *J Mol Neurosci.* 2011;43(2):193–199. doi: 10.1007/s12031-010-9414-1
27. Yu AP, Ugwu FN, Tam BT, et al. Ghrelin Axis Reveals the Interacting Influence of Central Obesity and Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:534. doi: 10.3389/fendo.2018.00534
28. Zhang M, Fang WY, Qu XK, et al. AMPK activity is down-regulated in endothelial cells of GHS-R(-/-) mice. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(9):1770–1780. PMC3759483
29. Virdis A, Duranti E, Colucci R, et al. Ghrelin restores nitric oxide availability in resistance circulation of essential hypertensive patients: role of NAD(P)H oxidase. *Eur Heart J.* 2015;36(43):3023–3030. doi: 10.1093/eurheartj/ehv365
30. Yang D, Liu Z, Zhang H, Luo Q. Ghrelin protects human pulmonary artery endothelial cells against hypoxia-induced injury via PI3-kinase/Akt. *Peptides.* 2013;42:112–117. doi: 10.1016/j.peptides.2013.01.012
31. Yuan MJ, Li W, Zhong P. Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Biosci Rep.* 2021;41(1). doi: 10.1042/BSR20203387
32. Mao Y, Tokudome T, Otani K, et al. Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves. *Endocrinology.* 2012;153(7):3426–3434. doi: 10.1210/en.2012-1065
33. Ma T, Su Y, Lu S, et al. Ghrelin expression and significance in 92 patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(2):99–102. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7621
34. Sax B, Merkely B, Turi K, et al. Characterization of pericardial and plasma ghrelin levels in patients with ischemic and non-ischemic heart disease. *Regul Pept.* 2013;186:131–136. doi: 10.1016/j.regpep.2013.08.003
35. Akboga MK, Tacoy G, Yilmaz Demirtas C, et al. As cardioprotective and angiogenic biomarker, can ghrelin predict coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis? *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45(4):316–323. doi: 10.5543/tkda.2017.96169
36. Pearson JT, Collie N, Lamberts RR, et al. Ghrelin Preserves Ischemia-Induced Vasodilation of Male Rat Coronary Vessels Following beta-Adrenergic Receptor Blockade. *Endocrinology.* 2018;159(4):1763–1773. doi: 10.1210/en.2017-03070
37. Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Akbasheva OE, et al. Lipid, Adipokine and Ghrelin Concentrations in Myocardial Infarction

Patients with Insulin Resistance. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(7):13–19. (In Russ). doi: 10.15690/vramn.v68i7.706

38. Raghay K, Akki R, Bensaid D, Errami M. Ghrelin as an anti-inflammatory and protective agent in ischemia/reperfusion injury. *Peptides*. 2020;124:170226. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170226

39. Gao M, Yang J, Liu G, et al. Ghrelin promotes the differentiation of human embryonic stem cells in infarcted cardiac microenvironment. *Peptides*. 2012;34(2):373–379. doi: 10.1016/j.peptides.2012.02.006

40. Matsumoto M, Yasuda S, Miyazaki S, et al. Decreased serum ghrelin levels in patients with acute myocardial infarction. *Tohoku J. Exp Med*. 2013;231(3):235–242. doi: 10.1620/tjem.231.235

41. Sullivan R, McGirr R, Hu S, et al. Changes in the Cardiac GHSR1a-Ghrelin System Correlate With Myocardial Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy in Mice. *J Endocr Soc*. 2018;2(2):178–189. doi: 10.1210/js.2017-00433

42. Yang C, Liu J, Liu K, et al. Ghrelin suppresses cardiac fibrosis of post-myocardial infarction heart failure rats by adjusting the activin A-follistatin imbalance. *Peptides*. 2018;99:27–35. doi: 10.1016/j.peptides.2017.10.018

43. Wang M, Qian L, Li J, et al. GHSR deficiency exacerbates cardiac fibrosis: role in macrophage inflammasome activation and myofibroblast differentiation. *Cardiovasc Res*. 2020;116(13):2091–2102. doi: 10.1093/cvr/cvz318

44. Eid RA, Alkhateeb MA, Eleawa S, et al. Cardioprotective effect of ghrelin against myocardial infarction-induced left ventricular injury via inhibition of SOCS3 and activation of JAK2/STAT3 signaling. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(2):13. doi: 10.1007/s00395-018-0671-4

45. Yuan MJ, Wang T. The new mechanism of Ghrelin/GHSR-1a on autophagy regulation. *Peptides*. 2020;126:170264. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170264

46. Sullivan R, Randhawa VK, Stokes A, et al. Dynamics of the Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor System in the Human Heart Before and After Cardiac Transplantation. *J Endocr Soc*. 2019;3(4):748–762. doi: 10.1210/js.2018-00393

47. Aleksova A, Beltrami AP, Bevilacqua E, et al. Ghrelin Derangements in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Impact of Myocardial Disease Duration and Left Ventricular Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2019;8(8). doi: 10.3390/jcm8081152

ОБ АВТОРАХ

***Алиева Амина Магомедовна**, к.м.н., доцент;
адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>,
SPIN-код: 2749-6427, e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Пинчук Татьяна Витальевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7877-4407>,
e-mail: doktor2000@inbox.ru

Байкова Ирина Евгеньевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>,
SPIN-код: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

Шнахова Лидия Мухамедовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>,
e-mail: Shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

48. Elhadidy MG, Elmasry A, Rabei MR, Eladel AE. Effect of ghrelin on VEGF-B and connexin-43 in a rat model of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019;31(1). doi: 10.1515/jbcpp-2018-0212

49. Sullivan R, Randhawa VK, Lalonde T, et al. Regional Differences in the Ghrelin-Growth Hormone Secretagogue Receptor Signalling System in Human Heart Disease. *CJC Open*. 2021;3(2):182–194. doi: 10.1016/j.cjco.2020.10.015

50. Yuan Y, Huang F, Deng C, Zhu P. The Additional Prognostic Value of Ghrelin for Mortality and Readmission in Elderly Patients with Acute Heart Failure. *Clin Interv Aging*. 2020;15:1353–1363. doi: 10.2147/CIA.S259889

51. Chen Y, Zhou S, Zhang A, et al. Temporal changes and prognostic value of plasma ghrelin level in patients with acute heart failure: a prospective study. *Heart Vessels*. 2022;37(3):419–425. doi: 10.1007/s00380-021-01935-7

52. Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical Value of Blood Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

53. Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209

54. Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83–86. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186

55. Aliyeva AM, Pinchuk TV, Batov MA, et al. Sindecin-1 and cardiovascular diseases. *Therapy*. 2021;8(1):121–128. (In Russ). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.121-128>

56. Aliyeva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522–526. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.6.200606

57. Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(9):145–149. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226

58. Gruzdeva OV, Borodkina DA, Belik EV, et al. Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System. *Kardiologiya*. 2019;59(3):60–67. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2019.3.10220

AUTHORS INFO

***Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
address: 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>,
SPIN code: 2749-6427, e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Tatyana V. Pinchuk, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7877-4407>,
e-mail: doktor2000@inbox.ru

Irina E. Baikova, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>,
SPIN code: 3054-8884,
e-mail: 1498553@mail.ru

Lidia M. Shnakhova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>,
e-mail: Shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

Воронкова Кира Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>,
SPIN-код: 1636-7627,
e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Валиев Рамиз Камрадинович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>,
SPIN-код: 2855-2867,
e-mail: Radiosurgery@bk.ru

Рахаев Алик Магомедович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>,
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Аракелян Роза Арамовна;
e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru

Калова Марина Ризуановна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>,
e-mail: marina717717@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>,
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Kira V. Voronkova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>,
SPIN code: 1636-7627,
e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Ramiz K. Valiev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>,
SPIN code: 2855-2867,
e-mail: Radiosurgery@bk.ru

Alik M. Rakhaev, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>,
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Roza A. Arakelyan;
e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru

Marina R. Kalova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>,
e-mail: marina717717@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>,
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author