

Запальні захворювання кишечника: фокус на грелін

К.І. Тимчий¹, А.А. Гейсун¹, О.В. Крищик¹, О.В. Лесновська², В.О. Сапронова²

¹Український державний університет науки і технологій, Дніпро;

²Дніпровський аграрно-економічний університет; e-mail: mylostivad@i.ua

Нині захворювання органів травлення залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Значну увагу вчені приділяють біохімічним та молекулярним механізмам, що лежать в основі розвитку цих патологій. За останні роки відкрито нові гормони та нейромедіатори, які регулюють енергетичний обмін та харчову поведінку, у тому числі грелін – гастроінтестинальний гормон, що має різні біологічні особливості та ефекти: посилює вивільнення гормону росту, стимулює апетит, має анаболічну дію, впливає на вуглеводний обмін. На сучасному етапі відомі біологічні ефекти греліну, а саме регуляція апетиту, анаболічні ефекти, вплив на секрецію інших гормонів, роботу травної системи. Основна експресія гормону зосереджена у шлунку і зменшується впродовж травного тракту. Хворі на запальні захворювання кишечника характеризуються високим вмістом циркулюючого греліну в крові. Він захищає кишечник зниженням вивільнення прозапальних цитокінів та інфільтрацією нейтрофілів. Гормон грелін проявляє антиоксидантну дію збільшенням вивільнення оксиду азоту у кишечнику. У цій роботі описані основні фізіологічні механізми дії греліну у системі травлення.

Ключові слова: патологія травлення; метаболізм; запалення; гормони травного тракту; кишечник.

ВСТУП

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є хронічними патологічними станами шлунково-кишкового тракту (ШКТ). За нозологією існує два типи ЗЗК: виразковий коліт (ВК) та хвороба Крона (ХК). Після 1950 р. на фоні великого приросту населення та з розвитком медицини, промисловості й економіки також зростає захворюваність на ЗЗК. У зв'язку зі старінням населення та наявністю супутніх захворювань період загострення при ХК або ВК може бути більш тривалим та інтенсивним [1].

За останні 20 років рівень ЗЗК збільшився, особливо в країнах Заходу та розвинених країнах Азії. Захворюваність продовжує зростати серед дітей та старших вікових груп. Раніше ЗЗК переважно спостерігалися у дітей і молодих людей, але нині все частіше захворювання на ВК та ХК поширюється на людей літнього віку. До 16% випадків ЗЗК діагностують після 65 років, а приблизно

4% – у віці до 5 років. Вони зустрічаються в основному в Європі, особливо в Скандинавії та Великій Британії, Північній Америці, Китаї, Південній Кореї, Японії, Індії та Австралії [2-4].

У патогенезі ВК та ХК певне значення мають генетичні фактори. Виявлено понад 240 неперетинних локусів генетичного ризику, з яких близько 30 генетичних локусів є загальними для ВК та ХК [5]. В основі розвитку цих захворювань лежить порушення захисних механізмів епітеліального бар'єра в результаті складної взаємодії навколишнього середовища (кишкової мікрофлори, харчових метаболітів), дисрегуляції імунної відповіді [6]. В останні роки багато уваги приділяється імунологічному питанню патогенезу ЗЗК, а також ролі імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG, IgG4) в запаленні кишечника [7]. Але досить цікаве значення в діагностиці ЗЗК відіграють адиптокіни, одним з яких є грелін [8, 9].

Відмічається, що вміст сироваткового греліну вищий у хворих на ВК, а також із ХК

клубової кишки порівняно з ХК товстої кишки. Вміст греліну також значно підвищений при активній формі ЗЗК і позитивно корелює із сироватковими маркерами запалення, такими як фактор некрозу пухлини α (ФКП- α), С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів і седиментаційний фібриноген. Крім того, у пацієнтів із ЗЗК було виявлено підвищену експресію греліну в плазмі та товстій кишці [10, 11].

Клінічно ВК і ХК мають схожі симптоми, такі як біль у животі, діарея та криваві випорожнення. Водночас як вогнища запалення при ХК можуть вражати весь шлунково-кишковий тракт (ШКТ), ВК у першу чергу атакує товсту та пряму кишку [12]. Незважаючи на те, що самі по собі ЗЗК не становлять загрози, вони серйозно впливають на якість життя пацієнтів і є довічним захворюванням. Крім того, ЗЗК значно збільшує ризик розвинення колоректального раку (КРР) [13]. Лікування ЗЗК включає тривале використання дорогих препаратів, а також складні операції, кожна з яких спричиняє значні витрати на охорону здоров'я. ЗЗК пов'язане з непрямими соціальними витратами (інвалідизацією), які можуть бути більш прихованими та всеосяжними [14].

Незважаючи на те, що гострими питаннями залишаються етіологія і патогенез розвитку ЗЗК, були досягнуті значні успіхи в діагностиці та терапії цих захворювань, що дало змогу встановити нові терапевтичні кінцеві точки. Наразі задачею лікарів є не лише купірування всіх клінічних симптомів, але й досягнення ендоскопічної ремісії, що визначається як нормалізація ендоскопічного стану слизової оболонки (СО) ураженого органа. Однак звичайні ендоскопічні дані не обов'язково відображають нормальну гістологічну картину. У 1/3 пацієнтів із ЗЗК у стадії ремісії може зберігатися мікроскопічна активність захворювання.

Згідно з недавнім дослідженням [15] у пацієнтів з ВК у стадії ендоскопічної ремісії наявність персистируючої мікроскопічної

активності пов'язано з підвищеним ризиком клінічного рецидиву. Гістологічне дослідження колонобіоптатів та оцінка мікроскопічної активності захворювання з використанням необхідних індексів має діагностичне значення при розвитку важких клінічних ускладнень [12].

Кількість досліджень, що документують прогностичне значення гістологічних особливостей при ВК, усе ще обмежена. Більш глибоке загоєння СО при ВК, імовірно, пов'язано зі зниженням активності захворювання, воно може не відповідати гістологічній ремісії. Відсутність мікроскопічної активності, безперечно, корелює з нижчим відсотком майбутніх ускладнень. Є дані, що у пацієнтів зі зниженою гістологічною активністю ВК клубової кишки ризик виникнення клінічного рецидиву залишається великим [16].

Кореляція між ендоскопічною та гістологічною активністю при низькій активності ХК через сегментарний характер запалення як на макроскопічному, так і на мікроскопічному рівнях може бути низькою або зовсім відсутньою. Окрема ступінь невідповідності між ними допустима, оскільки гістологічна діагностика повинна не тільки підтверджувати ендоскопічні дані, але й мати додаткову цінність, підвищену чутливість виявлення запальної активності. З іншого боку, вогнищевий характер захворювання може призвести до неправильної інтерпретації гістологічної активності [17]. Однією з гістологічних ознак ХК є наявність гранульом у зразках біопсій. Можливість виявлення епітеліоїдно-клітинних гранульом при гістологічному дослідженні вища у великих зрізах тканини з операційного матеріалу, ніж у зрізах тканини з біопсій, отриманих при колоноскопії [18].

Але навіть СО без запалення нейтрофільного характеру може мати підвищену хронічну лімфоплазмочитарну інфільтрацію або архітектонічні зміни, які, ймовірно, обтяжують клінічний перебіг захворювання. Ремісія при ВК визначається як повне зникнення сим-

птомів та ендоскопічне загоєння СО, тоді як при ХК – ремісія з індексом Беста клінічної активності захворювання <150 білків [19].

Актуальність вивчення клініко-морфологічних особливостей уражень органів ШКТ зумовлена численністю цих патологій, а також недостатньо поширеними дослідженнями патогенезу. Нині для вивчення морфофункціональних особливостей клітин та тканин органів травної системи, а також їх змін при патології використовуються методи імуногістохімічного виявлення властивих їм білків. Розвиток більшості патологій у цих органах (виключаючи онкологію) пов'язані з двома основними проблемами – порушенням іннервації та запальними процесами. Імуногістохімічні реакції на деякі нейрональні білки дають змогу вивчати іннервацію внутрішніх органів у нормі та при патологічних станах [18].

Дослідження останнього десятиліття показали, що грелін відіграє основну роль у багатьох органах і системах. Передачу його сигналів все частіше визнають ключовим регулятором ожиріння, резистентності до інсуліну та діабету [20]. В основному описується ефект підвищення апетиту, який контролює споживання їжі, витрату енергії, ожиріння та секрецію гормону росту. Грелін збільшує синтез глюкози активацією глюконеогенних процесів і шляхів, регульованих останнім. Вивчення функціонування острівців і α -клітин показує, що він безпосередньо стимулює секрецію глюкагону в α -клітинах підшлункової залози за допомогою GHS-R [21]. Наразі проводяться дослідження місця греліну у патогенезі різних захворювань, оскільки його значення у патологічних процесах вивчено значно менше, ніж у нормі.

Метою нашої роботи було проаналізувати літературні дані світової та вітчизняної клінічної медицини щодо специфічності, можливості та доцільності визначення вмісту греліну у плазмі крові та при діагностиці ЗЗК з прогностичними можливостями.

Фізіологія греліну

Спочатку роль греліну зводили лише до посилення секреції соматотропного гормону та стимуляції апетиту. Грелін, відкритий Kojima M., являє собою шлунково-кишковий гормон, що складається з 28 амінокислот, і в основному вивільняється з порожнього шлунка [22, 23]. Реалізація основних ефектів греліну здійснюється через рецептори гормону росту (GHSR – growth hormone secretagogue receptor), які є типовими G-білками і наявні у двох формах: GHS-R1 α та GHS-R1 β .

Ген GHS-R людини розташований на правому плечі третьої хромосоми (3q26.-p25), має довжину 511 пар основ і містить 5 екзонів (зріла молекула греліну кодується екзонами 1 і 2 та 4 інтрони). Грелін містить 2 транскрипційних старт-сайта, що призводить до експресії двох різних транскриптів – греліну та обестатину. GHS-R1 α складається з 366 амінокислотних залишків і 7 трансмембранних доменів, тоді як GHS-R1 β – 289 амінокислотних залишків і 5 трансмембранних спіральних доменів. Перші 265 амінокислотних залишків обох рецепторів однакові за кодуючою нуклеотидною послідовністю. Згодом нуклеотидна послідовність GHS-R1 β стає значно меншою, ніж для GHS-R1 α через наявність стоп-кодону.

Утворення греліну відбувається у кілька етапів: на першому транслюється послідовність для препрогреліну, що містить 117 амінокислот, з яких 23 складають сигнальний пептид і 94 – прогрелін; на другому етапі прогрелін зазнає низку послідовних стадій, під час яких відбувається його видозміна. Вочевидь, біологічні властивості греліну визначаються його унікальною посттрансляційною модифікацією, завдяки якій стає можливим його взаємодія зі своїм основним рецептором – GHS-R1 α [24].

Клітини, що продукують грелін, і мРНК греліну були також виявлені крім шлунка у нирках, тонкому та товстому кишечнику, щитоподібній залозі, плаценті, головному

мозку, надниркових залозах і яєчниках, але їхня кількість на порядок нижча, ніж у СО шлунка. Грелін через взаємодію з рецепторами має широкий спектр функцій від гомеостазу, серцевих функцій, кісткового метаболізму, нейрогенезу та імунної функції на периферії до центральних механізмів апетиту, які регулюють як гомеостатичне, так і гедоністичне харчування [25].

Доведено, що грелін збільшує вивільнення оксиду азоту (NO) у кишечнику, тим самим виявляючи антиоксидантну дію [26]. Продукція NO пов'язана зі зменшенням виразок тканин, гіперемії, проникності судин та клітинної інфільтрації. Значна кількість греліну виробляється поблизу проліферативного шару кишкової системи, що дає змогу припустити, що він відіграє роль у трансформації/проліферації ентероцитів.

Разом з мотиліном, холецистокініном, гастрином грелін є потужним стимулятором моторики ШКТ, а також шлункової секреції. Функція греліну у ендокринному контролі енергетичного балансу реалізується через вплив на функції ШКТ, інгібування секреції лептину, інсуліну та панкреатичного соматостатину. Грелін гальмує секрецію інсуліну, яка стимулюється глюкозою, через рецептор у підшлунковій залозі. Вплив греліну на секреторну функцію β -клітин здійснюється, найбільш імовірно, в межах острівців Лангерганса за допомогою паракринного механізму.

Жовчний міхур здатний продукувати грелін; що оберігає від застою жовчі: сфінктер печінково-підшлункової ампули у разі дії греліну розслаблюється, а м'язи стінки жовчного міхура скорочуються. У цьому виражене захисне значення греліну від жовчно-кам'яної хвороби. Вивільнення греліну також модулюється різними факторами, такими як пептидні гормони, моноамінергічні нейротрансмітери, глюкоза, жирні кислоти, вторинні месенджери і потенційні ефекторні ензими. Глюкоза, довголанцюгові жирні кислоти, інсулін, глюкагон, інгібувальний гормон росту, окситоцин і дофамін регулюють

вивільнення греліну, безпосередньо діючи на грелінпродукуючі клітини [27, 28].

Морфологічні особливості клітин, що виробляють грелін, у шлунку відрізняються від таких у кишечнику. У шлунку вони мають невелику та округлу форму (так звані клітини закритого типу). Однак у дванадцятипалій, здухвинній, сліпій та товстій кишці виявлено два типи грелінових клітин; тобто клітини закритого типу з трикутною або подовженою формою та клітини відкритого типу з їх апікальним цитоплазматичним відростком, що контактує з просвітом. Експресія греліну поступово знижується від дванадцятипалої до товстої кишки. У цілому, клітини відкритого типу функціонально регулюються за допомогою отримання інформації відносно рівня рН та вмісту поживних речовин, тоді як клітини закритого типу функціонально модулюються гормонами, стимуляцією нейронів або механічним розтягуванням органу [16, 29].

Досліджували вплив греліну і на окисний стрес [30–32]. Відомо, що метаболізм глюкози в клітинах організму змінює окисні реакції в бік наростання через те, що активні форми кисню є немінучим побічним продуктом мітохондріального дихання під час стимуляції глюкозою (і навіть можуть бути необхідні для нормального засвоєння глюкози). Мані [33] вказує на те, що зниження окисного стресу у клітинах греліну збільшує секрецію греліну та блокує інгібування секреції греліну, спричинене дією глюкози.

Роль греліну у патологіях ШКТ

Гастропротекторний ефект греліну показаний на різних експериментальних моделях виразки шлунка. Ще у 2003 р. Sabilia і співавт. [31] вказали, що центральне, а також периферичне введення греліну інгібує розвиток індукованих етанолом виразок шлунка у щурів. Захисні ефекти греліну, що вводиться централізовано, набагато більш виражені, ніж при введенні периферично. Введення греліну після індукції виразки шлунку прискорює

загоєння, викликане етанолом та оцтовою кислотою Існує певний зв'язок між виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки і вмістом циркулюючого греліну. За повідомленням Yanagi [34] при виразках шлунка, викликаних *H. pylori*, експресія греліну значно знижувалася, разом з апетитом та індексом маси тіла, які покращувалися після загоєння виразки.

Грелін захищає тонкий кишечник від пошкодження, викликаного ішемією–реперфузією, і ефект спостерігався після інтрацеребровентрикулярного, а також внутрішньовенного його введення [35]. Це проявлялось у вигляді зниження вивільнення прозапальних цитокінів та інфільтрації нейтрофілів у кишечнику та легенях. Також грелін стимулює адаптацію кишечника після масивної резекції тонкої кишки у щурів, які отримували парентеральне харчування [36]. Було показано, що греліну властива захисна та терапевтична дія при гострому панкреатиті [37, 38]. Він пригнічує вироблення ФКП- α і сприяє зменшенню патологічного збільшення тканин підшлункової залози, викликане дією церуліну. Грелін активує експресію рецептора, що стимулює гормон росту (GHSR-1a), котрий, як передбачається, бере участь у пригніченні проявів гострого панкреатиту. Підвищений вміст греліну при гострому панкреатиті насамперед пов'язаний з інгібуванням запальних реакцій. На думку інших авторів [39] високий вміст греліну пояснюється відповіддю на хронічний запальний процес та пошкодження підшлункової залози і має кореляцію з початком процесу відновлення пошкоджених тканин. Грелін та його рецептори-мішені (GHS-R) локалізуються в нейтрофілах, лімфоцитах та макрофагах, що дає змогу припустити його участь у модулюванні відповіді імунних клітин.

Роль греліну у ракових захворюваннях органів ШКТ

В останні роки злоякісні новоутворення ШКТ стали серйозною загрозою для охорони

здоров'я. Однією з причин є запущені хронічні хвороби. Так дуже часто своєчасно не виявлені та непроліковані ЗЗК можуть бути початком розвитку КРР. Повідомляється, що п'ятирічне виживання пацієнтів із КРР у Китаї становить 54,6%, що все ще нижче порівняно з такими розвиненими країнами, як США та Японія [41].

Дуже важливим кроком у діагностиці ракових захворювань ШКТ є виявлення нових біомаркерів. Є праці, в яких описано, що грелін може бути залучений у біологічні процеси пухлинної проліферації, інвазії та метастазування через PI3K/АКТ/mTOR, Ras/Raf/ERK та інші шляхи. Це, в свою чергу, підкреслює важливу дослідницьку цінність та клінічну значимість греліну для скринінгу і лікування онкологічних захворювань [42–44].

Довгостроковий прогноз КРР може бути гіршим у пацієнтів із ЗЗК, ніж у пацієнтів зі спорадичним КРР. ЗЗК-асоційований КРР частіше з'являється у пацієнтів молодшого віку, ніж спорадичний. Зважаючи на сам запальний фактор, ризик КРР при ЗЗК збільшується залежно від активності захворювання, тяжкості запалення та наявності післязапальних поліпів [45, 46].

Локальна експресія греліну спостерігалася при деяких новоутвореннях, включаючи рак ротової порожнини, стравохода, шлунка, підшлункової залози, товстої кишки, молочної залози, яєчників, передміхурової залози, щитоподібної залози, легень, ендометрія та нирки, адренкортикальні пухлини, аденоми гіпофіза та ендокринні пухлини підшлункової залози [47]. Пухлинна тканина може секретувати грелін або сприяти його секреції. Так, доопераційний вміст греліну в сироватці хворих на рак прямої кишки, товстого кишечника та шлунка були значно вищими, ніж у здорових осіб, а після операції різко знижувалися, що вказує на ступінь кореляції між вмістом сироваткового греліну та пухлинною тканиною [8]. Грелін має регуляторний вплив на запальні процеси, що

також може пояснювати його підвищений вміст при ракових захворюваннях.

Ефекти греліну змінюються залежно від типу раку. Цей гормон може надавати проліферативну дію на низку ліній ракових клітин, включаючи рак шлунка та ККР [9]. Його вплив на проліферацію ракових клітин суперечливий і залежить від типу новоутворення. Повідомлялося, що грелін сприяє проліферації клітин новоутворень, включаючи, серед іншого, рак товстої кишки; низько- та високодиференційовані клітинні лінії раку підшлункової залози; лінії клітин карциноми шлунка та лінії клітин гепатоцелюлярної карциноми HepG2 [47]. Показано також, що грелін може інгібувати проліферацію ракових клітин [42]. За даними Zhu [44] підвищений вміст греліну спостерігався у пацієнтів з пухлинами ШКТ при високому рівні запалення, що може в майбутньому інтегруватися в контекст запалення як прогностичний фактор цих злоякісних новоутворень. Відмічалось також, що грелін та рецептор експресуються в аденомах з дисплазією низького та високого ступеня [9]. При дисплазії високого ступеня спостерігається сильніша експресія греліну, що може свідчити про більше або локальне його вироблення. Водночас аденокарциноми шлунка втрачають здатність експресувати грелін.

Згідно з об'ємним дослідженням Pritchett [47], вміст греліну в сироватці крові пропорційний ризику розвитку злоякісних новоутворень стравоходу, особливо плоскоклітинного раку, а у пацієнтів з низьким його вмістом імовірність розвитку цього гістологічного підтипу в 7 разів вища. Дослідження випадок-контроль за участю 886 пацієнтів показало, що вищі концентрації греліну в сироватці були прямо пов'язані з ризиком розвитку стравоходу Барретта [48].

Взаємодія греліну та його рецепторів, як було продемонстровано за допомогою імуногістохімічних та молекулярних досліджень, свідчить про наявність ауто/

паракринного механізму, залученого до колоректального канцерогенезу. При ККР вісь греліну відіграє роль на початкових стадіях канцерогенезу з позитивною експресією греліну та його рецепторів у пухлинах низького ступеня злоякісності, на відміну від майже повної втрати експресії у пухлинах високого ступеня злоякісності [32]. Повідомлялося про позитивну кореляцію між зниженим вмістом греліну та ризиком розвитку КРР за 10-річний період [44].

Деякі з важливих молекулярних механізмів у розвитку та прогресуванні КРР є сигнальними шляхами, основанийими на медіаторах запалення в СО (циклооксигеназа 2, ІЛ-6, -23, ФНП- α та хемокіни). Більше того, наявність специфічних імунних клітин відіграє важливу роль у прогресуванні КРР, продукти яких посилюють проліферацію та виживання злоякісних клітин, а також впливають на ангиогенез та метастазування пухлини та знижують відповідь на лікування [49].

Функція греліну при злоякісних пухлинах ШКТ до кінця не досліджена. Складність осі греліну та взаємодії з раковими клітинами досі незрозуміла. Дослідження на лініях ракових клітин показують спектр експресії греліну та рецепторів. З'являються нові варіанти його сплайсингу, що беруть участь у канцерогенезі. У більшості праць не приділяється увага гістологічному підтипу пухлини або іншим факторам, таким як гетерогенність. Використання самого греліну як потенційного серологічного біомаркера є спірним питанням, оскільки він регулюється різними метаболічними факторами та пов'язаний із запаленням, що супроводжує рак. Хоча окремі ефекти греліну можуть бути визначені кількісно. Усе ще існують великі розбіжності через різноманітність циркулюючих форм греліну, які не відповідають рецептору. Потрібні подальші дослідження, щоб ідентифікувати потенційний рецептор дезацилгреліну, який полегшить точну ідентифікацію місць дії

цього пептиду і з'ясування механізмів дії, що лежать в його основі.

Підсумовуючи літературні дані щодо діагностичної ролі греліну у ракових захворюваннях ШКТ, можна сказати, що узагальнення результатів та підбиття підсумків у таких дослідженнях утруднено кількома факторами. Різні результати можуть виникати через відмінності у методології тестування (різні типи тестованого греліну, радіо- та імуноферментативний аналіз); гетерогенні групи пацієнтів, які часто включають невелику кількість зразків біологічного матеріалу пацієнтів або відсутність контрольних зразків; та співіснування невстановлених гормональних факторів, що впливають на синтез греліну на різних стадіях канцерогенезу.

Роль греліну у розвитку ЗЗК

Є повідомлення, що у пацієнтів з ЗЗК, особливо з ВК, характерним є високий вміст циркулюючого греліну, а також у пацієнтів з активним ЗЗК у порівнянні з пацієнтами на стадії ремісії та у пацієнтів з ЗЗК у порівнянні з контрольною групою. [34, 50]. Згідно з даними Ghomraoui [51] вміст греліну та лептину в плазмі був нижчим у пацієнтів із ЗЗК порівняно з контрольною групою та корелювали з активністю захворювання. Реактивність до греліну була низькою при ХК порівняно з контролем [41]. Ates [52] у співавторстві вказує на те, що вміст циркулюючого греліну у пацієнтів з ВК та ХК корелює з вмістом ФНП- α , С-реактивного білка, швидкістю осідання еритроцитів, вмістом фібриногену та негативно корелюють з параметрами нутритивного статусу.

Але в деяких дослідженнях виявлено вищі концентрації греліну в крові у пацієнтів з активною формою ВК і ХК. Так само Trejo-Vasquez і співавт. [53] не виявили відмінностей у концентрації греліну між здоровими особами та хворими на ВК. Таким чином, можна припустити, що концентрація греліну в крові може бути маркером активної форми захворювання, а не маркером ЗЗК, як таких.

Водночас у щурів при відсутності греліну значно підвищувався вміст ІЛ-1 β у товстій кишці та була тенденція до більш високого вмісту ІЛ-6 та ФНП- α при експериментальному коліті [54]. Також у цьому експерименті був виявлений позитивний вплив на морфологічні показники товстого кишечника при дії греліну внаслідок зменшення запального інфільтрату в СО та швидкому відновленню тканин. Інші дослідники вивили, що грелін захищає від ушкодження тканин при ВК за допомогою пригнічення апоптозу епітеліальних клітин кишечника [55, 56]. Антиапоптотичний ефект греліну може бути пов'язаний з його регуляцією експресії білків, таких як каспаза-3, VAX та Vcl-2.

При проведенні імуногістохімічних досліджень виявлено позитивні грелін-клітини у 21 (34,4%) пацієнта з ВК, що, в свою чергу, може бути індикатором запалення [51]. Активність Мейо вище у пацієнтів з ВК з позитивним тестом на грелін. Відомо про взаємозв'язок активності захворювання та концентрації греліну в крові [11, 21].

Роль греліну у імунологічній системі

Останнім часом дані вказують на потенційну роль греліну у впливі імунну систему. Механізм, за допомогою якого він послаблює запальну реакцію, вивчено недостатньо. Грелін може впливати не лише на прозапальні відповіді Th1, а й на протизапальні реакції Th2 внаслідок посиленого вивільнення ІЛ-10. Він пригнічує активацію NF κ B в ендотеліальних клітинах пуповини, щоб знизити синтез прозапальних цитокінів, добре відомого транскрипційного фактора, що регулює вироблення багатьох прозапальних цитокінів під час запального інсульту [58, 59]. Крім того, грелін також інгібує індуковану лептином експресію прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФКП- α , у Т-лімфоцитах та моноцитах людини.

Широко відомо про наявність тісного зв'язку між греліновою системою та запальними шляхами. Периферичне введення

греліну в моделі запального болю у гризунів призводило до знеболювального ефекту внаслідок підвищення вмісту IL-10 та трансформуючого фактора росту β [3, 60]. Ці ефекти, можливо, опосередковані рецептором-1 α , що стимулює секрецію гормону росту, та центральною опіоїдєргічною системою.

Waseem [40] вказує на роль греліну регуляції активності макрофагів. Раніше було виявлено, що на додаток до макрофагів інші імунні клітини, такі як моноцити, дендритні клітини, нейтрофіли, природні клітинні кілери і T-і B-лімфоцити, також експресують GHS-R.

Вплив греліну на розвиток мікрофлори організму

Було доведено, що хронічний дефіцит греліну викликає дисбактеріоз кишечника зниженням його бар'єрної функції, підвищеною проникністю та низьким вмістом індолів мікробного походження та їх метаболітів [10, 61]. Роботи з вивчення взаємодії грелінергічної системи та мікробіоти ШКТ тільки починають з'являтися. Виявлено позитивні асоціації між греліном бактеріями роду *Clostridium* та *Ruminococcus*. Крім того, спостерігався негативний зв'язок між підвищенням співвідношенням *Bacteroidetes/Firmicutes*, *Faecalibacterium*, *Prevotellaceae* та вмістом греліну [62]. Onishi [63] показав, що бактерії, які продукують лактат, особливо лактобацили, є основною причиною підвищеного вмісту греліну в плазмі у щурів, яким пересадили фекальні трансплантати від людей із синдромом короткої кишки.

Коротколанцюгові жирні кислоти (SCFAs) негативно впливають на концентрацію греліну, а мікробні можуть націлюватися на рецептор вільних жирних кислот 2 (FFAR2), який пригнічує секрецію греліну. Клітини, що експресують GHR1 α , значно знижують надходження кальцію при спільному лікуванні греліном і пропіонатом або бутиратом. Крім того, інтерналізація GHR1 α , опосередкована греліном, знижувалась за

наявності ацетату натрію, бутирату натрію та пропіонату натрію [64]. Загалом, кишкові мікроби, що виробляють SFCA, можуть впливати на грелінергічну передачу сигналів або через регуляцію греліну, опосередковану FFAR2, або за допомогою прямого антагонізму або алостеричної модуляції специфічного рецептора GHR1 α .

Один зі шляхів регуляції греліну може проходити через сигнальні молекули газу, включаючи сірководень (H_2S), який є ендогенно продукованою (за допомогою кількох ензимних шляхів) газоподібною сигнальною молекулою. Шлунок має здатність генерувати H_2S і клітини, які виробляють грелін, мають ауто- та паракринний механізм регуляції цим газом. Подібно до інших трансмісерів (NO , CO) H_2S бере участь у фізіології ШКТ, включаючи про- та протизапальну активність, контроль моторики та судинного тону.

Кишкові бактерії є додатковим джерелом H_2S у просвіті кишечника, що може локально підвищувати здорову межу і в деяких випадках викликати захворювання [63–65]. Повідомлялося про пригнічення в клітинах шлунка щурів *in vitro* секреції греліну, а введення тієї ж молекули-донора викликало затримку та зниження апетиту [66]. Це може свідчити про те, що H_2S , що продукується мікроорганізмами, регулює вміст греліну за допомогою модуляції його секреції.

Таким чином, розуміння того, як мікробіота кишечника сприяє секреції пептидів ШКТ, включаючи грелін, значною мірою сприятиме розробці стратегій, спрямованих на мікробіоту, для модуляції метаболізму, діагностики та лікування відповідних патологій.

Вищенаведені літературні дані вказують на те, що дослідження ролі греліну є важливим діагностичним критерієм при патологіях органів травлення. Як визначення його концентрацій у сироватці крові, так і виявлення його імуногістохімічним методом, дає можливість визначити тяжкість перебігу захворювання. Зустрічаються обмежені дані

щодо участі греліну при диференціюванні ВК та ХК, що надалі може використовуватись як біомаркер цих захворювань. Поглиблення знань щодо значення греліну у розвитку та перебігу ЗЗК буде сприяти покращенню діагностики, розробці методів прогнозування тяжкості хронічних запальних захворювань кишечника. Це дасть змогу оптимізувати терапію, підвищити якість життя пацієнтів.

ВИСНОВОК

ЗЗК являють собою захворювання, які впливають на стан СО кишечника та викликають системне запалення. Грелін – ендогенний орексигенний гормон, який безпосередньо бере участь у розвитку ЗЗК: має протизапальну дію через зниження вмісту циркулюючих цитокінів; збільшує швидкість звільнення шлунка та більш швидкий транзит по тонкій кишці, хоча і не впливає на скорочення гладеньких м'язів товстої кишки. Важливим моментом є те, що за наявності ЗЗК вміст греліну в сироватці крові збільшується. Крім того, у стадії ремісії ЗЗК цей показник знижується порівняно з його значенням при активній фазі захворювання. Експресія греліну вища у тканинах товстої кишки як при ВК, так і при ХК. У пацієнтів з ВК спостерігається значна активація мРНК греліну та ФКП- α у СО товстої кишки. Співвідношення експресії мРНК греліну добре корелює з тяжкістю запалення ВК та експресією ФКП- α . Хоча при високих концентраціях греліну при ЗЗК зменшується маса тіла, втрачається апетит. Терапевтичні дози гормону покращують апетит, сприяють збільшенню м'язової маси тіла, а також зниженню циркулюючих запальних цитокінів.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have

been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**К. Tymchyi¹, A. Heisun¹, O. Kryshchuk¹,
O. Lesnovska², V. Sapronova²**

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: FOCUS ON GHRELIN

¹*Ukrainian State University of Science and Technologies,
Dnipro;*

²*Dnipro State Agrarian and Economic University; e-mail:
mylostivad@i.ua*

Today, diseases of the digestive organs remain one of the most urgent problems of modern medicine. Scientists pay considerable attention to the biochemical and molecular mechanisms underlying the development of these pathologies. In recent years, new hormones and neurotransmitters have been discovered that regulate energy metabolism and eating behavior, including ghrelin, a gastrointestinal hormone with various biological features and effects: it stimulates the release of growth hormone, stimulates appetite, has an anabolic effect, and affects carbohydrate metabolism. At the current stage, the biological effects of ghrelin are known, namely appetite regulation, anabolic effects, influence on the secretion of other hormones, and the work of the digestive system. The main expression of the hormone is concentrated in the stomach and decreases along the digestive tract. Patients with inflammatory bowel diseases are characterized by a high level of circulating ghrelin in the blood. Ghrelin protects the gut by reducing pro-inflammatory cytokine release and neutrophil infiltration. Ghrelin exerts an antioxidant effect by increasing the release of nitric oxide in the intestine. This paper describes the main physiological mechanisms of ghrelin action in the gastrointestinal tract.

Key words: pathology of digestion; metabolism; inflammation; digestive tract hormones; intestines.

REFERENCES

1. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and epigenetic etiology of inflammatory bowel disease: An update. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2388.
2. Park KT, Ehrlich OG, Allen JI, Meadows P, Szigethy EM, Henrichsen K, Kim SC, Lawton RC, Murphy SM, Regueiro M, Rubin DT, Engel-Nitz NM, Heller CA. The cost of inflammatory bowel disease: An initiative from the crohn's and colitis foundation. *Inflam Bowel Dis*. 2020;26(1):1-10.
3. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051-62.
4. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *Research*. 2020;9:F1000.

5. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):224-34.
6. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, Cooke-Lauder J, Benchimol EI. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: *Epidemiol J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(Suppl 1):S6-S16.
7. Stepanov YuM, Tarasova TS, Stoykevich MV. IgG4 as a diagnostic marker of inflammatory bowel disease (literature review). *Gastroenterology.* 2021; 55(1):54-61.
8. Koutouratsas T, Kalli T, Karamanolis G, Gazouli M. Contribution of ghrelin to functional gastrointestinal disorders' pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(5):539-51.
9. Stojisavljevic-Shapeski S, Virovic-Jukic L, Tomas D, Duvnjak M, Tomasic V, Hrabar D, Kralj D, Budimir I, Barsic N, Ljubcic N. Expression of adipokine ghrelin and ghrelin receptor in human colorectal adenoma and correlation with the grade of dysplasia. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(12):1708-20.
10. Hosomi S, Oshitani N, Kamata N, Sogawa M, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Maeda K, Hirakawa K, Arakawa T. Phenotypical and functional study of ghrelin and its receptor in the pathogenesis of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14(9):1205-13.
11. Aydin S, Erman F, Kilic N, Sahpaz F. Des-acylated ghrelin, rather than acylated ghrelin, might be more valuable in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2583.
12. Christensen B, Erlich J, Gibson PR, Turner JR, Hart J, Rubin DT. Histologic healing is more strongly associated with clinical outcomes in ileal Crohn's disease than endoscopic healing. *J Am Gastroenterol Assoc.* 2020;18(11):2518-25.e1.
13. Kasprzak A, Adamek A. Role of the ghrelin system in colitis and hepatitis as risk factors for inflammatory-related cancers. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11188.
14. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *UE Gastroenterol J.* 2022;10(10):1113-20.
15. 10. Fabián O, Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Ceskoslovenská Patol.* 2022 Spring;58(1):27-37.
16. 11. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019;99(6):1051-62.
17. 12. Pai RK, Lauwers GY, Pai RK. Measuring histologic activity in inflammatory bowel disease: Why and how. *Adv Anat Pathol.* 2022;29(1):37-47.
18. Dmochowska N, Wardill HR, Hughes PA. advances in imaging specific mediators of inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2471.
19. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Henty PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
20. Fabián O, Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Ceskoslovenská Patol.* 2022;58(1):27-37.
21. Pai RK, Lauwers GY, Pai RK. Measuring histologic activity in inflammatory bowel disease: Why and how. *Adv Anat Pathol.* 2022;29(1):37-47.
22. Aparecida da Silva Pereira J, Corrêa da Silva F, Mendes de Moraes-Vieira PM. The Impact of ghrelin in metabolic diseases: An immune perspective. *J Diabet Res.* 2017;2017:4527980.
23. Pradhan G, Samson SL, Sun Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(6):619-24.
24. Chuang JC, Sakata I, Kohno D, Perello M, Osborne-Lawrence S, Repa JJ, Zigman JM. Ghrelin directly stimulates glucagon secretion from pancreatic alpha-cells. *Mol Endocrinol.* 2011;25(9):1600-11.
25. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Horm Res.* 2001;56 Suppl 1:93-7.
26. Cappellari GG, Barazzoni R. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eating and weight disorders: EWD.* 2019;24(6):997-1013.
27. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrinol Rev.* 2004;25(3):426-57.
28. Jiao ZT, Luo Q. Molecular mechanisms and health benefits of ghrelin: A narrative review. *Nutrients.* 2022;14(19):4191.
29. Yang F, Li J, Pang G, Ren F, Fang B. Effects of diethyl phosphate, a non-specific metabolite of organophosphorus pesticides, on serum lipid, hormones, inflammation, and gut microbiota. *Molecules.* 2019;24(10):2003.
30. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin-implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(8):855-66.
31. Akalu Y, Molla MD, Dessie G, Ayelign B. Physiological effect of ghrelin on body systems. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1385138.
32. Akki R, Raghay K, Errami M. Potentiality of ghrelin as antioxidant and protective agent. *Redox Rep.* 2021;26(1):71-9.
33. Gerber PA, Rutter GA. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Sign.* 2017;26(10):501-18.
34. Sibilia V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V,

- Torsello A, Campanini N, Deghenghi R, Netti C. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology*. 2003;144(1):353-9.
35. Coskun ZM, Beydogan AB, Yanar K, Atukeren P, Bolkent S. Oxidative stress and inflammatory response of ghrelin on myocardial and aortic tissues in insulin-resistant rats. *J Pharm Pharmacol*. 2021;73(5):692-9.
36. Mani BK, Osborne-Lawrence S, Metzger N, Zigman JM. Lowering oxidative stress in ghrelin cells stimulates ghrelin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(2):E330-7.
37. Yanagi H, Tsuda A, Matsushima M, Takahashi S, Ozawa G, Koga Y, Takagi A. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000182.
38. Bektas H, Algul S, Altindag F, Yegin K, Akdag MZ, Dasdag S. Effects of 3.5 GHz radiofrequency radiation on ghrelin, nesfatin-1, and irisin level in diabetic and healthy brains. *J Chem Neuroanat*. 2022;126:102168.
39. Zhou M, Aziz M, Ochani M, Yang WL, Sharma A, Wang P. The protective role of human ghrelin in sepsis: Restoration of CD4 T cell proliferation. *PloS One*. 2018;13(7):e0201139.
40. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, Boland BS, Prokop LJ, Jairath V, Feagan BG, Sandborn WJ, Singh S. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1262-75.e7.
41. Chang RJ, Wang HL, Qin MB, Liang ZH, He JP, Wei YL, Fu HZ, Tang GD. Ghrelin inhibits IKK β /NF- κ B activation and reduces pro-inflammatory cytokine production in pancreatic acinar AR42J cells treated with cerulean. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2021;20(4):366-75.
42. Wos-Wroniewicz E, Caban M, Malecka-Panas E. Role of adipokines in the assessment of severity and predicting the clinical course of acute pancreatitis. *J Physiol Pharmacol*. 2020;71(5).
43. Waseem T, Duxbury M, Ito H, Ashley SW, Robinson MK. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery*. 2008;143(3):334-42.
44. Lee SH, Kim YD, Kong YH, Han KH, Jeong WJ, Lee SJ, Cheon GJ. The relevance of serum ghrelin concentration to severity of acute pancreatitis. *Gut Liver*. 2010;4(2):234-40.
45. Zhu C, Liu Y, Kang W, Zhang Z, Zeng Z, Liu D. Exploration of the role of serum ghrelin in the diagnosis and treatment of digestive tract malignancies. *J Int Med Res*. 2020;48(5):300060520920441.
46. Germain N, Cuenco J, Ling Y, Minnion JS, Bageacu S, Grouselle D, Estour B, Galusca B. Ghrelin acylation by ghrelin-O-acyltransferase can occur in healthy part of oncological liver in humans. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol*. 2019;316(3):G366-71.
47. Zhu C-Z, Liu D, Kang WM, Yu JC, Ma ZQ, Ye X, Li K. Ghrelin and gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1758-63.
48. Lin TC, Hsiao M. Ghrelin and cancer progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017;1868(1):51-7.
49. Pritchett NR, Maziarz M, Shu XO, Kamangar F, Dawsey SM, Fan JH, Ji BT, Gao YT, Xiang YB, Qiao YL, Li H, Yang G, Wang SM, Stanczyk FZ, Chow WH, Katki HA, Zheng W, Lan Q, Freedman ND, Rothman N, Abnet CC, Murphy G. Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China. *Int J Cancer*. 2020;146(10):2728-35.
50. Soleyman-Jahi Saeed, Sadeghi F, Pastaki Khoshbin A, Khani L, Roosta V, Zendehehdel K. Attribution of ghrelin to cancer; attempts to unravel an apparent controversy. *Front Oncol*. 2019;9:1014.
51. Thomas SJ, Almers L, Schneider J, Graham JE, Havel PJ, Corley DA. Ghrelin and leptin have a complex relationship with risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):70-9.
52. Zhu J, Yao J, Huang R, Wang Y, Jia M, Huang Y. Ghrelin promotes human non-small cell lung cancer A549 cell proliferation through PI3K/Akt/mTOR/P70S6K and ERK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(3):616-20.
53. Ghomraoui FA, Alotaibi ST, Alharthi MA, Asiri SS, Almadi M.A, Alharbi OR, Azzam NA, Aljebreen AM, Saeed M, Hajkhdar B, Saeed W, Alzoghaybi MA. Plasma ghrelin and leptin in patients with inflammatory bowel disease and its association with nutritional status. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(3):199-205.
54. Ates Y, Degertekin B, Erdil A, Yaman H, Dagalp K. Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2215-21.
55. Trejo-Vazquez F, Garza-Veloz I, Villela-Ramirez GA, Ortiz-Castro Y, Mauricio-Saucedo P, Cardenas-Vargas E, Diaz-Baez M, Cid-Baez MA, Castañeda-Miranda R, Ortiz-Rodriguez JM, Solis-Sanchez LO, Martinez-Fierro ML. Positive association between leptin serum levels and disease activity on endoscopy in inflammatory bowel disease: A case-control study. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3336-44.
56. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP. CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
57. Batty MJ, Chabrier G, Sheridan A, Gage MC. Metabolic hormones modulate macrophage inflammatory responses. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4661.

58. Ortega-Moreno L, Sanz-Garcia A, Fernández de la Fuente MJ, Arroyo Solera R, Fernández-Tomé S, Marin AC, Mora-Gutierrez I, Fernández P, Baldan-Martin M, Chaparro M, Gisbert JP, Bernardo D. Serum adipokines as non-invasive biomarkers in Crohn's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):18027.
59. Sahin M, Erdogan KE, Tekingündüz E. Correlation between the tissue ghrelin presence, disease activity and laboratory parameters in ulcerative colitis patients; immunohistochemical study. *PLoS One.* 2022;17(11):e0276065.
60. Azizzadeh F, Mahmoodi J, Sadigh-Eteghad S, Farajdokht F, Mohaddes G. Ghrelin exerts analgesic effects through modulation of IL-10 and TGF- β levels in a rat model of inflammatory pain. *Iran Biom J.* 2017;21(2):114-9.
61. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. *Physiol Rev.* 2020;100(2):573-602.
62. Noh JY, Wu C-S, DeLuca JA, Devaraj S, Jayaraman A, Alaniz RC, Tan XD, Allred CD, Sun Y. Novel role of ghrelin receptor in gut dysbiosis and experimental colitis in aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2219.
63. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, Cooke-Lauder J, Benchimol EI. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: *Epidemiology.* *J Can Assoc of Gastroenterol.* 2019;2(Suppl 1):S6-S16.
64. Schalla MA, Stengel A. Effects of microbiome changes on endocrine ghrelin signaling-A systematic review. *Peptides.* 2020;133:170388.
65. Onishi S, Kaji T, Yamada W, Nakame K, Machigashira S, Kawano M, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Masuya R, Kawano T, Mukai M, Hamada T, Souda M, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S. Ghrelin stimulates intestinal adaptation following massive small bowel resection in parenterally fed rats. *Peptides.* 2018;106:59-67.
66. Torres-Fuentes C, Golubeva AV, Zhdanov AV, Wallace S, Arbolea S, Papkovsky DB, Aidy SE, Ross P, Roy BL, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF, Schellekens H. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling. *FASEB J.* 2019;33(12):13546-59.
67. Eissa N, Ghia JE. Immunomodulatory effect of ghrelin in the intestinal mucosa. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(11):1519-27.
68. Slade E, Williams L, Gagnon J. Hydrogen sulfide suppresses ghrelin secretion in vitro and delays postprandial ghrelin secretion while reducing appetite in mice. *Physiol Rep.* 2018;6(19):e13870.

*Матеріал надійшов
до редакції 01.05.2024*