

УДК 612.3:577.175.7

Віктор ГОРДІЄНКО

кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіришенблата, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (gordienko.viktor@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1671-8653

Олеся ПЕРЕПЕЛИЦЯ

кандидат біологічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-4912-3696

SCOPUS: 57222552006

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фізичного виховання спорту та здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ірина ГОРДІЄНКО

викладач фармакології, Чернівецький медичний фаховий коледж, вул. Героїв Майдану, 60, м. Чернівці, Україна, 58001

ORCID: 0009-0005-9501-2833

Бібліографічний опис статті: Гордієнко В., Перепелиця О., Горчакова Н., Гарник Т., Гордієнко І. (2024). Грелін – нейрогуморальний регулятор фізіологічних процесів в організмі (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 40–51, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-40>

ГРЕЛІН – НЕЙРОГУМОРАЛЬНИЙ РЕГУЛЯТОР ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Грелін, шлунковий пептидний гормон, привернув увагу вчених як унікальна система з багатофункціональним впливом на фізіологічні процеси в організмі. Поширеність цього гормону та його рецепторів у різних органах і системах свідчить про його важливу роль у гомеостазі організму, здійснюючи нейрогуморальний контроль фізіологічних функцій.

Мета дослідження – висвітлення та аналіз сучасних знань і ключових ідей у вивченні греліну та розкриття основних тенденцій подальших досліджень.

Матеріал і методи. Проведено науковий пошук у сучасних джерелах інформації з використанням методів аналізу та узагальнення отриманих даних.

Результати дослідження. Грелін – основний учасник нещодавно відкритого механізму регуляції апетиту та харчової поведінки, контролює відчуття голоду, масу тіла, енергетичний гомеостаз завдяки вивільненню орексичних пептидів та нейроендокринних медіаторів. Грелін має ще багато інших важливих ролей, таких як: стимуляція вивільнення гормону росту; нейроендокринна регуляція енергетичного балансу; метаболізму глюкози; регулювання серцево-судинної діяльності; модуляція стресу, тривоги, когнітивних функцій, фізіології сну, запальних процесів, неопластичних станів. Зростає визнання нейротропних ефектів гормону свідчить, що грелін є ключовим чинником у стрянні нейрогенезу гіпокампу, здібностям до навчання та функції пам'яті. Грелін відіграє важливу роль у протистоянні стресовій поведінці, емоціям страху, тривоги, депресії й водночас може бути ендокринним чинником ожиріння, спричиненого стресом. Існують поодинокі суперечливі несистематизовані дані впливу грелінової системи на процеси канцерогенезу. Потребують поглибленого вивчення механізми, які регулюють синтез і секрецію греліну, ролі неацильованого греліну в регуляції гомеостазу, роль греліну при різних захворюваннях. Показана можливість застосування греліну як біомаркера стресу, серцевої дисфункції, специфічного маркера інсулінорезистентності при інфаркті міокарда.

Висновок. Фармакологічний контроль сигналізації грелінової вісі є багатоперспективним способом вирішення проблем зі здоров'ям і може бути варіантом для пацієнтів за різних патологічних станів.

Ключові слова: грелін, харчова поведінка, нейроендокринна регуляція.

Viktor GORDIENKO

Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (gordienko.viktor@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1671-8653

Olesia PEREPELYTSIA

Candidate of Biological Science, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000, (perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-4912-3696

SCOPUS: 57222552006

Nadiya GORCHAKOVA

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Tatyana HARNYK

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Physical Education, Sports and Human Health, V.I. Vernadskyi Tavria National University, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Irina GORDIENKO

Teacher of Pharmacology of the Chernivtsi Professional College of Medicine, Heroiv of the Maidan str., 60, Chernivtsi, Ukraine, 58001 (pharmcmk@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-9501-2833

To cite this article: Gordienko V., Perepelytsia O., Gorchakova N., Harnyk T., Gordienko I. (2024). Ghrelin – neurohumoralnyi rehuliator fiziologichnykh protsesiv v orhanizmi (ohliad literatury) [Ghrelin is a neurohumoral regulator of physiological processes in the body (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 40–51, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-40>

GHRELIN – A NEUROHUMORAL REGULATOR OF PHYSIOLOGICAL PROCESSES IN THE BODY (LITERATURE REVIEW)

Actuality. Ghrelin is a stomach-generated peptide hormone that attracts intense attention due to its unique importance and multifunctional effects on the physiological activity of the human organism. Since this hormone and its receptors are found in many organs and systems, it is important in maintaining the organism's homeostasis and providing neurohumoral control over some physiological functions.

The aim of the study. In this survey, we discuss and analyze the modern information and key ideas in the research of ghrelin and outline the main trends in further investigations in this field.

Material and methods. A scientific search was conducted in modern sources of information using methods of analysis and generalization of the obtained data

Research results. Ghrelin is a leading factor behind the newly discovered mechanism regulating appetite and eating behavior. It also controls the feeling of hunger, body weight and promotes energy homeostasis in the human body by releasing orexigenic peptides and neuromediators. Besides, ghrelin also takes part in other important processes such as stimulation of a growth hormone release, neuroendocrine control of the body's energy balance and the metabolism of glucose, modulation of stress, anxiety, cognitive activity, the physiology of sleeping, and countering the inflammation processes. The growing understanding of the neurotropic activity of the hormone proves that ghrelin is a key factor in facilitating the synthesis of the hippocampus and in the regulation of learning ability and memory functions. It is important for resistance to stress and fear, relieving anxiety and depression. On the other hand, it can act as an endocrine promoter of stress-caused obesity. Ghrelin also regulates and normalizes cardiovascular activity. There are some rare and contradictory reports of ghrelin-stimulated carcinogenesis. Further research is required to clarify the mechanism of synthesis and secretion of ghrelin, the effect of non-acylated ghrelin in homeostasis control, and the possible involvement of ghrelin in developing some diseases. It has been shown that ghrelin can act as a biomarker of stress, heart dysfunction, a specific marker of insulin resistance, and metabolic syndrome.

Conclusion. The pharmaceutical control of the ghrelin axis is a promising way to resolve health problems, which can be applied to patients in various pathological states.

Key words: ghrelin, eating behavior, neurohumoral regulator.

Вступ. Актуальність. В останні роки одним із потенційних біомаркерів і нейрогуморальних регуляторів фізіологічних процесів в організмі вважають грелін (Elizabeth A. et al., 2020; Bouillon-Minois J. B et al., 2021; Zaichenko A.V. et al., 2020). Поширеність цього пептиду і його рецепторів у різних тканинах та органах тварин і людей свідчить про важливу його роль у підтримці гомеостазу організму (Alina Sovetkina, et al., 2020; Jianfeng Sun et al., 2023).

Грелін не лише сприяє вивільненню гормону росту з клітин гормону росту гіпофіза (Andrzej Lewiński et al., 2021), а й є необхідним учасником нещодавно відкритого механізму регулювання апетиту та енергетичного балансу завдяки стимуляції вивільнення орексичних пептидів та нейромедіаторів. Основними чинниками єдиної регуляторної системи, відповідальної за проведення інформації про енергетичний баланс організму до центральної нервової системи, вважають грелін і лептин (Pilar Marcos & Rafael Coveñas, 2022, 4026–4049; Lucas B. Comeras et al., 2019; Milan Obradovic et al., 2021). Нервова провідність греліну у різних ділянках гіпоталамуса впливає на апетит, опосередковано на споживання їжі, бере участь у метаболічних процесах в організмі та регуляції їх порушень за різних патологічних станів. Грелін як пептидний гормон мозку та кишечника відіграє важливу багатофункціональну роль у регулюванні метаболічного балансу при розладах травної системи, ожирінні, анорексії, когнітивних порушеннях, стресі, депресії, тривожній поведінці, запаленні, серцево-судинних захворюваннях тощо (Urbanovych A.M. & Laniush F. V., 2020, 145–151; Jing Tian al., 2023; Hiroshi Hosoda, 2022; Lauren A Stone & Elia S Harmatz, 2020, 531–540; Youngjung R Kim al., 2023).

Хоча грелін усе ще знаходиться на ранніх стадіях розроблення, у цій галузі накопичено значну кількість академічних досліджень, мета-аналізів, які свідчать про багатовимірний його вплив на організм, який тісно пов'язаний з іншими нейрогуморальними чинниками. Учені і дотепер продовжують з'ясовувати, як саме працює цей гормон.

Комплексний огляд відповідної літератури останніх років є особливо корисним для узагальнення ключових ідей досліджень та розкриття основних тенденцій у подальшому вивченні греліну. Наявна література щодо людського досвіду застосування греліну та його агоністів свідчить про короткострокову безпеку введення греліну в організм, його ефективність у різних групах пацієнтів (Matsumoto, N. et al., 2015, 239–247; Seung Wook Hong et al., 2020). Зростаюча кількість досліджень, які встановлюють

тісний взаємозв'язок між греліном і різними розладами в організмі, убачає грелінергічну систему як потенційну мішень для розроблення нових ефективних і безпечних фармакотерапевтичних засобів.

Мета дослідження – проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо результатів експериментальних досліджень та клінічних випробувань греліну як нейрогуморального регулятора фізіологічних процесів в організмі.

Матеріали та методи дослідження. Проведено науковий пошук у сучасних джерелах інформації з використанням методів аналізу та узагальнення отриманих даних.

Результати дослідження та їх обговорення. У 1999 р. в Національному центрі серцево-судинних досліджень (м. Осака) японські вчені під керівництвом Masayasu Kojima під час пошуку субстанції, яка б в організмі посилювала секрецію гормону росту, відкрили грелін із клітин шлунка щурів завдяки стимулюванню вивільнення гормону росту (Kojima, M. et al. 1999, 656–660). Грелін – це багатофункціональний пептид, який складається з 28 амінокислот. Нову сполуку японські вчені назвали греліном (ghrelin у перекладі – «той, що зростає», корінь ghre на мові хінді означає «ріст»). Основним джерелом циркулюючого греліну в організмі є шлунок. У людини він синтезується і секретується Р/Д₁ – парієтальними клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка. Хоча ці клітини характеризуються як Х/А-подібні клітини, імуногістологічний аналіз виявив спільну експресію кількох секретованих білків і гормонів у клітинах, що виробляють грелін, таких як несфатин-1, соматостатин і панкреастатин (Ichiro Sakata & Shota Takemi, 2021, 238–242). Грелін виявлено в усіх відділах травного каналу, мозку та периферичних органах. У крові грелін представлений двома циркулюючими формами: неацильований (UAG) та ацильований (AG) (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019, 997–1013). Фізіологічно активнішим є AG, який становить 10% від загального рівня греліну в плазмі крові. Завдяки йому спостерігаються основні ендокринні ефекти: стимуляція секреції соматотропного гормону, індукція прийому їжі та регулювання енергетичного гомеостазу (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019, 997–1013). Ферментом, який каталізує UAG до AG, є грелін-о-ацетилтрансфераза, під дією якої відбувається посттрансляційне ацилювання (Martina Sassi et al., 2022, р. 765; Tasha R Davis et al., 2021). Однак невідомо, чи UAG є попередником, чи продуктом розпаду AG і біологічна його роль ще не цілком визначена, оскільки специфічний

рецептор до UAG потребує ідентифікації. Є дані, що UAG не впливає на гормон росту, не має ороксигенового ефекту, бере безпосередню участь у модуляції енергетичного метаболізму скелетних м'язів, підтримуючи енергетичний статус та тканинний анаболізм (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019, 997–1013). Реалізація основних ефектів греліну здійснюється через рецептори гормону росту секретатагога (GHSR – growth hormone secretagogue receptor), які є типовими G-білками і присутні в організмі в двох формах: GHS-R1 α і GHS-R1 β . Експресуються GHS-R1 α переважно нейронами в дугоподібному і вентромедіальному ядрах гіпоталамуса. Завдяки їм грелін стимулює продукцію гіпофізом соматотропного гормону, пролактину, адренокортикотропіну, а також кортизолу наднирниками. Їх стимуляція AG посилює анаболічні процеси, регулює зростання і розвиток, підтримує гомеостаз. Хоча основним рецептором греліну є GHS-R1 α (Joshua D Gross et al., 2023, 106–118), були знайдені й інші типи рецепторів, які здатні взаємодіяти з AG та UAG.

Під час розгляду даних про функціональні характеристики греліну особливо слід відзначити дозозалежне сприяння вивільненню гормону росту з клітин гормону росту гіпофізу, хоча стимулювати синтез гормону росту грелін не здатний (Jianfeng Sun et al., 2023). Грелін відіграє певну роль у сприянні росту й розвитку кісток і може бути одним із чинників, які впливають на дегенеративні патології опорно-рухового апарату (Jianfeng Sun et al., 2023). В Україні вперше визначено роль греліну в патогенезі низькорослості у дітей і підлітків при дисфункції гіпоталамуса (Tronko MD & Karachentsev Yul., 2018, 14–25). З'ясовано, що дисфункція гіпоталамуса у дітей супроводжується низьким рівнем греліну в плазмі крові та ожирінням. Про можливий внесок греліну в патогенез дефіциту гормону росту у дітей та дорослих припускають й інші дослідники (Andrzej Lewiński et al., 2021).

Грелін – один з основних регуляторів апетиту та харчової поведінки, який контролює відчуття голоду, масу тіла та енергетичний гомеостаз. Відомо, що в організмі функціонують дві основні групи чинників, що регулюють апетит (oreksis): орексигенні – збільшують апетит і споживання їжі та анорексигенні, які, навпаки, апетит і споживання їжі зменшують. Сьогодні загальноновизнано, що харчова поведінка контролюється гіпоталамусом і структурами кори великих півкуль головного мозку, тісно пов'язаними з ним. Гіпоталамус отримує сигнали від шлунка, 12-палої кишки (про їх наповнення), реєструє концентрацію амінокислот, глюкози, жир-

них кислот, які надходять із кров'ю, а так звані гіпоталамічні центри голоду (аркуатне, вентромедіальне ядра) та насичення (паравентрикулярне ядро) містять відповідні рецептори для нейромедіаторів і гормонів, які стимулюють або пригнічують харчову поведінку та відіграють відому центральну роль у контролі апетиту та енергетичного балансу (Lucas B Comeras et al., 2019, 59–80).

Стимулювальна апетиту роль греліну реалізується завдяки активації найважливішого орексигенового нейропептиду Y (NPY)/агуті-зв'язаного білка, що експресується нейронами аркуатного ядра гіпоталамуса – альфа-меланоцитстимулювального гормону, який конкурентно зв'язується з меланокортиновими рецепторами 4-го типу та стимулює апетит (Pilar Marcos & Rafael Coveñas, 2022, 4026–4049). Орексична дія греліну опосередковується певною мережею центральних нейронів меланокортинового шляху в гіпоталамусі і не залежить від його ролі у вивільненні гормону росту.

Ендогенні анорексигенні чинники, які зменшують апетит і споживання їжі, представлені лептином та іншими нейрогуморальними регуляторами апетиту. Лептин – добре відомий пептидний гормон, один із найбільш вивчених на сьогодні адипоцитарних цитокінів, який секретується в адипоцитах білої жирової тканини. Лептин регулює споживання їжі, репродуктивну функцію, відіграє важливу роль в ангиогенезі, ліполізі та регуляції маси тіла за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку між жировою тканиною та гіпоталамусом. Дослідження, проведені на тваринах і людях, свідчать про можливу корисність лептину в лікуванні ожиріння (Milan Obradovic et al., 2021).

Анорексигенній дії сприяє також активація нейронів проопіомеланокортину у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса як посередника меланоцитстимулювального гормону, основною фізіологічною роллю якого є зниження апетиту (Urbanovych A. M. & Laniush F. V., 2020, 145–151). Антагоністом греліну, ендогенним лігандом рецептора стимулятора секреції гормону росту (GHSR), є антимікробний пептид LEAP2, що продукується у людини печінкою (Mani B. K. et al., 2019; Fittipaldi A.S. et al., 2020, 165–75). У 2018 р. уперше визначено, що LEAP2 є специфічним антагоністом рецептора греліну GHSR і блокує всі ефекти греліну, включаючи й відчуття голоду.

Спорідненим до греліну є білок обестатин, оскільки обидва гормони кодуються одним і тим же геном – препрогреліном. Грелін і обестатин спочатку сприймалися як антагоністичні, однак останні

дослідження це ствердження ставлять під сумнів, оскільки в одних системах вони мають протилежні ефекти, в інших – функціонують синергічно. Припускають, що пригнічення апетиту обестатином зумовлене його зв'язуванням із рецептором глюкагоноподібного пептиду-1 (Lea Decarie-Spain & Scott E Kanoski, 2021; Daniel Villarreal et al., 2022, 517).

Більшість клінічних спостережень свідчить про важливу роль греліну в регуляції енергетичного гомеостазу, оскільки завдяки балансу вироблення гормонів апетиту підтримується сталість маси тіла і запаси енергії в рівновазі. Грелін і його рецептор GHS-R1a є важливими мішенями для розладів, пов'язаних з енергетичним балансом і метаболічною регуляцією (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019, 997–1013).

На харчову поведінку впливають підкріплювальні властивості продуктів, очікування їжі, мотивованість, уподобання або відраза до смакових речовин тощо. Харчова поведінка, мотивована харчовою винагородою, модулюється пептидами – греліном та глюкагоноподібним пептидом-1 (GLP-1), які мають антагоністичну дію і зарекомендували себе як чинники сприяння або зменшення споживання енергії відповідно (Lea Decarie-Spain & Scott E Kanoski, 2021, 977). Дисбаланс між гормональними чинниками, які відповідають за формування відчуття апетиту та голоду, може призвести до розладів харчування і розвитку ожиріння. До розладів харчової поведінки відносять нервову анорексію, нервову булемію, розлад переїдання, патофізіологія яких усе ще недостатньо вивчена (Laura A Berner et al., 2019; Youngjung R Kim et al., 2023).

Рівні циркулюючого греліну в організмі мають циркадіанні (добові) коливання. Його секреція і концентрація у плазмі крові знижуються вдень і корелюють зі станом харчування. Періодично збільшуючись, значно зростає за наближення часу прийому їжі, посилює бажання їсти, що свідчить про його сигнальну стимулюючу апетит роль (Maria Nunez-Salces et al., 2021). За посилення апетиту активуються функції органів травлення: підвищується виділення шлункового соку, посилюється моторика органів травної системи, зокрема й жовчного міхура. Відразу після прийому їжі концентрація греліну в плазмі поступово знижується, а рівень LEAP 2 зростає вже після першої години надходження їжі (Ge, X. et al., 2018, 461–469; Fittipaldi A.S. et al., 2020, 165–175), що істотно впливає на прискорення спорожнення шлунка (James J. et al., 2020). За повного шлунка вироблення греліну практично припиняється, і людина відчуває ситість.

Якщо ж греліну в організмі надто багато, людина не відчуває моменту насичення, у результаті чого переїдає. Люди, які страждають на ожиріння, часто мають проблеми саме із цим гормоном, «сагінарним» пептидом (відгодівлі). Так, ожиріння у дітей та підлітків на тлі дисфункції гіпоталамуса супроводжується низьким рівнем греліну й високим рівнем лептину в плазмі крові (Bolshova O. V. & Malinovska T. M., 2018, 11–16). У хворих на ожиріння та ЦД 2-го типу концентрація греліну порівняно зі здоровими особами знижена, що свідчить про адаптацію організму до умов позитивного енергетичного балансу надлишку калорій, які споживає людина (Urbanovych A. M. & Laniush F.V., 2020, 145–151). Саме тому автори вважають, що дослідження гормонально метаболічних речовин, які беруть участь у сигнальних шляхах центру харчування у гіпоталамусі, дадуть змогу знайти ефективніші шляхи для боротьби з ожирінням та ЦД 2-го типу. Для зниження ваги та зменшення апетиту найпоширенішою хірургічною процедурою стає рукавна резекція шлунка (Thomas R McCarty et al., 2020, 72–80). Так, у пацієнтів через 11 місяців після проведеної рукавної гастроектомії значно зменшилися апетит, індекс маси тіла, загальна втрата маси тіла, а також знизився рівень греліну в крові натще як доказ дефіциту гормону голоду. Проте після прийому їжі зросли рівні глюкагоноподібного пептиду-1 і пептиду YY. Щоб оцінити роль цих кишкових гормонів та їх зв'язок із утратою ваги, потрібні додаткові дослідження.

В останній час усе більше з'являється тверджень про те, що центральні механізми, які відповідають за кишково-шлункові ефекти греліну (підвищена секреція, моторика шлунка, кишечника, жовчного міхура), опосередковані холінергічним впливом. Учені намагаються дізнатися більше про передачу сигналів греліну через блукаючий нерв, оскільки це може допомогти розробити кращі методи лікування низки захворювань, пов'язаних із порушенням метаболізмом. Дослідники виявили здатність греліну зв'язуватися з блукаючим нервом, який, серед іншого, надсилає сигнали від кишечника до мозку (Elizabeth A. Davis et al., 2020). За відсутності греліну у лабораторних щурів, які знаходилися на вільному доступі до їжі, порушилася регуляція глюкози в крові та збільшилися частота прийомів їжі та вага. Хоча тварини мали більше прийомів їжі, але це не впливало на загальну кількість спожитої їжі.

Апетит, як і сон, має добову тенденцію до циркадіанного (добового) біоритму. Установлено, що зміни продукції греліну у людей відбуваються при порушеннях сну. Недостатній сон негативно позна-

чається на здоров'ї людини, включаючи й ожиріння. Потенційним механізмом погіршення здоров'я є підвищене споживання енергії (тобто їжі), коли фізіологічна реакція на споживання енергії, особливо вночі, змінюється, що пов'язано з труднощами в контролі над апетитом. Хронічні циркадні порушення та обмеження сну впливають на суб'єктивне почуття голоду, апетиту та гормони апетиту. Результати лабораторних досліджень у 17 здорових молодих людей при 32-денному спостереженні з реєстрацією співвідношення «сон/неспання» і вмісту в крові гормонів апетиту виявили, що зміна почуття голоду при цьому значно корелює зі змінами у співвідношенні «грелін/лептин» (Andrew W. McHill, 2022). Своєю чергою, надмірна вага або ожиріння підвищує ризик розладу сну і може погіршити його якість. Проблеми зі сном у дітей і підлітків, пов'язані з ожирінням, негативно впливають на когнітивний, емоційний та фізичний розвиток у цій віковій групі, що призводить до метаболічного синдрому, діабету або гіпертонії ще на ранніх етапах життя (Ji Hyun Lee & Jahyeon Cho, 2022, 111–116). Суперечливим у регуляції сну є функціональний взаємозв'язок між греліном та обестатином (Daniel Villarreal et al., 2022, p. 517).

Грелін і його рецептор GHS-R1a беруть участь у регуляції метаболізму глюкози шляхом як прямої дії на острівці підшлункової залози, так і в периферичних тканинах, чутливих до інсуліну. Місцева експресія греліну в острівцях підшлункової залози свідчить, що грелінова вісь може модулювати секрецію інсуліну з β -клітин підшлункової залози (Sarah M Gray et al., 2019). Сучасні нові знання про вплив форм греліну на енергетичний баланс та метаболізм, індуковані ефекти, зокрема модуляція гомеостазу глюкози, відбуваються також зі стимуляцією глюконеогенезу печінки (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019). Фармакологічні, імунологічні та генетичні блокади греліну в острівцях підшлункової залози помітно збільшують глюкозоіндуковане вивільнення інсуліну, показуючи, що грелін, отриманий з острівців, фізіологічно обмежує вивільнення інсуліну у гризунів (Katsuya Dezaki & Toshihiko Yada, 2022). Функції греліну та обестатину в β -клітинах підшлункової залози взаємно доповнюють одна одну (Daniel Villarreal et al., 2022, 517). Клінічне дослідження, проведене у пацієнтів із ЦД 2-го типу, продемонструвало зниження рівня греліну та підвищення рівня LEAP2 у сироватці крові. Співвідношення грелін/LEAP2 тісно пов'язане з глікемічним контролем у пацієнтів із ЦД 2, показуючи негативну кореляцію з глюкозою. Грелін вважають специфічним маркером інсулінорезистентності

у хворих з інфарктом міокарда (Poher AL et al., 2018, 236–242).

В останні роки зростає визнання нейротропних ефектів греліну. Із того часу, як грелін був відкритий як гормон голоду і стимулятор вивільнення гормону росту, виявлено багато додаткових ролей його, зокрема у навчанні, пам'яті, винагороді та стресі. Усе більше доказів свідчать про те, що багато нейроендокринів, які беруть участь у регуляції гомеостазу та маси тіла, відіграють суттєву роль в оцінці винагороди за їжу та в навчанні через її взаємодію з мезолімбічною дофаміною системою. Дофаміновий відгук на звичайні продукти помітно посилює задоволення від їжі, оскільки зростає не лише бажання їсти, а й її мотивація. Нейроендокринна дерегуляція може сприяти або викликати симптоми розладу харчової поведінки через вплив на систему винагороди (Laura A Berner et al., 2019). Грелін, збільшуючи концентрацію дофаміну, знижує ризики депресії. Установлено тісний взаємозв'язок між греліном, харчуванням і такими розладами, як депресія та метаболічний синдром.

Виявлено пряму залежність здібностей до навчання і пам'яті від гормону греліну, рівень якого в крові найвищий упродовж дня на порожній (голодний) шлунок (Maria Nunez-Salces et al., 2021). Існує взаємозв'язок між харчовим статусом і адаптивною роботою мозку. Накопичені наукові докази свідчать про те, що грелін є регулятором нейрогенезу гіпокампу та функції пам'яті дорослої людини, сприяючи генерації нових функціональних нейронів у мозку. Порушений нейрогенез супроводжується зниженням когнітивних функцій при старінні та багатьох нейродегенеративних розладах (Jeffrey S. Davies, 2022, 337–367). За зростаючого визнання нейротропних ефектів греліну підкреслюється роль дерегуляції грелінової системи в сприянні розвитку деменції у людей похилого віку та хвороби Альцгеймера (Jing Tian et al., 2023). Ведеться пошук стратегічних можливостей, спрямованих на передачу сигналів греліну для лікування хвороби Альцгеймера. Дослідниками встановлено, що AG стимулює нейрогенез гіпокампа, тоді як UAG його інгібує (Martina Sassi et al., 2022, 765). Результати аналізів зразків плазми крові пацієнтів із хворобою Паркінсона з деменцією виявили зниження співвідношення AG/UAG порівняно як зі здоровими контрольними групами, так і з когнітивно інтактними пацієнтами з хворобою Паркінсона. Ці дані, отримані в дослідженнях на мишах і людях, схилиють до думки, що відновлення передачі сигналів греліну може сприяти активації шляхів підтримки функцій пам'яті. Відомо, що гре-

лін як гормон голоду, який виробляється в шлунку тварин і людей, сигналізує про те, що вони голодні, і допомагає регулювати обсяг спожитої їжі. Учені з Коледжу USC Dornsife у співпраці з колегами інших країн провели комплексні дослідження на лабораторних щурах і засвідчили, що гормон голоду, окрім іншого, впливає ще й на те, як часто їдять тварини (Elizabeth A. Davis et al., 2020). Виявилось, що за відсутності греліну за вільного доступу до їжі тварини стали їсти частіше, хоча це не вплинуло на загальний обсяг спожитої їжі, оскільки під час кожного прийому тварин з'їдали менше. Схоже, що щури почали забувати про те, що вони щойно їли. Дослідники вважають, що у тварин порушився певний (епізодичний) тип пам'яті. А в цілому таке комплексне багатоцентрове дослідження підтвердило зв'язок між кишечником і мозком та засвідчило, що гормон голоду впливає також і на когнітивну поведінку тварин, зокрема на пам'ять.

Грелін координує поведінкову реакцію організму на стрес і впливає на настрій і рівень споживання енергії організмом. Досліди на мишах засвідчили, що хронічний стрес призводить до підвищення вмісту греліну в організмі і зменшує прояви депресії та занепокоєння. Однак побічним ефектом при цьому є підвищене вживання їжі тваринами і, як наслідок, неминуче ожиріння (Mark R van Loenen et al., 2022). На тлі стресу та негативних емоцій надмірне підвищення рівня греліну збільшує ризик харчового зриву і переїдання.

Відповідальний за відчуття голоду грелін також регулює рівень адреналіну як гормону стресу в крові, впливає на вісь стресу в ділянках мозку, які контролюють тривогу та стрес, виступаючи в ролі антидепресанту в боротьбі зі стресом (Lauren A Stone et al., 2020, 531–540).

Результати великої кількості досліджень останніх років та мета-аналізів указують на те, що грелін може бути використаний як біомаркер стресу у посттравматичному стресовому синдромі (Bouillon-Minois, J.B. et al., 2021, 784.). Хоча реакція організму на стрес є адаптивним засобом підтримки фізіологічного гомеостазу за умов мінливості навколишнього середовища, однак тривале залучення стресових систем може прискорювати зношення організму і призводити до захворювань. За хронічного стресу гормон грелін може сприяти патофізіології, оскільки тривалий вплив греліну пов'язаний із дезадаптивними реакціями та поведінкою у сфері психіатричних захворювань (Lauren A Stone et al., 2020, 531–540). Терапевтичні засоби на основі греліну можуть стати основою для стратегії лікування захворювань, пов'язаних із хронічним стресом і можливим порушенням регуляції греліну.

У контексті вивчення системних ефектів греліну у тварин і людей серцево-судинна система (ССС) є надзвичайно важливою ланкою гомеостазу організму. Попередні дослідження засвідчили, що мРНК греліну, GHSR1a містяться як у гладком'язових клітинах судин, так і у кардіоміоцитах, що свідчить про його безпосередню участь у функціонуванні кардіоміоцитів та ендотеліальних клітин (Zaichenko A. V., et al., 2020, 39–44). У експериментах на щурах встановлено властивість греліну гальмувати апоптоз кардіоміоцитів, що сприяє його кардіопротекторному впливу та зниженню ознак ішемії міокарда завдяки активації антиоксидантної ферментної активності та сили скорочень міокарда (Eid, R.A. et al., 2019, 93–103). Серцево-судинний захисний ефект греліну може бути пов'язаний із протизапальними, антиапоптозними властивостями гормону за рахунок зменшення секреції запальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β та фактор некрозу пухлини- α . Грелін послаблює судинну негерметичність, відновлює церебральну мікросудинну цілісність (Yunxiao Ma et al., 2022), знижує прояви дисфункції ендотелію у хворих із метаболічним синдромом, сприяє судинній активності та ангіогенезу шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту.

Установлено вазодилатуючий ефект греліну і його участь у регуляції системної гемодинаміки та артеріального тиску (АТ). Оскільки у ССС виявлена експресія різних підтипів рецепторів греліну та їх неоднорідність, це може пояснити суперечливість отриманих даних дослідниками щодо впливу греліну на кровообіг. У мишей із гіпертензією, викликану ангіотензином II, грелін знизив АТ, покращив функцію ендотелію, захистив від гіпертензії шляхом пригнічення окиснювального стресу та за рахунок збільшення виробництва оксиду азоту (Juan Deng et al., 2023). Гормон також захищає від серцево-судинних захворювань шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту, сприяє судинній активності, нормалізує ритм та серцеву діяльність, пригнічує ремоделювання серця після інфаркту міокарда (Hiroshi Hosoda, 2022, 1190). Учені виявили, що грелін значно посилює проліферацію, міграцію ендотеліальних клітин коронарної артерії людини, ангіогенез *in vitro* та проростання мікросудин із кільця аорти в умовах гіпоксії через GHSR1a – опосередковані шляхи. Індукований греліном ангіогенез супроводжувався експресією васкулярного ендотеліального фактору росту, ангіопоетину-1, ангіопоетину-2 та ендотеліально-специфічної рецепторної тирозинкінази.

Останнє показало, що грелін може відігравати важливу роль у ангиогенезі міокарда після ішемічного пошкодження (Li Wang et al., 2023).

Уважають, що ще одним механізмом сприятливого впливу греліну на CCC є його здатність змінювати іннервацію серця, яка опосередковується пригніченням симпатичної активності, що переважає при ХСН, та активацією парасимпатичної (Hiroshi Hosoda, 2022). Хоча молекулярні механізми, що лежать в основі впливу греліну на CCC, ще не повністю з'ясовані, отримані дані свідчать, що його сприятливий ефект відбувається як безпосереднім впливом на кардіоміоцити, так і завдяки збалансуванню активності вегетативної нервової системи.

Результати багатьох експериментальних досліджень та клінічних спостережень свідчать про те, що як ендогенний, так і екзогенний (синтетичний) грелін беруть участь у регуляції CCC, що має суттєве значення в захисті серцевої функції та покращанні прогнозу при ХСН. Оскільки тканинний грелін чутливіший до патології змін у кардіоміоцитах, аніж натрійуретичний пептид типу В та тропонін Т, тому він може бути біомаркером змін біохімічних показників на ранніх стадіях розвитку серцевої недостатності (Sullivan R. & Varinder K.R., 2019, 748–762). Незважаючи на прогрес у галузі досліджень греліну на серцево-судинні захворювання, важливим залишається подальше вивчення грелінових шляхів для лікування серцево-судинних захворювань як потенційно перспективного фармакологічного потенціалу (лікарського засобу) у складі комплексної фармакотерапії (Ming-Jie Yuan et al., 2021; Zaichenko A. V. et al., 2020, 39–44).

Сьогодні виправданим є більш комплексний аналіз регуляції багатьох захворювань, пов'язаних із греліном, зокрема епітеліально-мезенхімальний процес переходу, який відбувається в кардіоміоцитах під час клітинного фіброзу, викликаного серцевою ішемією, а також при проліферації пухлинних клітин і метастазів, які пригнічуються греліном (Pritchett N.R. et al., 2020; Blum, D. et al., 2021). При-

пускають, що грелінова система відіграє важливу антипроліферативну роль при неопластичних станях. Виявлено, що концентрація греліну в сироватці крові тісно пов'язана з пухлинами верхніх відділів травного каналу. Оскільки рівень греліну у сироватці крові таких хворих значно знижується, це може бути раннім біомаркером ризику раку шлунково-кишкового тракту (Pritchett N.R. et al., 2020, 2728–2735). Однак поодинокі дані літератури щодо ролі греліну в сприянні чи гальмуванні прогресування раку суперечливі, несистематизовані, досі незрозумілі, сигнальний шлях грелінергічної системи у розвитку та поширенні різних видів раку вивчено недостатньо (Aldona Kasprzak, 2022).

У цьому огляді ми прагнули висвітлити багатовимірну діяльність греліну через нейрогуморальну регуляцію фізіологічних процесів на сучасному етапі експериментальних досліджень і клінічних випробувань та окреслити шляхи подальших досліджень.

Висновки.

1. Грелін, пептидний гормон шлунку, має унікальну структуру та виконує важливу нейрогуморальну роль у фізіологічних процесах в організмі.

2. Із нейроендокринною регулювальною функцією греліну пов'язані багатовимірні його ефекти при розладах травної системи, когнітивних порушеннях та стресі, серцево-судинних захворюваннях. Через відсутність відповідних досліджень, суперечливі висновки, зокрема й через статистичні похибки, молекулярні механізми, за допомогою яких гормон регулює гомеостаз, залишаються ще недостатньо з'ясованими, що є передумовою для подальшого інтенсивного вивчення нових аспектів будови і функцій цього багатofункціонального гормону.

3. Виправданим є більш комплексний аналіз регуляції греліном багатьох патологічних станів. Потребують усебічного вивчення специфічні мішені гормону та його низхідні шляхи, що слугуватиме формуванню фармакотерапевтичних стратегій та розробленню нових ліків.

ЛІТЕРАТУРА

- Aldona Kasprzak. Role of the Ghrelin System in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 May 11. № 23(10). P. 5380. DOI: 10.3390/ijms23105380.
- Alina Sovetkina, Rans Nadir, Jerry Ngai Man Fung, Ashkan Nadjarpour, Benjamin Beddoe The Physiological Role of Ghrelin in the Regulation of Energy and Glucose Homeostasis. *Cureus*. 2020 May 3. № 12(5). P. e7941. DOI: 10.7759/cureus.7941.
- Andrew W. McHill, Joseph T. Hull, Elizabeth B. Klerman. Chronic Circadian Disruption and Sleep Restriction Influence Subjective Hunger, Appetite, and Food Preference. *Nutrients*. 2022. № 14(9). P. 1800. DOI: 10.3390/nu14091800.
- Andrzej Lewiński, Małgorzata Karbownik-Lewińska, Katarzyna Wiczorek-Szukała, Magdalena Stasiak, Renata Stawerska. Contribution of Ghrelin to the Pathogenesis of Growth Hormone Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 23. № 22(16). P. 9066. DOI: 10.3390/ijms22169066.
- Blum D.; de Wolf-Linder S.; Oberholzer R.; Brandle M.; Hundsberger T.; Strasser F. Natural ghrelin in advanced cancer patients with cachexia, a case series. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021. № 12. P. 506–516.

- Bouillon-Minois J.B.; Trousselard M.; Thivel D.; Gordon B.A.; Schmidt J.; Moustafa F.; Oris C.; Dutheil F. Ghrelin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021. № 13. P. 784.
- Daniel Villarreal, Geetali Pradhan, Yu Zhou, Bingzhong Xue, Yuxiang Sun. Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. *Biomolecules*. 2022 Mar 29. № 12(4). P. 517. DOI: 10.3390/biom12040517.
- Eid R.A., Alkhateeb M.A., Al-Shraim M., Eleawa S.M., Shatoor A.S., El-Kott A.F., Zaki M., Shatoor K.A., Bin-Jaliah I., Al-Hashem F.H. Ghrelin prevents cardiac cell apoptosis during cardiac remodelling post experimentally induced myocardial infarction in rats via activation of Raf-MEK1/2-ERK1/2 signalling. *Arch. Physiol. Biochem*. 2019. № 125. P. 93–103.
- Elizabeth A. Davis, Hallie S. Wald, Andrea N. Suarez, ..., Harvey J. Grill, Guillaume de Lartigue, Scott E. Kanoski. Ghrelin Signaling Affects Feeding Behavior, Metabolism, and Memory through the Vagus Nerve. *Current Biology*. 2020. № 30(22). P. 4510–4518. DOI: 10.1016/j.cub.2020.08.069.
- Fittipaldi A.S., Hernández J., Castrogiovanni D. et. al. Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*. 2020. № 182(2). P. 165–75. DOI: 10.1530/EJE-19-0684.
- Ge, X., Yang, H., Bednarek, M.A., Galon-Tilleman, H., Chen, P., Chen, M., Lichtman, J.S., Wang, Y., Dalmas, O., Yin, Y., et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab*. 2018. № 27. P.461–469.
- Gianluca Gortan Cappellari, Rocco Barazzoni. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eat Weight Disord*. 2019 Dec. № 24(6). P. 997–1013. DOI: 10.1007/s40519-018-0599-6.
- Hiroshi Hosoda. Effect of Ghrelin on the Cardiovascular System. *Biology*. 2022. № 11(8). P. 1190. DOI: 10.3390/biology11081190.
- Ichiro Sakata, Shota Takemi. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2021 Apr. № 28(2). P. 238–242. DOI: 10.1097/MED.0000000000000610.
- James J., Mair S., Doll W., Sandefer E., Wurtman D., Maurer A., Deane A.M., Harris M.S. The effects of ulimorelin, a ghrelin agonist, on liquid gastric emptying and colonic transit in humans. *Neurogastroenterol. Motil*. 2020. № 32. P. e13784.
- Jeffrey S. Davies. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitamins and Hormones*. 2022. № 118. P. 337–367. DOI: 10.1016/bs.vh.2021.12.003.
- Ji Hyun Lee, Jahyeon Cho. Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin*. 2022 Mar. № 17(1). P. 111–116. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.10.009.
- Jianfeng Sun, Yibo Tan, Jingyue Su, Herasimenka Mikhail, Volotovskii Pavel, Zhenhan Deng, Yusheng Li. Role and molecular mechanism of ghrelin in degenerative musculoskeletal disorders. *J Cell Mol. Med*. 2023 Dec. № 27(23). P. 3681–3691. DOI: 10.1111/jcmm.17944.
- Jing Tian, Tienju Wang, Heng Du. Ghrelin system in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*. February 2023. № 78. P. 102655. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102655.
- Joshua D Gross, Yang Zhou, Lawrence S Barak, Marc G Caron. Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view. *Trends Endocrinol Metab*. 2023 Feb. № 34(2). P. 106–118. DOI: 10.1016/j.tem.2022.12.001. Epub 2022 Dec 24.
- Juan Deng, Yuan Hu, Yindi Zhang, Fadong Yu. Ghrelin improves endothelial function and reduces blood pressure in Ang II-induced hypertensive mice: Role of AMPK. *Clin Exp Hypertens*. 2023 Dec 31. № 45(1). P. 2208774. DOI:10.1080/10641963.2023.2208774.
- Katsuya Dezaki, Toshihiko Yada. Status of ghrelin as an islet hormone and paracrine/autocrine regulator of insulin secretion. *Pep-tides*. 2022 Feb. № 148. P. 170681. DOI:10.1016/j.peptides.2021.170681.
- Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999. № 402. P. 656–660.
- Laura A Berner Tiffany A Brown, Jason M Lavender, Emily Lopez, Christina E Wierenga, Walter H Kaye. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Nov 1. № 497. P. 110320. DOI: 10.1016/j.mce.2018.10.018.
- Lauren A Stone, Elia S Harmatz, Ki A Goosens Ghrelin as a Stress Hormone: Implications for Psychiatric Illness. *Biol Psychiatry*. 2020 Oct 1. № 88(7). P. 531–540. DOI:10.1016/j.biopsych.2020.05.013. Epub 2020 May 26.
- Lea Decarie-Spain, Scott E Kanoski. Ghrelin and Glucagon-Like Peptide-1: A Gut-Brain Axis Battle for Food Reward. *Nutrients*. 2021 Mar 17. № 13(3). P. 977. DOI: 10.3390/nut13030977.
- Li Wang, Qingwei Chen, Jun Pang. The effects and mechanisms of ghrelin upon angiogenesis in human coronary artery endothelial cells under hypoxia. *Peptides*. 2023 Feb. № 160. P. 170921. DOI:10.1016/j.peptides.2022.170921. Epub 2022 Dec 7.
- Lucas B Comerar, Herbert Herzog, Ramon O Tasan. Neuropeptides at the crossroad of fear and hunger: a special focus on neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Nov. № 1455(1). P. 59–80. DOI: 10.1111/nyas.14179. Epub 2019 Jul 4.
- Mani B.K., Puzziferri N., He Z., Rodriguez J.A. et. al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019. № 129(9). P. 3909–3923. DOI:10.1172/JCI125332.
- Maria Nunez-Salces, Hui Li, Christine Feinle-Bisset, Richard L Young, Amanda J Page. The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiologica*. 2021 Mar. № 231(3). P. e13588. DOI: 10.1111/apha.13588.
- Mark R van Loenen, Bram Geenen, Ilse A C Arnoldussen, Amanda J Kiliaan. Ghrelin as a prominent endocrine factor in stress-induced obesity. *Nutr Neurosci*. 2022 Jul. № 25(7). P. 1413–1424. DOI:10.1080/1028415X.2020.1863740. Epub 2020 Dec 29.
- Martina Sassi, Alwena H Morgan, Jeffrey S Davies. Ghrelin Acylation-A Post-Translational Tuning Mechanism Regulating Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cells*. 2022 Feb 22. № 11(5). P. 765. DOI:10.3390/cells11050765.
- Matsumoto N., Miki K., Tsubouchi H., Sakamoto A., Arimura Y., Yanagi S., Iiboshi H., Yoshida M., Souma R., Ishimoto H., et al. Ghrelin administration for chronic respiratory failure: A randomized dose-comparison trial. *Lung*. 2015. № 193. P. 239–247.
- Milan Obradovic, Emina Sudar-Milovanovic, Sanja Soskic, Magbubah Essack, Swati Arya, Alan J Stewart, Takashi Gojobori, Esma R Isenovic. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 18. № 12. P. 585887. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887.
- Ming-Jie Yuan, Wei Li, Peng Zhong. Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Biosci Rep*. 2021 Jun 29. № 4(1):BSR20203387. DOI: 10.1042/BSR20203387.

- Pilar Marcos, Rafael Coveñas. Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem*. 2022. № 29(23). P. 4026–4049. DOI:10.2174/0929867328666211213114711.
- Poher AL, Tschoop MH, Moller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*. 2018. № 100. P. 236–242. DOI:10.1016/j.peptides.2017.12.015
- Pritchett N.R., Maziarz M., Shu X.O., Kamangar F., Dawsey S.M., Fan J.H., Ji B.T., Gao Y.T., Xiang Y.B., Qiao Y.L., et al. Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China. *Int. J. Cancer*. 2020. № 146. P. 2728–2735.
- Sarah M Gray, Laura C Page, Jenny Tong. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2019 Jul. № 31(7). P. e12705. DOI: 10.1111/jne.12705. Epub 2019 Apr 3.
- Seung Wook Hong, Jaeyoung Chun, Jihye Kim, Jooyoung Lee, Hyun Jung Lee, Hyunsoo Chung, Soo-Jeong Cho, Jong Pil Im, Sang Gyun Kim, Joo Sung Kim. Efficacy and Safety of Ghrelin Agonists in Patients with Diabetic Gastroparesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2020 Sep 15. № 14(5). P. 589–600. DOI:10.5009/gnl19103.
- 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). P. 748–62.
- Tasha R Davis, Mariah R Pierce, Sadie X Novak, James L Houglund. Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: protein acylation impacting metabolic and neuroendocrine signaling. *Open Biol*. 2021 Jul. № 11(7). P. 210080. DOI:10.1098/rsob.210080.
- Thomas R McCarty, Pichamol Jirapinyo, Christopher C Thompson. Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2020 Jul. № 272(1). P. 72–80. DOI:10.1097/SLA.0000000000003614.
- Youngjung R Kim, Meghan S Lauze, Meghan Slattery, Roy H Perlis, Laura M Holsen, Lauren Breithaupt, Casey M Stern, Maurizio Fava, Jennifer J Thomas, Elizabeth A Lawson, Madhusmita Misra, Kamryn T Eddy. Association Between Ghrelin and Body Weight Trajectory in Individuals With Anorexia Nervosa. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1. № 6(3). P. e234625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4625.
- Yunxiao Ma, Haifeng Zhang, Weiyang Guo, Lu Yu. Potential role of ghrelin in the regulation of inflammation. *FASEB J*. 2022 Sep. № 36(9). P. e225084. DOI:10.1096/fj.202200634R.
- Большова О. В., Малиновська Т. М. Вміст греліну та лептину в плазмі крові в дітей та підлітків із дисфункцією гіпоталамуса. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14. № 8. С. 11–16. DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154849
- Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Савченко Н. В., Клименко Е. В., Сорокопуд Е. Ю. Грелін як потенційний біомаркер та лікарський засіб. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 1(155). С. 39–44.
- Тронько М. Д., Караченцев Ю. І. Досягнення у стратегічному напрямі розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології в Україні (до 25-річчя НАМН України). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2018. Т. 24. № 1–2. С. 14–25.
- Урбанович А. М., Ланюш Ф. В. Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 2. С. 145–151.

REFERENCES

- Aldona Kasprzak (2022 May 11). Role of the Ghrelin System in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.*, 23(10), 5380. DOI:10.3390/ijms23105380
- Alina Sovetkina, Rans Nadir, Jerry Ngai Man Fung, Ashkan Nadjarpour, & Benjamin Beddoe (2020 May 3). The Physiological Role of Ghrelin in the Regulation of Energy and Glucose Homeostasis. *Cureus*, 12(5), e7941. DOI: 10.7759/cureus.7941.
- Andrew W. McHill, Joseph T. Hull, & Elizabeth B. Klerman (2022). Chronic Circadian Disruption and Sleep Restriction Influence Subjective Hunger, Appetite, and Food Preference. *Nutrients*, 14(9), 1800. DOI: 10.3390/nu14091800.
- Andrzej Lewiński, Małgorzata Karbownik-Lewińska, Katarzyna Wiczorek-Szukała, Magdalena Stasiak, & Renata Stawarska (2021 Aug 23). Contribution of Ghrelin to the Pathogenesis of Growth Hormone Deficiency. *Int J Mol Sci.*, 22(16), 9066. DOI:10.3390/ijms22169066.
- Blum, D., de Wolf-Linder, S., Oberholzer, R., Brandle, M., Hundsberger, T., & Strasser, F. (2021). Natural ghrelin in advanced cancer patients with cachexia, a case series. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12, 506–516.
- Bouillon-Minois, J.B., Trousselard, M., Thivel, D., Gordon, B.A., Schmidt, J., Moustafa, F. et al. (2021). Ghrelin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13, 784.
- Daniel Villarreal, Geetali Pradhan, Yu Zhou, Bingzhong Xue, & Yuxiang Sun (2022 Mar 29). Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. *Biomolecules*, 12(4), 517. DOI:10.3390/biom12040517.
- Eid, R.A., Alkhateeb, M.A., Al-Shraim, M., Eleawa, S.M., Shatoor, A.S., El-Kott, A.F., et al. (2019). Ghrelin prevents cardiac cell apoptosis during cardiac remodelling post experimentally induced myocardial infarction in rats via activation of Raf-MEK1/2-ERK1/2 signalling. *Arch. Physiol. Biochem.*, 125, 93–103.
- Elizabeth A. Davis, Hallie S. Wald, Andrea N. Suarez, Harvey J. Grill, Guillaume de Lartigue, & Scott E. Kanoski (2020). Ghrelin Signaling Affects Feeding Behavior, Metabolism, and Memory through the Vagus Nerve. *Current Biology*, 30(22), 4510–4518 DOI: 10.1016/j.cub.2020.08.069.
- Fittipaldi, A.S., Hernández, J., & Castrogiovanni, D. (2020). Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 182(2), 165–75. DOI: 10.1530/EJE-19-0684.
- Ge, X., Yang, H., Bednarek, M.A., Galon-Tilleman, H., Chen, P., Chen, M., et al. (2018). LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab.*, 27, 461–469.
- Gianluca Gortan Cappellari, & Rocco Barazzoni (2019 Dec). Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eat Weight Disord*, 24(6), 997–1013. DOI: 10.1007/s40519-018-0599-6.

- Hiroshi Hosoda (2022). Effect of Ghrelin on the Cardiovascular System. *Biology*, 11(8), 1190. DOI: 10.3390/biology11081190.
- Ichiro Sakata, & Shota Takemi (2021 Apr). Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 28(2):238–242. DOI: 10.1097/MED.0000000000000610.
- James, J., Mair, S., Doll, W., Sandefer, E., Wurtman, D., Maurer, A., et al. (2020). The effects of ulimorelin, a ghrelin agonist, on liquid gastric emptying and colonic transit in humans. *Neurogastroenterol. Motil.*, 32 (3): e13784. DOI: 10.1111/nmo.13784
- Jeffrey, S. Davies. (2022). Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitamins and Hormones*, 118, 337–367. DOI:10.1016/bs.vh.2021.12.003.
- Ji Hyun Lee, & Jahyeon Cho. (2022 Mar). Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin*. 17(1), 111–116. DOI:10.1016/j.jsmc.2021.10.009.
- Jianfeng Sun, Yibo Tan, Jingyue Su, Herasimenka Mikhail, Volotovskii Pavel, Zhenhan Deng, & Yusheng Li. (2023 Dec). Role and molecular mechanism of ghrelin in degenerative musculoskeletal disorders. *J Cell Mol Med.*, 27(23), 3681–3691. DOI:10.1111/jcmm.17944.
- Jing, Tian, Tienju, Wang, & Heng, Du. (February 2023). Ghrelin system in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 78, 102655. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102655.
- Joshua D Gross, Yang Zhou, Lawrence S Barak, & Marc G Caron. (2023 Feb). Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view. *Trends Endocrinol. Metab.*, 34(2), 106–118. DOI: 10.1016/j.tem.2022.12.001. Epub 2022 Dec 24.
- Juan, Deng, Yuan, Hu, Yindi, Zhang, & Fadong, Yu. (2023 Dec 31). Ghrelin improves endothelial function and reduces blood pressure in Ang II-induced hypertensive mice: Role of AMPK. *Clin Exp Hypertens.*, 45(1), 2208774. DOI:10.1080/10641963.2023.2208774.
- Katsuya Dezaki, & Toshihiko Yada. (2022 Feb). Status of ghrelin as an islet hormone and paracrine/autocrine regulator of insulin secretion. *Peptides*, 148, 170681. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170681.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656–660.
- Laura A Berner, Tiffany A Brown, Jason M Lavender, Emily Lopez, Christina E Wierenga, & Walter H Kaye. (2019 Nov 1). Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol. Cell Endocrinol.*, 497, 110320. DOI: 10.1016/j.mce.2018.10.018.
- Lauren A Stone, Elia S Harmatz, & Ki A (2020 Oct 1) Goosens Ghrelin as a Stress Hormone: Implications for Psychiatric Illness. *Biol Psychiatry*, 88(7), 531–540. DOI:10.1016/j.biopsych.2020.05.013. Epub 2020 May 26.
- Lea Decarie-Spain & Scott E Kanoski (2021 Mar 17). Ghrelin and Glucagon-Like Peptide-1: A Gut-Brain Axis Battle for Food Reward. *Nutrients*, 13(3), 977. DOI:10.3390/nu13030977.
- Li Wang, Qingwei Chen, & Jun Pang. (2023 Feb). The effects and mechanisms of ghrelin upon angiogenesis in human coronary artery endothelial cells under hypoxia. *Peptides*, 160, 170921. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170921. Epub 2022 Dec 7.
- Lucas B Comerar, Herbert Herzog, & Ramon O Tasan. (2019 Nov). Neuropeptides at the crossroad of fear and hunger: a special focus on neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci.*, 1455(1), 59–80. DOI:10.1111/nyas.14179. Epub 2019 Jul 4.
- Mani, B.K., Puzifferri, N., He Z., Rodriguez, J.A. (2019). LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(9). DOI:10.1172/JCI125332.
- Maria Nunez-Salces, Hui Li, Christine Feinle-Bisset, Richard L Young, & Amanda J Page. (2021 Mar). The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiologica*, 231(3), e13588. DOI:10.1111/apha.13588.
- Mark R van Loenen, Bram Geenen, Ilse A C Arnoldussen, & Amanda J Kilian. (2022 Jul). Ghrelin as a prominent endocrine factor in stress-induced obesity. *Nutr. Neurosci.*, 25(7), 1413–1424. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1863740. Epub 2020 Dec 29.
- Martina Sassi, Alwena H Morgan, & Jeffrey S Davies. (2022 Feb 22). Ghrelin Acylation-A Post-Translational Tuning Mechanism Regulating Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cells*, 11(5), 765. DOI:10.3390/cells11050765.
- Matsumoto, N., Miki, K., Tsubouchi, H., Sakamoto, A., Arimura, Y., Yanagi, S., et al. (2015). Ghrelin administration for chronic respiratory failure: A randomized dose-comparison trial. *Lung*, 193, 239–247.
- Milan Obradovic, Emina Sudar-Milovanovic, Sanja Soskic, Magbubah Essack, Swati Arya, Alan J Stewart, et al. (2021 May 18). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 585887. DOI:10.3389/fendo.2021.585887.
- Ming-Jie Yuan, Wei Li, & Peng Zhong. (2021 Jun 29). Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Biosci Rep.*, 41(1), BSR20203387. DOI:10.1042/BSR20203387.
- Pilar Marcos, & Rafael Coveñas (2022). Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem.*, 29(23), 4026–4049. DOI: 10.2174/0929867328666211213114711.
- Poher, AL, Tschop, MH, & Moller, TD. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, 100, 236–242.
- Pritchett, N. R. Maziarz, M., Shu, X. O., Kamangar, F., Dawsey, S. M., Fan, J. H., et al. (2020). Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China. *Int. J. Cancer.*, 146, 2728–2735.
- Sarah M Gray, Laura C Page, & Jenny Tong (2019 Jul). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol.*, 31(7), e12705. DOI:10.1111/jne.12705. Epub 2019 Apr 3.
- Seung Wook Hong, Jaeyoung Chun, Jihye Kim, Jooyoung Lee, Hyun Jung Lee, Hyunsoo Chung, et al. (2020 Sep 15). Efficacy and Safety of Ghrelin Agonists in Patients with Diabetic Gastroparesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.*, 14(5), 589–600. DOI:10.5009/gnl19103.
- Sullivan, R., & Varinder, KR. (2019). Dynamics of the Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor System in the Human Heart Before and After Cardiac Transplantation. *J Endocr Soc.*, 3(4), 748–762.
- Tasha R Davis, Mariah R Pierce, Sadie X Novak, & James L Houglund (2021 Jul). Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: protein acylation impacting metabolic and neuroendocrine signaling. *Open Biol.*, 11(7), 210080. DOI:10.1098/rsob.210080.
- Thomas R McCarty, Pichamol Jirapinyo, & Christopher C Thompson (2020 Jul). Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.*, 272(1), 72–80. DOI:10.1097/SLA.0000000000003614.

Youngjung R Kim, Meghan S Lauze, Meghan Slattery, Roy H Perlis, Laura M Holsen, Lauren Breithaupt, et al. (2023 Mar 1). Association Between Ghrelin and Body Weight Trajectory in Individuals With Anorexia Nervosa. *JAMA Netw Open.*, 6(3), e234625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4625.

Yunxiao Ma, Haifeng Zhang, Weiyang Guo, & Lu Yu. (2022 Sep). Potential role of ghrelin in the regulation of inflammation. *FASEB J.*, 36(9), e22508. DOI:10.1096/fj.202200634R.

Bolshova, O. V. & Malinovska, T. M. (2018). Vmist hrelinu ta leptynu v plazmi krovi v ditei ta pidlitkiv iz dysfunktsiieiu hipotalamusa [Content of ghrelin and leptin in blood plasma in children and adolescents with hypothalamic dysfunction]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 14 (8), 11–16 [in Ukrainian]

Zaichenko, A. V., Horchakova, N. A., Savchenko, N. V., Klymenko, E. V., & Sorokopud, E. Yu. (2020). Hrelin yak potentsiinyi biomarker ta likarskyi zasib [Ghrelin as a potential biomarker and drug]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Herald of problems of biology and medicine*, 1(155), 39–44 [in Ukrainian].

Tronko, M. D., & Karachentsev, Yu. I. (2018). Dosiahnennia y stratehichni napriamky rozvytku fundamentalnoi ta klinichnoi endokrynolohii v Ukraini (do 25-richchia NAMN Ukrainy) [Achievements in the strategic direction of the development of fundamental and clinical endocrinology in Ukraine (to the 25th anniversary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine)]. *Zhurnal natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy – Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 24 (1-2), 14–25 [in Ukrainian].

Urbanovych, A. M., & Laniush, F. V. (2020). Rol hrelinu ta serotoninu v kontroli kharchovoi povedinky u khvorykh na ozhyrinnia ta tsukrovyy diabet 2-ho typu [The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and type 2 diabetes]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 16 (2), 145–151 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 24.05.2024.

Стаття прийнята до друку 16.08.2024.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Гордієнко В.В – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Перепелиця О.О. – збір та аналіз літератури;

Горчакова Н.О. – коректування статті;

Гарник Т.П. – висновки, резюме;

Гордієнко І.К – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua