

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ФАРМАКОЛОГИЯ ГРЕЛИНОВ

УДК 616-092.9

<https://doi.org/10.7816/RCF1815-22>

© П.Д. Шабанов^{1,2}, А.А. Лебедев¹, Е.Р. Бычков¹, Н.В. Лавров³, В.И. Морозов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 5–22. <https://doi.org/10.7816/RCF1815-22>

Поступила: 14.01.2020

Одобрена: 11.02.2020

Принята: 19.03.2020

Целью обзора было проанализировать нейрохимические и нейрофизиологические механизмы функционирования грелиновой системы, роль грелинов в функциях организма и адаптивного поведения. Основное внимание уделено участию грелинов в механизме подкрепления и формировании аддиктивного поведения. В начале обзора приводится историческая справка о первых работах в области изучения грелина и идентификации его рецептора. Далее описаны генетический контроль, молекулярный предшественник грелина и молекулярные формы грелина, данные о его рецепторах. В частности, показано распределение рецепторов, грелин-продуцирующих клеток в мозге и их участие в различных физиологических функциях организма. Описаны гипоталамические функции грелинов, включая влияние на энергетический баланс, регуляцию метаболизма глюкозы, пищевое поведение, эндокринные функции, взаимодействие с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Показана прямая связь грелина с системой кортиколи-

берина в головном мозге, а именно описана активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы как возможный механизм, через который грелин регулирует ряд физиологических процессов. Экстрагипоталамическое действие грелина может быть реализовано посредством модуляции механизмов подкрепления и аддикции. На основе собственных и литературных исследований делается вывод о снижении потребления алкоголя и психоактивных средств при блокаде рецепторов грелина. В частности показано, что алкоголизация матерей влияет на активность грелиновой системы в пренатальный и ранний постнатальный периоды развития у потомства крыс. Рассмотрено также участие грелина в процессах памяти и обучения. Проанализирована дальнейшая перспектива изучения и практического применения фармакологических средств на основе грелинов.

◆ **Ключевые слова:** грелин; рецептор грелина; стресс; система подкрепления; алкоголь.

NEUROCHEMICAL MECHANISMS AND PHARMACOLOGY OF GHRELINS

© P.D. Shabanov^{1,2}, A.A. Lebedev¹, E.R. Bychkov¹, N.V. Lavrov³, V.I. Morozov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shabanov PD, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Neurochemical mechanisms and pharmacology of ghrelins. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):5-22. <https://doi.org/10.7816/RCF1815-22>

Received: 14.01.2020

Revised: 11.02.2020

Accepted: 19.03.2020

The purpose of the review was to analyze the neurochemical and neurophysiological mechanisms of the ghrelin system and the role of ghrelin in body functions and behavior. The focus is on the participation of ghrelin in the mechanisms of reinforcement and the formation of addictive behavior. At the beginning of the review a history of the first works on the field of ghrelin and its receptor was described. Then, genetic control, molecular precursor of ghrelin, molecular forms of ghrelin and ghrelin recep-

tor were represented. In particular, the distribution of the ghrelin receptor, ghrelin-producing cells in the brain and its participation in various physiological functions of the body were shown. The hypothalamic functions of ghrelin were discussed: energy balance, regulation of glucose metabolism, stimulation of eating behavior, regulation of hypophys-pituitary axis (HPA) system. The connection of ghrelin with the brain CRH system was demonstrated. In particular, activation of HPA was described as a possible

mechanism through which ghrelin regulates a number of physiological processes. Extrahypothalamic action of ghrelin was shown on the basis of the mechanisms of reinforcement and addiction. On the basis of their own data and literary, it was concluded that action of alcohol and psychoactive drugs are reduced after the ghrelin receptors blockade. In particular, it has been demonstrated that alcoholization of mothers affects the activity of the ghrelin

system during the prenatal and early postnatal periods of development in the offspring of rats. It was shown the participation of ghrelin in memory and learning. The further perspective of the study and practical application of ghrelin-based pharmacological agents was analyzed.

◆ **Keywords:** ghrelin; ghrelin receptor; stress; reinforcing system; alcohol.

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ГРЕЛИНА

В середине 1970-х гг. были открыты синтетические опиоидные пептиды, которые способствовали высвобождению гормона роста из передней доли гипофиза [114]. Действие этих синтетических пептидов осуществлялось путем связывания с так называемым рецептором секретагога гормона роста (англ. growth hormone secretagogue receptor 1A — GHSR). Молекулы, которые были описали как пептиды, высвобождающие гормон роста, впоследствии были синтезированы путем модификации метэнкефалина и включали в себя пептид, высвобождающий гормон роста 2 и 6, а также гексарелин [140]. Изначально предполагали, что эти пептиды действуют исключительно на гипофиз, но вскоре была выявлена новая мишень их действия — аркуатное ядро гипоталамуса [55], в частности нейроны, высвобождающие гормон роста. Механизмы, с помощью которых эти молекулы стимулируют высвобождение гормона роста, были неизвестны, но отличались от механизма соматостатинового пути [55]. Кроме данных, что этот пептид активирует рецептор 1A и усиливает экспрессию нейропептида Y [55], было сделано допущение о присутствии неизвестного эндогенного лиганда рецептора 1A, который, возможно, регулирует системный метаболизм. В последующие годы многочисленные исследования были направлены на идентификацию этого лиганда, который не удавалось установить до 1999 г., когда группа ученых под руководством М. Коджима (Япония) выявила эндогенный агонист для рецептора 1A из очищенного экстракта желудка крысы, который идентифицировали как эндогенный лиганд рецепторов секретагога гормона роста, состоящий из 28 аминокислот, и назвали его «грелин» [94]. Название данного пептида происходит от корня «гре» — индоевропейского слова «рост». Этот гормон способен стимулировать выработку гормона роста из передней доли гипофиза, что на тот период определялось как основная функция грелина, особенно на ранних стадиях индивидуального развития [94]. Рецептор грелина стал привлекать к себе интерес с 1980-х гг., когда в качестве сильного стимулятора гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) был идентифицирован пептид под названием «фактор, стимулирующий выделение гормона роста 6» (Growth Hormone Releasing Peptide 6 — GHRP-6), относящийся к классу стимуляторов секреции ростовых факторов [37].

Рецептор к этим лигандам, грелиновый рецептор, был впервые описан позднее научной группой исследователей компании Merck [79].

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРЕДШЕСТВЕННИК ГРЕЛИНА, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ ГРЕЛИНА

В состав грелиновой системы в настоящее время включают три пептида, биосинтез которых контролируется одним геном. Гены грелина мыши и человека имеют в своем составе по пять экзонов [43]. Продуктами экспрессии грелинового гена являются три формы пептидов, а именно ацилированный грелин, неацилированный грелин (дезацил-грелин) и обестатин. Кроме того, к сигнальной системе грелинов относят грелиновые рецепторы. Грелин — это гормон, содержащий 28 аминокислотных остатков, полученный последовательной протеолитической деградацией белкового предшественника препрогрелина и прогрелина. Грелин синтезируется преимущественно в желудке и секреторится в общий кровоток. В плазме грелин существует в двух формах: ацилированный грелин и дезацил-грелин. Считают, что посттрансляционное ацилирование грелина необходимо для его функциональной активности. Грелин ацилируется по 3-му остатку серина ферментом грелин-О-ацилтрансферазой (ГОАТ). Для ацилированного грелина характерна уникальная для олигопептидов посттрансляционная модификация, а именно присоединение остатка октановой кислоты к аминокислотному остатку серина путем сложноэфирной связи. Это присутствие ацильного (алкильного) остатка является необходимым для связывания грелина с соответствующим рецептором в центральной нервной системе — грелиновым рецептором типа 1A [134]. Грелин кодируется препрогрелиновым геном, который кроме грелина также кодирует и сигнальные белки, а также 23-аминокислотный пептид обестатин. Изначально предполагали, что обестатин является эндогенным лигандом рецепторов грелина, а функции обестатина могут вступать в противодействие с грелином [162], и обестатин может ингибировать прием пищи и моторику желудочно-кишечного тракта. Однако несколько независимых групп исследователей не

смогли подтвердить эти факты [51]. Для активации его единственного рецептора требуется прикрепление жирной кислоты боковой цепочкой к своему серин-3 остатку, уникальной посттранскрипционной модификации, которое достигается с помощью ГОАТ [51]. Открытие данного фермента, ответственного за процесс ацилирования грелина [73], было важным прорывом в понимании роли, которую ацилированный грелин играет в физиологии. Эта форма грелина, в основном октановая и в меньшей степени декановая, необходима для воздействия грелина на системный метаболизм. Данные, демонстрирующие решающую роль ГОАТ в активации грелина, к настоящему времени выяснены. Во-первых, этот фермент и дезацил-грелин достаточны для продукции ацилированного грелина [73]. Во-вторых, грелин и ГОАТ имеют похожие тканевые профили у людей и грызунов с высочайшим содержанием ГОАТ в поджелудочной железе, желудке человека и желудке, кишечнике грызунов [73]. В-третьих, ГОАТ, так же как и грелин, очень специфична для позвоночных: и человек, и грызуны демонстрируют высокую функциональную активность ГОАТ. Наконец, наиболее убедительными данными, что ГОАТ — фермент для ацилирования грелина, является то, что мыши, у которых отсутствует ГОАТ, демонстрируют отсутствие октановой и декановой форм грелина [161]. Интересно, что липиды, используемые для активации грелина, напрямую поступают из молочных жиров пищи [118]. Возможно, это связано с тем, что грелин-продуцирующие клетки расположены в железах дна желудка. Большое число этих клеток контактируют между собой в эпителии полости желудка, что дает прямой доступ к молочным липидам [31]. Более того, предпочтительные субстраты жирных кислот для ГОАТ образуются из триглицеридов средней длины, которые могут напрямую поступать в кровоток, не расщепляясь липазой и желчными кислотами [31]. Несмотря на эти доказательства, эффект синтезированных жирных кислот, по сравнению с напрямую полученными из пищи жирными кислотами, остается неизвестным. Исследования показали, что глицин-1, серин-3 и фенилаланин-4 являются важными компонентами распознавания последовательности для ГОАТ, тогда как серин-2, лейцин-5, серин-6 и пролактин-7 представляются менее важными. С точки зрения биохимии, ГОАТ представляет собой фермент для двух важных субстратов: дезацил-грелина и коротких или средних цепей жирных кислот, этерифицированных коэнзимом А. Клетки, содержащие грелин и ГОАТ, синтезируют серин-3-ацил-грелин вместе с ацильной частью прекурсоров, полученных из жирных кислот от ацетатов до тетрадекановой кислоты [73]. Длина цепи жирных кислот, используемых для ацилирования грелина, представляется важным фактором для метаболизма грелина, так как ее сокращение (до октановой) меняет активацию рецептора грелина A1 *in vitro* и трансформирует влияние грелина на пищевое поведение и ожирение *in vivo*.

Таким образом, модификация ацильной боковой цепи может представлять интерес в виде терапевтического рычага для будущих вмешательств.

Октановые и декановые формы грелина являются оптимальными лигандами для активации рецепторов 1A. Исследования, проведенные *in vitro* и воспроизводящие ацилирование грелина с дезацил-грелиновыми пептидами, жирными кислотами и ГОАТ, определили субстратную специфичность для ГОАТ. Структурные ограничения представляются специфичными только для грелина и предполагают, что грелин — основной субстрат для фермента ГОАТ. Последние исследования подчеркивают важность метаболизма специфических жирных кислот в клетках, продуцирующих ацилированный грелин [93]. Исследования с генетически модифицированными мышами, у которых либо отсутствовал ГОАТ, либо уровни ГОАТ и грелина были повышены, выявили, что ГОАТ-грелиновая система действует как пищевой сенсор, информирующий организм о присутствии пищи (а не об ее отсутствии), как предполагалось ранее [93]. Несколько наблюдений поддерживают это утверждение. Во-первых, продолжительное голодание мышей приводило к уверенно выявляемому повышению уровня общего грелина, что было вызвано увеличением дезацил-грелина, а не ацилированной его формы. Это увеличение дезацил-грелина происходит на фоне снижения уровня ГОАТ в ответ на длительное голодание [93]. В соответствии с этим наблюдением мыши с нулевым уровнем ГОАТ демонстрировали значительное повышение уровня общего грелина, вызванного только увеличением дезацил-грелина, так как эти мыши неспособны ацилировать грелин [73]. Во-вторых, некоторые исследования показали, что какие-то цепи жирных кислот средней длины могут быть прямым источником субстратов для ацилирования грелина у мышей, а также, что восприятие жирных кислот средней длины включает в себя вкусовой G-белок [85]. В-третьих, выявлено, что мыши, в пище которых были цепи жирных кислот средней длины и у которых отсутствовал ГОАТ, имеют меньшую массу тела и меньшую массу жира в сравнении с другими мышами. В то же время трансгенные мыши, у которых количество ГОАТ было повышено, демонстрировали, наоборот, более высокую массу тела и жира, более низкие затраты энергии, что показывает роль эндогенного ацилированного грелина в контроле энергетического баланса и ожирения. Кроме того, данные показывают, что достаточное поступление с пищей триглицеридов средней длины играет ключевую роль для ацилирования грелина. Интересно, что трансгенные мыши, которые получали обычную пищу, демонстрировали большое количество неактивного ацетил-модифицированного грелина в отсутствие октанового грелина, что позволяет предположить, что по меньшей мере в этих экспериментальных условиях субстрат жирных кислот ГОАТ для ацилирования грелина достаточен. Пищевое замещение октановых

триглицеридов повышает октан-модифицированный грелин у животных с измененным количеством грелина и ГОАТ. На основании этих данных допускают, что ГОАТ-грелиновая система действует как пищевой сенсор, используя абсорбированные цепи жирных кислот средней длины для передачи сигнала в головной мозг о доступности высококалорийной пищи, что приводит к оптимизации пищевого поведения [118]. Эти недавние наблюдения, будучи информативными относительно регуляции функции грелина посредством ГОАТ, подчеркивают основные вопросы, которые необходимо решить. Во-первых, является ли наблюдение о роли ГОАТ и грелина в пищевом поведении и контроле расхода энергии применимо к человеку? Во-вторых, в чем состоит физиологическая роль, и каковы основные игроки для предполагаемой обратной связи с ацилированным грелином у животных, у которых отсутствует ГОАТ? И, наконец, каковы специфические биохимические пути в клетках, содержащих грелин и ГОАТ, которые производят необходимый уровень коэнзимов, являющихся важными для синтеза октанового грелина? Понимание этих аспектов позволяет высветить физиологические функции этих путей в физиологии человека.

Наибольшее внимание исследователей было обращено на ацилированную форму грелина, которая является специфическим лигандом для рецепторов подкорковых ядер головного мозга [81]. Неацилированную форму грелина, или дезацил-грелин, первоначально принимали за предшественник или продукт метаболизма ацилированной формы. В последнее время дезацил-грелину отводят самостоятельную роль в механизмах системной и местной регуляции [14–16, 131]. Дезацил-грелин представляет собой наиболее стабильную и долгоживущую форму грелина, циркулирующую в плазме крови. Относительное содержание дезацил-грелина к общему грелину, по данным разных авторов, составляет от 60 до 90 %, тогда как ацилированный грелин составляет лишь до 10 % общего содержания обеих форм грелина [146]. Помимо этого, ацилированный грелин быстро деградирует в образцах плазмы или сыворотки и достоверное его определение часто связано с определенными методическими затруднениями. Дезацил-грелин не активирует рецептор GHSR-1A и не вызывает секрецию гормона роста *in vitro* и *in vivo* [146]. До настоящего времени достоверно не известно, через какой рецептор дезацил-грелин оказывает свои биологические эффекты.

3. РЕЦЕПТОРЫ ГРЕЛИНА

Рецептор грелина относится к типу G-белок-сопряженных мембранных рецепторов [79]. Как и все рецепторы этого класса, он состоит из семи трансмембранных доменов. Рецептор имеет две молекулярные формы: GHSR-1A и GHSR-1B, при этом

биологическую активность приписывают только первой форме. Рецептор 1A в основном располагается в островках поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки (ВОП) [67]. В нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, где экспрессируется рецептор 1A, обычно он находится рядом с нейронами, которые продуцируют нейропептид Y, также регулирующий прием пищи и чувство насыщения [156]. Такое широкое распределение грелинового рецептора в мозге предполагает его участие в различных физиологических функциях организма [79]. Механизмы, посредством которых грелин обеспечивает свои физиологические эффекты, до конца не изучены. Активность рецептора не связана напрямую с сигналом кишечник–мозг, опосредованным грелином, потому что рецептор имеет постоянную активность в отсутствие грелинового пептида [77]. Активность рецептора грелина может быть подавлена не только фармакологическими антагонистами рецепторов грелина, но также и с помощью обратных агонистов [4, 8, 111]. Существует мнение, что экспрессия грелинового рецептора регулируется независимо от грелинового пептида посредством образования гетеродимера с дофаминовым рецептором, в частности D1-рецептором [87]. Показана роль D1-рецепторов в опосредовании приема, предпочтения и самовведения алкоголя [12, 18–20, 57]. Остается не изученным, каким образом D1-рецептор участвует в проведении сигнала в грелиновую систему, а также каково физиологическое значение димерного строения рецептора грелина и D1-рецептора.

4. ТОПОГРАФИЯ ГРЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ГРЕЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ КЛЕТОК

Как уже отмечалось выше, грелин синтезируется преимущественно в желудке и секретируется в общий кровоток [95]. В желудке, который считается основным источником грелина, грелиновые ветви имеют тенденцию плотно располагаться в основании слизистых желез желудка и не имеют прямого контакта с желудочным содержимым. Имеются достоверные данные, что грелин-содержащие клетки, хотя и в меньшей степени, располагаются по всей длине желудочно-кишечного тракта, где прямо связаны с содержимым кишечника. Кроме того, и грелин, и его рецепторы обнаружены в различных областях головного мозга, таких как гипофиз, гипоталамус, миндалина, вентральная область покрышки, прилежащее ядро [148], и периферических тканях, таких как кишечник, почки, легкие [148], сердце [68], яичники [148], островки поджелудочной железы [49].

В головном мозге рецепторы грелина представлены в наибольших концентрациях в гипоталамусе и гипофизе. Высокий уровень грелинового рецептора также наблюдается в зубчатой извилине гиппокампа, полях CA2 и CA3 гиппокампа, черной субстанции, вентральной тегментальной области, различных таламических ядрах и ядрах ствола, включая дорсальное ядро шва у крыс и мышей [163]. Также мРНК грелинового рецептора экспрессируется в гиппокампе у обезьян, в грудном, поясничном и крестцовом отделах спинного мозга [163].

5. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ГРЕЛИНА

В последнее время действие грелина в центральной нервной системе условно разделено на гипоталамическое и экстрагипоталамическое, которое реализуется в других отделах мозга [149].

5.1. Гипоталамические функции грелинов: энергетический баланс, пищевое поведение, эндокринная регуляция

Под действием грелинов, опосредованным гипоталамическими структурами, понимают прежде всего энергетический баланс, регуляцию содержания глюкозы, регуляцию массы тела [114]. За эти функции отвечает главным образом ацилированная форма пептида, и передача сигнала осуществляется путем связывания ацилированного грелина с рецептором GHSR [67]. В 2000 г. обнаружено, что ацил-грелин воздействует на головной мозг, регулируя прием пищи, массу тела, массу жировой ткани и метаболизм глюкозы [116]. Было выявлено, что так же данный пептид влияет на системный метаболизм путем активации орексигенных нейронных связей [67]. Многочисленные исследования позволяют дать оценку влияния грелина и его аналогов на секрецию гормона роста [32], прием пищи [114], массу тела [114], затраты энергии [80], гомеостаз глюкозы [63], перистальтику желудочно-кишечного тракта [149].

Введение грелина достоверно стимулирует чувство голода и повышает количество потребляемой пищи. Интересно, что внутривенное введение грелина здоровым добровольцам повышает нейронную активность в определенных областях мозга в ответ на изображение пищи. Эндогенный грелин можно связать с активностью гипоталамуса, регулирующего голод, и префронтальной корой в ответ на вкусовую стимуляцию [76]. Активация этих центров грелином предполагает, что повышение потребления пищи является более сложным механизмом, чем простое физическое ощущение голода или насыщения [106]. Эти явления в головном мозге, связанные с грелином, не наблюдаются у женщин, страдающих анорексией, что позволяет предположить, что эти люди резистентны к грелиновой регуляции в центральной нервной системе [76]. У человека однократное или

длительное суточное введение грелина вызывает быстрый выброс гормона роста [32] и в течение суток повышает его пульсационную секрецию [151]. Важная роль грелина в регуляции выработки гормона роста подтверждается наблюдением, что аномалии рецептора могут быть связаны с наследственным маленьким ростом [121]. Локус регулятора грелина является одним из основных факторов этой патологии. Предполагается, что он влияет на генетические изменения роста [99]. Некоторые исследования описывают связь грелина, его рецептора и нуклеотидного полиморфизма с ростом в условиях сопутствующего ожирения и диабета [103]. В высоких дозах грелин также повышает уровень адренокортикотропного гормона, пролактина, кортизола, ингибирует лютеинизирующий гормон [98]. Эти эффекты становятся менее выраженными и нормализуются при длительном лечении грелином [140]. Более того, грелиномиметики также являются диагностическими агентами для выявления недостатка гормона роста [127]. Так же они являются одним из вариантов терапевтического выбора для лечения состояний, связанных с недостатком гормона роста, демонстрируя некоторые полезные терапевтические эффекты [117]. Интересно, что отдельные клинические исследования подтверждают роль грелина в регуляции роста (как процесса, так и физической меры). У мышей, у которых отсутствовал рецептор грелина 1A, введение грелина или ГОАТ не вызывало аномалий роста. И грелин, и его рецепторы располагаются в различных областях головного мозга [148] и периферических тканях, в том числе в островках поджелудочной железы [49]. Концентрация рецепторов в островках поджелудочной железы подтверждена серией исследований на людях, которые продемонстрировали увеличение уровня глюкозы в плазме после введения грелина [142]. Рецепторы, содержащиеся в альфа-клетках поджелудочной железы, вероятно, способствуют стимуляции выработки глюкагона грелином [45]. Грелин ингибирует секрецию инсулина по результатам большинства исследований на животных [129], а блокада действия грелина стимулирует секрецию инсулина и увеличивает развитие нетолерантности к глюкозе, вызванной диетой [52]. В подтверждение этих данных уровни грелина и инсулина находятся в обратной зависимости, поскольку оба этих гормона вызывают взаимные противоположные изменения [60]. Более того, длительная инфузия грелина в течение 1 ч подавляет секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, и препятствует толерантности к глюкозе у здоровых людей [144]. В соответствии с этими данными, ингибирование ГОАТ улучшает утилизацию глюкозы, стимулируя высвобождение инсулина. Взаимосвязь грелина и инсулина подтверждается исследованием, выявившим обратную связь между уровнем грелина в крови и индексом инсулинорезистентности. Однократное внутривенное введение грелина значительно повышает уровень глюкозы в плазме.

За этим всем следует снижение уровня инсулина натощак как у худых [38], так и полных (с ожирением), с наличием, и без наличия синдрома поликистоза яичников, что подтверждает данные об ингибировании секреции инсулина. Такой сигнал зависит от молекулярных связей между рецептором 1A и соматостатиновым рецептором, а также формированием гетеродимера [123]. Некоторые исследователи полагают, что грелин оказывает положительный трофический эффект, защищая от повреждения бета-клетки поджелудочной железы в экспериментальных моделях сахарного диабета I типа [83].

Вскоре после открытия грелина он также был описан другой группой ученых, которые называли его пептидом, связанным с перистальтикой, поскольку грелин похож на мотилин — кишечный гормон, участвующий в моторике с эффектом опустошения желудка [53]. Вскоре была выдвинута гипотеза, что грелин имитирует эффект мотилина на перистальтику желудочно-кишечного тракта [53]. Когда грелин вводили внутривенно взрослому человеку, он повышал голодную перистальтику, ингибировал аккомодацию желудка, ускорял опустошение желудка после еды [30]. Несколько клинических испытаний, проводящихся сейчас, исследуют потенциальное действие грелиновых миметиков в лечении сниженной моторики при таких состояниях, как диабетический гастропарез, послеоперационный илеус, но ни одно из них пока не опубликовано [33].

Грелин — единственный циркулирующий в крови гормон, который после систематического центрального введения значительно повышает массу тела и увеличивает прием пищи. Аналогичный с другими секреторагами гормона роста [96] эффект грелина на ожирение не зависит от гормона роста и включает нейронные сети, которые контролируют пищевое поведение, затраты энергии, удовольствие от пищи. В аркуатном ядре гипоталамуса, основном центре, регулирующем прием пищи и насыщения [125], грелин повышает активность нейропептида Y, подавляя активность проопиомеланокортиновых нейронов. Нейропептиды Y и AGRP играют ключевую роль в грелиновом влиянии на пищевое поведение [88], так как доказано, что грелин не повышает прием пищи у мышей, у которых отсутствует нейропептид Y и AGRP [43]. В соответствии с этими данными, у мышей, у которых есть только AGRP, а другие рецепторы отключены, частично восстанавливается орексигенный ответ на введение грелина и полностью восстанавливается ранее сниженный уровень глюкозы крови, что наблюдается после низкокалорийной диеты [153]. Важно отметить, что в патофизиологических условиях наблюдается гиперфагия. Ожирение, вызванное участием грелина, включает стимуляцию ферментов, способствующих хранению основных жирных кислот и окисления жиров. Эти эффекты грелина в головном мозге происходят при участии симпатической нервной системы независимо от приема пищи или расхода энергии [143].

В дополнение к его действию на метаболизм липидов длительное введение грелина также увеличивает уровень холестерина в плазме, в частности, холестерина липопротеидов высокой плотности. Данный факт подтвержден тем, что мыши, лишенные как грелина, так и рецепторов GHSR1A, показывают более низкие уровни холестерина в плазме [125]. Роль грелина в ожирении достигается за счет централизованного и периферического опосредованных сигнальных механизмов, в том числе модуляции системы гипоталамуса [125]. Несмотря на большое количество литературных данных, характеризующих действие грелина и распределение грелиновых клеток, о точных путях, ответственных за синтез и высвобождение грелина, данных значительно меньше. Известно, что концентрация грелина в крови в течение первого часа после приема пищи сначала повышается, а затем снижается до базового уровня [47]. Ширина колебаний грелина пропорциональна калорийности пищевой нагрузки, а также ее макросоставу [112]. Так же достоверно установлено, что уровни ацилированного или неацилированного грелина в плазме повышаются на фоне длительного голодания. Более того, интервалы между приемами пищи не являются важным фактором для восстановления уровня грелина.

Известно, что грелин играет важную роль в регуляции энергетического баланса, защищая организм от продолжительного дефицита энергии. В соответствии с этим у человека концентрация грелина в крови имеет обратную связь с повышением массы тела, ожирением и резистентностью к инсулину [47], а также прямо пропорциональна повышению массы тела, вызванной физической нагрузкой, низкокалорийной пищей, изменением образа жизни, кахексией и др. [113]. При ожирении уровень грелина снижается, и еще ниже — при переизбытке [65], что позволяет предположить, что грелин является скорее следствием, чем причиной. В соответствии с наблюдениями, что уровень грелина повышается в результате голода, он также повышается у пациентов с кахексией. Экстремальный голод снижает уровень грелина и у здоровых людей [95]. Эти эффекты грелина можно предотвратить путем субдиафрагмальной ваготомии или введением атропина [157]. Представляет значительный интерес выявление механизмов, участвующих в регулировании концентрации грелина в плазме крови после приема пищи. Установка пилорического жома у крыс для блокировки нормального перехода желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку предотвращает снижение концентрации грелина, которое обычно наблюдается после инфузии глюкозы в желудок [157]. Более того, растяжение желудка инфузией воды у животных с закрытым оттоком из желудка на уровне пилорического отдела также не приводило к изменению уровня грелина в крови [138]. Таким образом, представляется, что ни ощущение пищи в желудке, ни растяжение желудка не достаточны

для того, чтобы избежать снижения уровня грелина после еды.

Рассматриваемый в нашей работе гормон грелин связан также с системой кортиколиберина (кортикотропин-релизинг-гормона — КРГ) в головном мозге. Первично грелин в качестве гормона, как было отмечено, выделяется в желудке и регулирует потребление пищи, также выполняет нейроэндокринную функцию путем воздействия на рецепторы GHSR [94]. Исследования показали ключевую роль грелина в физиологической реакции мозга на стресс, поскольку одна из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции — это КРГ-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса [9, 10, 13, 122]. В частности, был описан механизм, по которому грелин активирует кортиколибериновые нейроны у мышей. Периферическое или внутрижелудочковое введение грелина значительно активировало *c-fos*-маркер клеточной активации в КРГ-продуцирующих нейронах. Кроме того, грелин повышал экспрессию гена КРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [39]. Существует мнение о родстве между грелином и кортиколиберином, поскольку грелиновые рецепторы были найдены в паравентрикулярном ядре, основном источнике кортиколиберина, и в ядре Вестфала–Эдингера (Якубовича), месте экспрессии урокортина [160].

Грелин плазмы повышался в ответ на стресс, вызванный острой или хронической нехваткой калорий в пище [124]. Грелин также повышался в ответ на разные формы острого и хронического психологического стресса. Нокаутные мыши по гену *GHSR* были не способны в той же степени реагировать на стресс, как интактные животные [122]. Возможный механизм взаимодействия грелиновой и кортиколибериновой систем может включать активацию ГГНС, которая является одной из точек приложения грелина в мозге [140]. Грелин стимулирует экспрессию мРНК КРГ в гипоталамусе и повышает уровень адренкортикотропного гормона и глюкокортикоидов в плазме у грызунов. Исследования показали, что периферическое и центральное введение грелина активирует кортиколибериновые нейроны и, как следствие, ГГНС [39].

Активация ГГНС может рассматриваться как возможный механизм, через который грелин регулирует некоторые физиологические процессы [26, 28]. Активация этой системы может быть важна, когда грелин играет роль защиты против депрессивных симптомов при хроническом стрессе [147]. Социальная изоляция, в частности, является одним из способов хронического стресса [3, 23, 24]. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции [17]. В опытах на мышах было показано, что у особей с генным нокаутом рецепторов GHSR социальная изоляция происходила быстрее. Грелиновое воздействие на ГГНС — это

один из физиологических механизмов, по которому грелин помогает животным адекватно реагировать на стрессовые ситуации [45]. Более того, центральное введение грелина вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток [154]. Таким образом, возможная роль центрально-образованного грелина — это модуляция КРГ-продуцирующих нейронов [39].

5.2. Экстрагипоталамическое действие грелина

Модуляция механизмов подкрепления и аддикции. В настоящее время известно, что мезолимбическая дофаминергическая система опосредует состояние удовлетворения от естественных и искусственных видов подкрепления; она усиливает мотивационные аспекты поведения, такие как поиск пищи, и вовлечена в развитие наркотической зависимости [21, 22, 137]. В случае избыточного потребления в течение длительного времени пища может вызывать те же мозговые эффекты, что и наркотики [69]. Действительно, в исследованиях с применением томографии у человека показано, что после продолжительного применения природных и синтетических препаратов, активирующих механизмы подкрепления, наблюдаются сходные повреждения системы подкрепления мозга [50]. Имеются поведенческие аналогии при потере контроля между навязчивым (маниакальным) перееданием и наркотической зависимостью [50]. Показано, что грелиновая сигнальная система в головном мозге необходима для активации механизмов подкрепления, вызываемого как психоактивными веществами, так и пищей [86]. Мезолимбический дофаминовый путь из ВОП в прилежащее ядро, роль которого в подкреплении хорошо описана [36], является также важным компонентом и грелиновой сигнальной системы в головном мозге. Рецепторы к грелину есть в ВОП [163], включая субпопуляцию дофаминовых клеток в этой области [29]. Внутрижелудочковое и внутриструктурное введение в ВОП грелина вызывают повышение выделения и обмена дофамина в прилежащем ядре, а также приводит к повышению локомоторной активности [86]. Системное введение грелина действует и на мезолимбическую дофаминовую систему [130], что говорит о возможности периферически синтезированного грелина воздействовать на эту систему. Введение антагониста рецептора грелина в ВОП блокирует способность грелина увеличивать потребление пищи [29] и высвобождение дофамина в прилежащем ядре [86]. Это подтверждает, что мишенью грелина являются грелиновые рецепторы, расположенные на поверхности дофаминергических клеток ВОП. Высвобождение дофамина в прилежащем ядре опосредует подкрепляющие свойства стимулов (таких как пища и алкоголь) [158]. Накопленные данные, указывающие, что грелин действует на эту дофаминовую систему, позволяют сделать вывод, что рецептор

грелина является частью подкрепляющего механизма. Существует мнение, что мезолимбическая дофаминовая система вместе с холинергической системой образуют общую нейрхимическую систему, участвующую в процессах подкрепления [24]. Прием пищи или алкоголя повышает уровень ацетилхолина в вентральной области покрышки и дофамина — в прилежащем ядре [100]. Рецептор грелина экспрессируется в латеродорсальной области покрышки на холинергических клетках [55], что говорит о возможности грелина напрямую влиять на эту структуру подкрепления. Введение грелина в латеродорсальную область покрышки активирует локомоторную активность и высвобождение дофамина в прилежащем ядре [86]. Эти эффекты грелина блокируются системным и внутривещным (в ВОП) введением мекамиламина, неселективного антагониста никотинового холинорецептора [86]. Кроме того, системное введение мекамиламина блокирует способность локально введенного в ВОП грелина повышать потребление пищи [55]. Таким образом, грелин активирует холинергическую/дофаминергическую (АХ/ДА) систему подкрепления. Использование селективных антагонистов некоторых типов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов показало, что способность грелина активировать АХ/ДА систему подкрепления опосредована определенными подтипами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а именно $\alpha 3\beta 2^*$, $\alpha 6^*$ и $\beta 3^*$ [86]. Эти подтипы также опосредуют и подкрепляющие свойства алкоголя, в частности, потребление алкоголя экспериментальными лабораторными животными [58]. Блокада рецепторов данных подтипов варениклином снижает потребление алкоголя заядлыми пьющими курильщиками [108], а один гаплотип $\alpha 6^*$ -гена связан с тяжелыми формами алкогольной зависимости [97]. Антагонист [D-Lys3]-GHRP-6 блокирует условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизированных крыс [4–7, 25]. Алкоголизация матерей влияет на активность грелиновой системы в пренатальный и ранний постнатальный периоды развития у потомства крыс [1, 2]. Чрезмерное потребление алкоголя крысами в течение долгого периода вызывает высвобождение ацетилхолина в ВОП, за которым следует увеличение уровня ДА в прилежащем ядре, что указывает на активацию алкоголем АХ/ДА системы подкрепления, подобную таковой, вызываемой грелином [100]. Существует мнение, что пути действия грелина и алкоголя нейрхимически аналогичны и имеют одинаковые звенья, среди которых АХ/ДА-система подкрепления [152].

Активность ДА-нейронов в ВОП опосредована различными афферентами, и в пределах ВОП рецептор грелина присутствует не только на ДА-клетках, но также и на пресинаптических мембранах афферентов [29], которые могут опосредовать способность грелина активировать системы подкрепления. Способность грелина повышать локомоторную активность, высвобождение ДА в прилежащем ядре

и обуславливать предпочтение места ослабляется неселективным агонистом глутаматных NMDA-рецепторов — AP5 [86]. Также, способность грелина увеличивать электрическую активность ДА-нейронов ВОП зависит от возбуждающего глутаматергического входа, а блокада NMDA-рецепторов в ВОП снижает вызываемое потреблением пищи высвобождение ДА в прилежащем ядре [29]. NMDA-рецепторы опосредуют высвобождение ДА в прилежащем ядре, наблюдаемое во время потребления животными пищи после введения грелина [90]. Однако не доказано действие антагонистов опиоидных рецепторов и антагонистов рецептора А на способность грелина активировать мезолимбическую дофаминовую систему [86]. Центральная орексигенная сигнальная система принимает участие в вызываемом грелином поиске и потреблении пищи при ощущении голода [124], из чего можно сделать вывод, что индуцированные грелином поиск и потребление пищи, как и положительное подкрепление в результате потребления пищи, осуществляется через различные нейрхимические сигнальные пути [77]. Факт, что уровни грелина в плазме крови повышены при проведении поиска подкрепления, говорит о возможности использования в будущем в терапевтических целях для лечения зависимостей антагонистов никотиновых ацетилхолиновых или глутаматных рецепторов, действующих на уровне АХ/ДА-системы подкрепления.

Алкогольная зависимость — это хроническое рецидивирующее заболевание и одновременно большая социальная проблема. Доступные методы лечения включают медицинские, психологические, а также социальные мероприятия, которые способны помочь увеличить время между рецидивами и снизить потребление алкоголя. Алкогольная зависимость является гетерогенным заболеванием, в развитии которого играют роль различные сигнальные системы. При понимании сложных механизмов, лежащих в основе этой болезни, будет возможна разработка новых путей лечения. В то время как грелин приобретал статус системного гормона голода, работы, посвященные изучению дофаминовой системы среднего мозга как мишени для грелина, привели к предположению, что эта система может принимать участие не только в регуляции пищевого поведения и поддержания энергетического баланса, но и в формировании зависимости от наркотиков и алкоголя. Системное введение антагониста грелинового рецептора ослабляет подкрепляющие свойства амфетамина и кокаина [86]. Грелин усиливает вызванное кокаином подкрепление. Повышенный уровень грелина связан с поиском кокаина у крыс [50]. Ограничение потребления пищи, вызывающее повышение уровня грелина [70], также увеличивает и вызванную амфетамином и кокаином локомоторную активность, усиливает поведение поиска кокаина и повышает самовведение кокаина и амфетамина у крыс [40]. На экспериментах с анта-

гонистами рецептора грелина и на нокаутных мышах было показано снижение подкрепляющих свойств алкоголя, которые измеряли по уровню дофамина в прилежащем ядре и особенностям поведения (локомоторная активность и предпочтение места). Интравентрикулярное и системное введение антагонистов рецептора грелина (BIM28163 или JMV2959, или D-Lys3-GHRP-6) снижает потребление алкоголя мышами [89]. У людей, страдающих алкоголизмом, имеется связь между одним однонуклеотидным полиморфизмом в гене, кодирующем рецептор грелина, потреблением алкоголя, избыточным весом и курением [97]. Введение грелина (внутрижелудочковое или локальное в латеродорзальную или ВОП) повышает потребление алкоголя мышами [86]. Эти эффекты регулируются на уровне АХ/ДА-связи подкрепления, поскольку введение грелина в гипоталамус не влияет на потребление алкоголя крысами [136]. Действие грелина наиболее выражено у грызунов, которые уже потребляли алкоголь, так как периферическое введение грелина крысам, не потреблявшим ранее алкоголь, незначительно повышает его потребление [105]. У человека гаплотипы гена грелина связаны с избыточным весом у страдающих алкоголизмом людей [97] и с наследственной алкогольной зависимостью, передающейся по отцовской линии [97]. У здоровых индивидуумов контрольной группы уровень грелина в плазме крови снижался после приема алкоголя [164], что сходно с эффектом снижения уровня грелина после приема пищи. Взаимосвязь уровня грелина в плазме крови и алкогольной зависимостью у людей остается неясной, поскольку некоторые исследования говорят о повышении, а некоторые — о понижении уровня грелина [34]. Это может зависеть от различной этиологии заболевания, а также от временных рамок, в которые забирали образцы крови. Уровень грелина повышается в течение начальной фазы отказа от алкоголя, но не отличается от контроля в дальнейшие фазы [159], а повышенный уровень грелина связан с потребностью в алкоголе при воздержании [101]. Таким образом, грелин и его рецептор могут регулировать потребление и поиск веществ подкрепления, из чего следует, что лечение пациентов с алкогольной зависимостью с помощью фармакологических веществ, взаимодействующих с грелиновой системой головного мозга, может быть перспективным направлением [10, 27].

Участие грелиновой системы в процессах запоминания и обучения. В гиппокампе выявлено большое количество грелиновых рецепторов [54]. Данная область у грызунов отвечает за обучение и память. Например, введение грелина способствует долгосрочному потенцированию в гиппокампе, повышению плотности нейронов в области гиппокампа и повышает эффективность гиппокамп-зависимого обучения и запоминания [59]. Кроме этого было выявлено, что грелин повышает выживаемость и снижает гибель клеток гиппокампа вследствие

ишемии [103]. Наконец, недавно было доказано, что клетки грелина получают прямой сигнальный ответ от супрахиазмального ядра и латерального колленчатого тела. Это подразумевает, что грелин является медиатором и стимулятором для гипоталамической системы возбуждения [78].

Грелин, как отмечалось выше, связан со стрессовой системой головного мозга — системой КРГ. Первично грелин, подобно другим гормонам, выделяется из желудка в кровь и регулирует потребление пищи, также выполняя нейроэндокринную функцию путем воздействия на рецепторы GHSR [94]. Исследования показали ключевую роль грелина в физиологической реакции мозга на стресс, поскольку одна из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции — это КРГ-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса [122]. В частности, был описан механизм, по которому грелин активирует КРГ-нейроны у мышей. Периферическое или внутрижелудочковое введение грелина значительно активирует c-fos-маркер клеточной активации в КРГ-продуцирующих нейронах. Кроме того, грелин повышал экспрессию гена КРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [39]. Существует мнение о родстве между грелином и КРГ, поскольку грелиновые рецепторы были найдены в паравентрикулярном ядре, основном источнике КРГ гипоталамуса, и в ядре Вестфала–Эдингера (Якубовича), месте экспрессии урокортина [54].

6. ЭФФЕКТЫ РАЗНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ФОРМ ГРЕЛИНА

В последние годы стали популярными исследования, посвященные грелину и его формам. До настоящего времени данных о фармакологических и физиологических свойствах дезацил-грелина было намного меньше, чем исследований, посвященных ацилированной форме грелина. С момента открытия этого пептида основная часть исследований была посвящена именно ацилированной форме грелина. Это связано с тем, что рецептор, связывающийся с ацилированной формой грелина, изучен довольно хорошо. Исследований в области дезацил-грелина меньше по причине того, что до настоящего времени точно не обнаружен его рецептор. Большое число исследований показало, что с рецептором GHSR-1A, являющимся основным эндогенным лигандом ацилированного грелина, неацилированная форма грелина не связывается [59]. За последние несколько лет было проведено множество исследований, которые показали, что дезацил-грелин также очень важен с точки зрения биологии и физиологии. В частности, речь идет о нейропротективной роли в различных отделах головного спинного мозга [59]. Гипоталамическим действием в основном обладает ацилированная форма грелина. Данный факт связан, прежде всего, с тем, что ацил-грелин

в гипоталамусе действует непосредственно через имеющиеся там рецепторы GHSR-1A. К гипоталамус-опосредованным функциям грелина относятся контроль пищевого поведения, метаболизма и энергии [114]. Действие грелина, связанное с негипоталамическими структурами, как раз и является нейротропным. В данном случае имеется в виду участие грелина в механизмах обучения и запоминания [54]. К негипоталамическим областям головного мозга, в которых также имеет место действие грелина, относят гиппокамп, систему расширенной миндалины и базальные ядра полосатого тела [163]. Основное число исследований по проблеме грелина и его функций показало, что на экстра-гипоталамические структуры действует как ацилированная форма грелина, так и его неацилированная форма.

Множество авторов показали, что грелин также участвует в процессах памяти, усиливая обучение и запоминание [59]. Существуют данные, что действие грелина в гиппокампе связано с серотонином, так как ингибирование обратного захвата серотонина блокирует действие грелина. Некоторыми исследователями было показано [4, 38, 56], что грелин проникает из кровотока через гематоэнцефалический барьер и накапливается в нейронах гиппокампа. Грелин также способствует синаптической пластичности путем формирования дендритных шипиков. Ряд исследований на мышах с дефицитом грелина показал [135], что у данных животных процессы запоминания и способность к обучению были нарушены. Это связывают со снижением количества дендритных шипиков. В некоторых работах также было показано, что грелин стимулирует нейрогенез в гиппокампе.

7. ОНТОГЕНЕЗ ГРЕЛИНОВОЙ СИСТЕМЫ

В процессе онтогенеза функции грелиновой системы выходят далеко за рамки тех, которые изначально описаны у взрослых. В дополнение к регуляторной роли у зрелых животных грелиновая система может влиять на процессы развития в различных органах: в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и головном мозге. У грызунов грелин и мРНК рецептора грелина обнаруживаются в эмбрионах уже на стадии морулы и продолжают быть выраженными в процессе внутриутробного развития [91]. У крыс высокий уровень экспрессии мРНК грелина обнаруживается на 12-й день гестации, а на 17-й день плод содержит уже значительные уровни ацилированного и дезацилированного грелина в крови [115]. У плода содержание грелина и мРНК грелина находятся на высоком уровне в поджелудочной железе, тогда как в желудке они остаются низкими. Таким образом, в перинатальном периоде поджелудочная железа является основным источником грелина, в отличие от взрослого [42]. В постнатальном онтогенезе экспрессия грелина в желудке постепенно увеличивается и достигает уровня взрос-

лых на 3–5-й неделе после рождения [145]. В поджелудочной железе экспрессия грелина постепенно снижается от рождения до отнятия от груди и становится едва уловимой во взрослом состоянии [154]. В течение перинатального развития мРНК грелина также экспрессируется в гипофизе, легких, половых железах и кишечнике [133]. Хотя эти качественные исследования дают ценную информацию об экспрессии грелина и рецептора грелина во время развития, необходимы дальнейшие исследования, чтобы количественно сравнить уровни грелина и его рецептора в различных тканях в процессе онтогенеза. Анализ ПЦР показывает, что мРНК грелинового рецептора экспрессируется на высоком уровне в центральной нервной системе в пренатальном и раннем постнатальном развитии. мРНК рецептора грелина обнаруживается в головном и спинном мозге уже на 12-й день гестации и продолжает быть выраженным в течение постнатальной жизни [82]. К сожалению, подробное распределение экспрессии мРНК грелинового рецептора в неонатальном мозге до сих пор не описано. Необходимы дополнительные исследования, чтобы получить более полное представление о клеточных и молекулярных механизмах, опосредующих эффекты грелина на перинатальный рост и развитие, и периоды максимальной чувствительности различных органов к изменениям уровня грелина. За счет воздействия на развитие и функцию различных органов, грелин может быть одним из посредников перинатальной предрасположенности к взрослым заболеваниям.

Таким образом, многочисленные факты указывают на роль грелиновой системы в формировании аддикции и подкрепления. Однако, конкретные механизмы требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., и др. Хроническая алкоголизация и уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге крыс // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – № 3. – С. 85–90. [Airapetov MI, Sekste EA, Bychkov ER, et al. Chronic alcoholization and the expression of ghrelin receptor mrna in the rat brain. *Biulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013;(3):85-90. (In Russ.)]
2. Айрапетов М.И., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., и др. Влияние алкоголизации матерей на активность грелиновой системы в пренатальный и ранний постнатальный периоды развития у потомства крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 10–13. [Airapetov MI, Khokhlov PP, Bychkov ER, et al. Effect of mother alcoholization on the activity of ghrelin system in prenatal and early postnatal periods of rat offspring. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):10-13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF13210-13>.

3. Вартанян Г.А., Петров Е.С. Эмоции и поведение. – Ленинград: Наука, 1989. – 147 с. [Vartanyan GA, Petrov ES. Emotcii i povedenie. Leningrad: Nauka; 1989. 147 p. (In Russ.)]
4. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 27–33. [Vinogradov PM, Tissen IY, Lebedev AA, et al. [D-Lys 3]-GHRP-6, an antagonist of ghrelin receptors, decreases expression of conditioned place preference reaction of ethanol in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):27-33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF13227-33>.
5. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Хохлов П.П. Участие гормона грелина в экспрессии условной реакции предпочтения места этанола у крыс / Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова «Достижения современной фармакологической науки»; Рязань, 22–24 октября 2015 г. – Рязань: РИО РязГМУ, 2015. – С. 68–72. [Vinogradov PM, Tissen IU, Khokhlov PP. Uchas-tiye gormona grelina v ekspressii uslovnoy reaktcii pred-pochteniya mesta etanola u kryss. In: Proceedings of the All-Russian conference of young scientists with international participation dedicated to the 150th anniversary of the birth of Academician N.P. Kravkov “Dostizheniya sovremennoy farmakologicheskoy nauki”; Ryazan’, 2015 Oct 22–24. Ryazan’: RIO RyazGMU; 2015. p. 68-72. (In Russ.)]
6. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Хохлов П.П. и др. Включение системы грелина в реализацию эмоционального и исследовательского поведения у крыс / Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова «Достижения современной фармакологической науки»; Рязань, 22–24 октября 2015 г. – Рязань: РИО РязГМУ, 2015. – С. 55–59. [Vinogradov PM, Tissen IY, Khokhlov PP, et al. Vkluyuchenie sistemy grelina v realizatsiyu emotsional'nogo i issledovatel'skogo pove-deniya u kryss. In: Proceedings of the All-Russian conference of young scientists with international participation dedicated to the 150th anniversary of the birth of Academician N.P. Kravkov “Dostizheniya sovremennoy farmakologicheskoy nauki”; Ryazan’, 2015 Oct 22–24. Ryazan’: RIO RyazGMU; 2015. p. 55-59. (In Russ.)]
7. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Хохлов П.П., и др. Условно подкрепляющие свойства грелина и его антагонистов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S3. – С. 26–27. [Vinogradov PM, Tissen IY, Khokhlov PP, et al. Uslovno podkreplyayushchie svoystva grelina i ego antagonistov. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(S3):26-27. (In Russ.)]
8. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Тиссен И.Ю., и др. Влияние блокатора грелиновых рецепторов [D-LYS3]-GHRP-6 на содержание и обмен моноаминов в симметричных зонах мозга крыс, хронически потреблявших алкоголь // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 48–56. [Karpova IV, Bychkov ER, Tissen IU, et al. The effect of the ghrelin receptors inhibitor [D-Lys3]-GHRP-6 on the levels and metabolism of monoamines in symmetric brain areas of rats treated chronically with alcohol. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):48-56. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15348-56>.
9. Лавров Н.В., Лебедев А.А., Смирнов А.А., и др. Нейропептиды и протективная функция мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С. 89–90. [Lavrov NV, Lebedev AA, Smirnov AA, et al. Neuropeptidy i protektivnaya funktsiya mozga. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(S1):89-90. (In Russ.)]
10. Лебедев А.А., Виноградов П.М., Шумилов Е.Г., и др. Исследование внутривисцерального действия нейропептидов (грелина, орексина, кортиколиберина) в прилежащем ядре для подкрепляющих свойств психоактивных веществ // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С. 92–94. [Lebedev AA, Vinogradov PM, Shumilov EG, et al. Issledovanie vnutristrukturnogo deystviya neuropeptidov (grelina, oreksina, kortikoliberina) v prilozhashchem yadre dlya podkreplyayushchikh svoystv psikhoaktivnykh veshchestv. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(S1):92-94. (In Russ.)]
11. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Букин А.А. и др. Нейропептиды (грелин, орексин, кортиколиберин) при введении в центральное ядро миндалины действуют на подкрепляющие свойства аддитивных средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С. 95–97. [Lebedev AA, Shumilov EG, Bukinich AA, et al. Neuropeptidy (grelin, oreksin, kortikoliberin) pri vvedenii v tsentral'noe yadro mindaliny deystvuyut na podkreplyayushchie svoystva additivnykh sredstv. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(S1):95-97. (In Russ.)]
12. Панченко Г.Н., Лебедев А.А. Исследование мезолимбической системы мозга крыс, выращенных в изоляции. В кн.: Механизмы регуляции физиологических функций. – СПб., 1992. – С. 100. [Panchenko GN, Lebedev AA. Issledovanie mezolimbicheskoy sistemy mozga kryss, vyrashchennykh v izolyatsii. In: Mekhanizmy regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy. Saint Petersburg; 1992. p. 100. (In Russ.)]
13. Смирнов А.А., Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., и др. Исследование центральных эффектов нейропептидов системы расширенной миндалины (грелина, орексина, кортиколиберина) для подкрепляющих свойств психоактивных веществ // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С. 153–155. [Smirnov AA, Lebedev AA, Shumilov EG, et al. Issledovanie tsentral'nykh effektov neuropeptidov sistemy rasshirennoy mindaliny (grelina, oreksina, kortikoliberina) dlya podkreplyayushchikh svoystv psikhoaktivnykh veshchestv. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(S1):153-155. (In Russ.)]

14. Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Роик Р.О. и др. Поиск маркеров алкоголизации среди производных грелина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2013. – Т. 11. – № 2. – С. 36–40. [Khokhlov PP, Bychkov YR, Roik RO, et al. Search of markers of alcoholization among ghrelin derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(2):36-40. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF11236-40>.
15. Хохлов П.П., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Динамика содержания дезацилированной формы грелина в сыворотке крови крыс при хронической алкоголизации: поиск маркеров алкоголизации в исследовании с малыми выборками и разными методами статистической обработки // *Наркология*. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 23–28. [Khokhlov PP, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Unacylated ghrelin concentrations in rat sera in the course of experimental chronic alcoholization: search of markers of alcoholization in study with small rows and different methods of statistics. *Narkologiya*. 2014;13(3):23-28. (In Russ.)]
16. Хохлов П.П., Цикунов С.Г., Тиссен И.Ю., и др. Эффекты агониста и антагониста грелина на уровень эндогенного дезацил-грелина в структурах лимбической системы мозга при психоэмоциональном стрессе у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 22–27. [Khokhlov PP, Tsikunov SG, Tissen IY, et al. Effects of ghrelin agonist and antagonist on endogenous desacyl-ghrelin content in the brain limbic structures under psychoemotional stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):22-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF15322-27>.
17. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., Морозов В.И. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // *Психическое здоровье*. – 2017. – Т. 15. – № 5. – С. 3–11. [Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, Morozov VI. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behavior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;15(5):3-11. (In Russ.)]
18. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры // *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 1994. – Т. 80. – № 1. – С. 19–25. [Shabanov PD, Lebedev AA. Dofaminergicheskii i serotoninergicheskii komponenty reaktsii samostimulyatsii lateral'nogo gipotalamusa krysa s razrusheniem medial'noy prefrontal'noy kory. *Fiziol Zh im. I.M. Sechenova*. 1994;80(1):19-25. (In Russ.)]
19. Шабанов П.Д., Ноздрачев А.Д., Лебедев А.А., и др. Нейрохимическая организация подкрепляющих систем мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2000. – Т. 86. – № 8. – С. 935–945. [Shabanov PD, Nozdachev AD, Lebedev AA, et al. Neyrokhimicheskaya organizatsiya podkreplyayushchikh sistem mozga. *Fiziol Zh im. I.M. Sechenova*. 2000;86(8):935-945. (In Russ.)]
20. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Подкрепляющие системы мозга: локализация, нейрохимическая организация, участие в формировании зависимости от психостимуляторов // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2001. – Т. 1. – № 1. – С. 2–5. [Shabanov PD, Lebedev AA. Podkreplyayushchie sistemy mozga: lokalizatsiya, neyrokhimicheskaya organizatsiya, uchastie v formirovaniy zavisimosti ot psikhostimulyatorov. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):2-5. (In Russ.)]
21. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Изучение последствий перинатального введения нейротоксина 6-гидроксидофамина крысам // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2001. – Т. 1. – № 3. – С. 224–231. [Shabanov PD, Lebedev AA, Meshchero SK. Izuchenie posledstviy perinatal'nogo vvedeniya neyrotoksina 6-gidroksidofamina krysam. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2001;1(3):224-231. (In Russ.)]
22. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб.: Лань, 2002. – 208 с. [Shabanov PD, Lebedev AA, Meshchero SK. Dofamin i podkreplyayushchie sistemy mozga. Saint Petersburg: Lan'; 2002. 208 p. (In Russ.)]
23. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Нейробиологические механизмы подкрепления, активируемые психостимуляторами и глюкокортикоидами // *Наркология*. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 19–26. [Shabanov PD, Lebedev AA, Meshchero SK. Neyrobiologicheskie mekhanizmy podkrepleniya, aktiviruemye psikhostimulyatorami i glyukokortikoidami. *Narkologiya*. 2002;1(1):19-26. (In Russ.)]
24. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. – СПб.: Н-Л, 2008. – 208 с. [Shabanov PD, Lebedev AA, Strel'tsov VF. Gormonal'nye mekhanizmy podkrepleniya. Saint Petersburg: N-L; 2008. 208 p. (In Russ.)]
25. Шабанов П.Д., Морозов В.И., Лебедев А.А. Влияние грелина и его антагониста [D-Lys3]-GHRP-6 на условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизованных крыс // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 7. – С. 22–31. [Shabanov PD, Morozov VI, Lebedev AA. The effects of ghrelin and its antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 on the conditioned place preference in chronically alcoholized rats. *Voprosy narkologii*. 2017;(7):3-12. (In Russ.)]
26. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 65–74. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. The role of ghrelin in control of emotional, explorative and motor behavior in experimental posttraumatic stress disorder. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018;16(1):65-74. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74>.
27. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Роик Р.О. Нейропептиды грелин и орексин участвуют в подкрепляющих эффектах психоактивных веществ разного механизма действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2015. – Т. 78. – № 5. – С. 63–64.

- [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO. Neuro-peptidy ghrelin i oreksin uchastvuyut v podkreplyayushchikh effektakh psikhoaktivnykh veshchestv raznogo mekhanizma deystviya. *Experimental and clinical pharmacology*. 2015;78(S): 63-64. (In Russ.)]
28. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 28–37. [Yakushina ND, Tissen IY, Lebedev AA, et al. Effect of intranasal ghrelin administration on the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure to rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3): 28-37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15328-37>.
 29. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3229-3239. <https://doi.org/10.1172/JCI29867>.
 30. Ang D, Nicolai H, Vos R, et al. Influence of ghrelin on the gastric accommodation reflex and on meal-induced satiety in man. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(5): 528-533, e528-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01239.x>.
 31. Arosio M, Ronchi CL, Beck-Peccoz P, et al. Effects of modified sham feeding on ghrelin levels in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10): 5101-5104. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032222>.
 32. Armand M, Hamosh M, Mehta NR, et al. Effect of human milk or formula on gastric function and fat digestion in the premature infant. *Pediatr Res*. 1996;40(3):429-437. <https://doi.org/10.1203/00006450-199609000-00011>.
 33. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1169-1174. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7314>.
 34. Avau B, Carbone F, Tack J, Depoortere I. Ghrelin signaling in the gut, its physiological properties, and therapeutic potential. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(9):720-732. <https://doi.org/10.1111/nmo.12193>.
 35. Badaoui A, De Saeger C, Duchemin J, et al. Alcohol dependence is associated with reduced plasma and fundic ghrelin levels. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(6):397-403. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.01947.x>.
 36. Bardo MT, Hammer RP. Autoradiographic localization of dopamine D1 and D2 receptors in rat nucleus accumbens: Resistance to differential rearing conditions. *Neuroscience*. 1991;45(2):281-290. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90226-e](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90226-e).
 37. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci*. 2003;26(9):507-513. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9).
 38. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On their Vitroandin VivoActivity of a New Synthetic Hexapeptide that Acts on the Pituitary to Specifically Release Growth Hormone. *Endocrinology*. 1984;114(5):1537-1545. <https://doi.org/10.1210/endo-114-5-1537>.
 39. Broglio F, Gottero C, Benso A, et al. Effects of Ghrelin on the Insulin and Glycemic Responses to Glucose, Arginine, or Free Fatty Acids Load in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4268-4272. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021940>.
 40. Castro MG, Cabral A, Suescun O, et al. Ghrelin Indirectly Activates Hypophysiotropic CRF Neurons in Rodents. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031462>.
 41. Carroll M, France C, Meisch R. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science*. 1979;205(4403):319-321. <https://doi.org/10.1126/science.36665>.
 42. Carter CJ, Pycocock CJ. The effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of extrapyramidal and mesolimbic sites on spontaneous motor behaviour, and amphetamine-induced stereotypy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1979;308(1):51-54. <https://doi.org/10.1007/bf00499718>.
 43. Chanoine J-P, Wong ACK. Ghrelin Gene Expression Is Markedly Higher in Fetal Pancreas Compared with Fetal Stomach: Effect of Maternal Fasting. *Endocrinology*. 2004;145(8):3813-3820. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0053>.
 44. Chen C-Y, Asakawa A, Fujimiya M, et al. Ghrelin Gene Products and the Regulation of Food Intake and Gut Motility. *Pharmacol Rev*. 2009;61(4):430-481. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001958>.
 45. Chitkara B, Durcan MJ, Campbell IC. Apomorphine-induced stereotypy: Function of age and rearing environment. *Pharmacol Biochem Behav*. 1984;21(4):671-673. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(84\)80056-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(84)80056-8).
 46. Chuang J-C, Sakata I, Kohno D, et al. Ghrelin Directly Stimulates Glucagon Secretion from Pancreatic α -Cells. *Mol Endocrinol*. 2011;25(9):1600-1611. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1001>.
 47. Goldstone AP, Prechtl CG, Scholtz S, et al. Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(6):1319-1330. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.075291>.
 48. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*. 2006;89(1):71-84. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.022>.
 49. Dantzer R, Guillonéau D, Mormède P, et al. Influence of shock-induced fighting and social factors on dopamine turnover in cortical and limbic areas in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1984;20(3):331-335. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90266-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90266-1).
 50. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51(1):124-129. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.1.124>.
 51. Davis KW, Wellman PJ, Clifford PS. Augmented cocaine conditioned place preference in rats pretreated with systemic ghrelin. *Regul Pept*. 2007;140(3):148-152. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2006.12.003>.

52. Depoortere I. GI functions of GPR39: novel biology. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(6):647-652. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.019>.
53. Dezaki K, Sone H, Koizumi M, et al. Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes*. 2006;55(12):3486-3493. <https://doi.org/10.2337/db06-0878>.
54. De Smet B, Mitselos A, Depoortere I. Motilin and ghrelin as prokinetic drug targets. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):207-223. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.04.004>.
55. Diano S, Farr SA, Benoit SC, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci*. 2006;9(3):381-388. <https://doi.org/10.1038/nn1656>.
56. Dickson SL, Leng G, Robinson ICAF. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neuroscience*. 1993;53(2):303-306. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90197-n](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90197-n).
57. Einon DF, Sahakian BJ. Environmentally induced differences in susceptibility of rats to CNS stimulants and CNS depressants: evidence against a unitary explanation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979;61(3):299-307. <https://doi.org/10.1007/bf00432276>.
58. El-Ghundi M, George SR, Drago J, et al. Disruption of dopamine D1 receptor gene expression attenuates alcohol-seeking behavior. *Eur J Pharmacol*. 1998;353(2-3):149-158. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00414-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00414-2).
59. Ericson M, Lof E, Stomberg R, Soderpalm B. The smoking cessation medication varenicline attenuates alcohol and nicotine interactions in the rat mesolimbic dopamine system. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329(1):225-230. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.147058>.
60. Ferrini F, Salio C, Lossi L, Merighi A. Ghrelin in central neurons. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7(1):37-49. <https://doi.org/10.2174/157015909787602779>.
61. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(2):E313-316. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00569.2001>.
62. Frecka JM, Mattes RD. Possible entrainment of ghrelin to habitual meal patterns in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(3):G699-707. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00448.2007>.
63. Fulford AJ, Butler S, Heal DJ, et al. Evidence for altered alpha 2-adrenoceptor function following isolation-rearing in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;116(2):183-190. <https://doi.org/10.1007/bf02245061>.
64. Fusco A, Bianchi A, Mancini A, et al. Effects of ghrelin administration on endocrine and metabolic parameters in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(11):948-956. <https://doi.org/10.1007/BF03349243>.
65. Gallegos G, Salazar L, Ortiz M, et al. Simple disturbance of the dam in the neonatal period can alter haloperidol-induced catalepsy in the adult offspring. *Behav Neural Biol*. 1990;53(2):172-188. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(90\)90390-r](https://doi.org/10.1016/0163-1047(90)90390-r).
66. Geliebter A, Gluck ME, Hashim SA. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr*. 2005;135(5):1326-1330. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1326>.
67. Gentsch C, Lichtsteiner M, Frischknecht HR, et al. Isolation-induced locomotor hyperactivity and hypoalgesia in rats are prevented by handling and reversed by resocialization. *Physiol Behav*. 1988;43(1):13-16. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90091-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90091-1).
68. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2988. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8739>.
69. Granata R, Isgaard J, Alloatti G, Ghigo E. Cardiovascular actions of the ghrelin gene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011;236(5):505-514. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.010365>.
70. Grigson PS. Like drugs for chocolate. *Physiol Behav*. 2002;76(3):389-395. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(02\)00758-8](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(02)00758-8).
71. Gualillo O, Caminos JE, Nogueiras R, et al. Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy. *Obes Res*. 2002;10(7):682-687. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.92>.
72. Guisado E, Fernandes-Tome P, Carron J, Del Rio J. Increased receptor binding in the striatum of rats after long term isolation. *Eur J Pharmacol*. 1980;65(4):463-464. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(80\)90359-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90359-3).
73. Guthrie KM, Pullara JM, Marshall JF, Leon M. Olfactory deprivation increases dopamine D2 receptor density in the rat olfactory bulb. *Synapse*. 1991;8(1):61-70. <https://doi.org/10.1002/syn.890080109>.
74. Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, et al. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(17):6320-6325. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800708105>.
75. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4552. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.8002>.
76. Hernandez L, Hoebel BG. Feeding and hypothalamic stimulation increase dopamine turnover in the accumbens. *Physiol Behav*. 1988;44(4-5):599-606. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90324-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90324-1).
77. Holsen LM, Lawson EA, Christensen K, et al. Abnormal relationships between the neural response to high- and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2014;223(2):94-103. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.015>.
78. Holst B, Schwartz TW. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(3):113-117. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.01.010>.

79. Horvath TL, Abizaid A, Dietrich MO, et al. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center. *Mol Metab.* 2012;1(1-2):79-85. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.08.003>.
80. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996;273(5277):974-977. <https://doi.org/10.1126/science.273.5277.974>.
81. Huda MS, Dovey T, Wong SP, et al. Ghrelin restores 'lean-type' hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(3):317-325. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.270>.
82. Inhoff T, Monnikes H, Noetzel S, et al. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides.* 2008;29(12):2159-2168. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.09.014>.
83. Nakahara K, Kangawa K, Murakami N. Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and desacyl ghrelin during the last stage of pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(3):455-460. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.022>.
84. Irako T, Akamizu T, Hosoda H, et al. Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats. *Diabetologia.* 2006;49(6):1264-1273. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0226-3>.
85. Jaffe EH, De Frias V, Ibarra C. Changes in basal and stimulated release of endogenous serotonin from different nuclei of rats subjected to two models of depression. *Neurosci Lett.* 1993;162(1-2):157-160. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90584-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90584-8).
86. Luque RM, Janssen S, Laermans J, et al. Sensing of Fatty Acids for Octanoylation of Ghrelin Involves a Gustatory G-Protein. *PLoS ONE.* 2012;7(6):e40168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040168>.
87. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Engel JA. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict Biol.* 2011;16(1):82-91. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x>.
88. Jiang H, Betancourt L, Smith RG. Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor/dopamine receptor subtype 1 heterodimers. *Mol Endocrinol.* 2006;20(8):1772-1785. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0084>.
89. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3539-3551. <https://doi.org/10.1172/JCI44403>.
90. Kaur S, Ryabinin AE. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of periculomotor urocortin-containing neurons. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(9):1525-1534. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x>.
91. Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, et al. Peripherally administered ghrelin induces bimodal effects on the mesolimbic dopamine system depending on food-consumptive states. *Neuroscience.* 2009;161(3):855-864. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.086>.
92. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos *in vitro*. *Endocrinology.* 2003;144(6):2623-2633. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0033>.
93. Kehoe P. Brain dopamine response in isolated 10-day-old rats: Assessment using D2 binding and dopamine turnover. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;53(1):41-49. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)00196-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)00196-4).
94. Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ, et al. GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat Med.* 2009;15(7):741-745. <https://doi.org/10.1038/nm.1997>.
95. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656-660. <https://doi.org/10.1038/45230>.
96. Korbonits M, Blaine D, Elia M, Powell-Tuck J. Refeeding David Blaine – studies after a 44-day fast. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2306-2307. <https://doi.org/10.1056/NEJM200511243532124>.
97. Lall S, Tung LY, Ohlsson C, et al. Growth hormone (GH)-independent stimulation of adiposity by GH secretagogues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(1):132-138. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4065>.
98. Landgren S, Jerlhag E, Hallman J, et al. Genetic variation of the ghrelin signaling system in females with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(9):1519-1524. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01236.x>.
99. Lanfranco F, Bonelli L, Baldi M, et al. Acylated ghrelin inhibits spontaneous luteinizing hormone pulsatility and responsiveness to naloxone but not that to gonadotropin-releasing hormone in young men: evidence for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3633-3639. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0049>.
100. Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature.* 2010;467(7317):832-838. <https://doi.org/10.1038/nature09410>.
101. Larsson A, Edstrom L, Svensson L, et al. Voluntary ethanol intake increases extracellular acetylcholine levels in the ventral tegmental area in the rat. *Alcohol Alcohol.* 2005;40(5):349-358. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh180>.
102. Leggio L. Role of the ghrelin system in alcoholism: Acting on the growth hormone secretagogue receptor to treat alcohol-related diseases. *Drug News Perspect.* 2010;23(3):157-166. <https://doi.org/10.1358/dnp.2010.23.3.1429490>.
103. Lewis MH, Gluck JP, Beauchamp AJ, et al. Long-term effects of early social isolation in *Macaca mulatta*: changes in dopamine receptor function following apomorphine challenge. *Brain Res.* 1990;513(1):67-73. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91089-y](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91089-y).
104. Liu B, Garcia EA, Korbonits M. Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (GHSR) and ghrelin O-acyl transferase (GOAT) genes. *Peptides.* 2011;32(11):2191-2207. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.09.006>.

105. Lyness WH, Moore KE. Destruction of 5-hydroxytryptaminergic neurons and the dynamics of dopamine in nucleus accumbens septi and other forebrain regions of the rat. *Neuropharmacology*. 1981;20(4):327-334. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(81\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0028-3908(81)90004-6).
106. Lyons AM, Lowery EG, Sparta DR, Thiele TE. Effects of Food Availability and Administration of Orexigenic and Anorectic Agents on Elevated Ethanol Drinking Associated With Drinking in the Dark Procedures. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(11):1962-1968. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00784.x>.
107. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab*. 2008;7(5):400-409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.007>.
108. Matsumoto K, Ojima K, Ohta H, Watanabe H. β 2- but not β 1-adrenoceptors are involved in desipramine enhancement of aggressive behavior in long-term isolated mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994;49(1):13-18. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90450-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90450-2).
109. McKee SA, Harrison EL, O'Malley SS, et al. Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers. *Biol Psychiatry*. 2009;66(2):185-190. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.029>.
110. Miachon S, Rochet T, Mathian B, et al. Long-term isolation of Wistar rats alters brain monoamine turnover, blood corticosterone, and ACTH. *Brain Res Bull*. 1993;32(6):611-614. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90162-5](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90162-5).
111. Mills DE, Huang YS, Narce M, Poisson JP. Psychosocial stress, catecholamines, and essential fatty acid metabolism in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;205(1):56-61. <https://doi.org/10.3181/00379727-205-43677>.
112. Mokrosinski J, Holst B. Modulation of the constitutive activity of the ghrelin receptor by use of pharmacological tools and mutagenesis. *Methods Enzymol*. 2010;484:53-73. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381298-8.00003-4>.
113. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, et al. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5510-5514. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030797>.
114. Muller TD, Perez-Tilve D, Tong J, et al. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):159-167. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0012-4>.
115. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(3):1187-1193. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1187>.
116. Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology*. 2006;147(3):1333-1342. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0708>.
117. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194-198. <https://doi.org/10.1038/35051587>.
118. Nass R, Pezzoli SS, Oliverio MC, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):601-611. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00003>.
119. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology*. 2005;146(5):2255-2264. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0695>.
120. Oehler J, Jahkel M, Schmidt E. The influence of chronic treatment with psychotropic drugs on behavioral changes by social isolation. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1985;37(6):841-849.
121. Panchenko GN, Lebedev AA, Shabanov PD. Comparison of the effects of dopamine agonists on self-stimulation of the hypothalamus with lesioning of mesolimbic brain structures in rats reared in conditions of social isolation. *Neurosci Behav Physiol*. 1998;28(2):130-135. <https://doi.org/10.1007/bf02461958>.
122. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, et al. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest*. 2006;116(3):760-768. <https://doi.org/10.1172/JCI25303>.
123. Patterson ZR, Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2010;32(4):632-639. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x>.
124. Park S, Jiang H, Zhang H, Smith RG. Modification of ghrelin receptor signaling by somatostatin receptor-5 regulates insulin release. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(46):19003-19008. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209590109>.
125. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry*. 2010;67(9):880-886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.030>.
126. Perez-Tilve D, Heppner K, Kirchner H, et al. Ghrelin-induced adiposity is independent of orexigenic effects. *FASEB J*. 2011;25(8):2814-2822. <https://doi.org/10.1096/fj.11-183632>.
127. Phillips GD, Howes SR, Whitelaw RB, et al. Isolation rearing impairs the reinforcing efficacy of intravenous cocaine or intra-accumbens d-amphetamine: impaired response to intra-accumbens D1 and D2/D3 dopamine receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;115(3):419-429. <https://doi.org/10.1007/bf02245085>.
128. Popovic V, Leal A, Micic D, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet*. 2000;356(9236):1137-1142. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02755-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02755-0).
129. Puglisi-Allegra S, Oliverio A. Social isolation: Effects on pain threshold and stress-induced analgesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 1983;19(4):679-681. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(83\)90344-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(83)90344-1).
130. Qader SS, Lundquist I, Ekelund M, et al. Ghrelin activates neuronal constitutive nitric oxide synthase in pancreatic islet cells while inhibiting insulin release and stimulating glucagon release. *Regul Pept*. 2005;128(1):51-56. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.12.018>.
131. Quarta D, Di Francesco C, Melotto S, et al. Systemic administration of ghrelin increases extracellular dopamine in

- the shell but not the core subdivision of the nucleus accumbens. *Neurochem Int.* 2009;54(2):89-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.12.006>.
132. Rascher W, Gröschl M, Rauh M. Simultaneous Quantification of Ghrelin and Desacyl-Ghrelin by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in Plasma, Serum, and Cell Supernatants. *Clin Chem.* 2007;53(5):902-910. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.078956>.
 133. Reimer MK, Pacini G, Ahren B. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2003;144(3):916-921. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220819>.
 134. Santos M, Bastos P, Gonzaga S, et al. Ghrelin expression in human and rat fetal lungs and the effect of ghrelin administration in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res.* 2006;59(4 Pt 1):531-537. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000202748.66359.a9>.
 135. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, et al. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem.* 2012;151(2):119-128. <https://doi.org/10.1093/jb/mvr134>.
 136. Schenk S, Britt MD, Atalay J. Isolation rearing decreases opiate receptor binding in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982;16(5):841-842. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90245-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90245-3).
 137. Schneider ER, Rada P, Darby RD, et al. Orexigenic Peptides and Alcohol Intake: Differential Effects of Orexin, Galanin, and Ghrelin. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(11):1858-1865. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00510.x>.
 138. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science.* 1997;275(5306):1593-1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>.
 139. Seoane LM, Al-Massadi O, Barreiro F, et al. Growth hormone and somatostatin directly inhibit gastric ghrelin secretion. An *in vitro* organ culture system. *J Endocrinol Invest.* 2014;30(9):RC22-RC25. <https://doi.org/10.1007/bf03350806>.
 140. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):240-244. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8129>.
 141. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev.* 1997;18(5):621-645. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0316>.
 142. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4908-4911. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7167>.
 143. Tassone F, Broglio F, Destefanis S, et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5478-5483. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030564>.
 144. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, et al. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1983-1993. <https://doi.org/10.1172/JCI25811>.
 145. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes.* 2010;59(9):2145-2151. <https://doi.org/10.2337/db10-0504>.
 146. Torsello A, Scibona B, Leo G, et al. Ontogeny and tissue-specific regulation of ghrelin mRNA expression suggest that ghrelin is primarily involved in the control of extraendocrine functions in the rat. *Neuroendocrinology.* 2003;77(2):91-99. <https://doi.org/10.1159/000068653>.
 147. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology.* 2006;147(5):2306-2314. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1357>.
 148. Tung YL, Hewson AK, Dickson SL. Glucocorticoid-dependent stimulation of adiposity and appetite by a ghrelin mimetic in the rat. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(6):905-911. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500905>.
 149. Ueberberg B, Unger N, Saeger W, et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues. *Horm Metab Res.* 2009;41(11):814-821. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1233462>.
 150. Van der Ploeg L, Laken H, Sharma S, et al. Preclinical gastrointestinal prokinetic efficacy and endocrine effects of the ghrelin mimetic RM-131. *Life Sci.* 2014;109(1):20-29. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.06.003>.
 151. Vasar E, Peuranen E, Harro J, et al. Social isolation of rats increases the density of cholecystokinin receptors in the frontal cortex and abolishes the anti-exploratory effect of caerulein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1993;348(1):96-101. <https://doi.org/10.1007/bf00168543>.
 152. Veldhuis JD, Reynolds GA, Iranmanesh A, Bowers CY. Twenty-four hour continuous ghrelin infusion augments physiologically pulsatile, nycthemeral, and entropic (feedback-regulated) modes of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3597-3603. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0620>.
 153. Vinogradov PM, Tissen IU, Lebedev AA. Ghrelin antagonist GHRP-6 reduced expression and reinstatement of conditioned place preference of alcohol. *Stress Brain Behav.* 2016;5:40-41.
 154. Wang Q, Liu C, Uchida A, et al. Arcuate AgRP neurons mediate orexigenic and glucoregulatory actions of ghrelin. *Mol Metab.* 2014;3(1):64-72. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.10.001>.
 155. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002;107(1-3):63-69. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(02\)00067-8](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(02)00067-8).
 156. Wilkinson LS, Killcross SS, Humby T, et al. Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response without disrupting latent inhibition. *Neuropsychopharmacology.* 1994;10(1):61-72. <https://doi.org/10.1038/npp.1994.8>.
 157. Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and

- NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*. 1999;70(5):306-316. <https://doi.org/10.1159/000054491>.
158. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology*. 2003;144(12):5184-5187. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1059>.
159. Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*. 1987;94(4):469-492. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.94.4.469>.
160. Wurst FM, Graf I, Ehrenthal HD, et al. Gender differences for ghrelin levels in alcohol-dependent patients and differences between alcoholics and healthy controls. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(12):2006-2011. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00527.x>.
161. Diz-Chaves Y. Ghrelin, appetite regulation, and food reward: interaction with chronic stress. *Int J Pept*. 2011;2011:898450. <https://doi.org/10.1155/2011/898450>.
162. Zhao TJ, Liang G, Li RL, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(16):7467-72. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002271107>.
163. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005;310(5750):996-999. <https://doi.org/10.1126/science.1117255>.
164. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(3):528-548. <https://doi.org/10.1002/cne.20823>.
165. Zimmermann US, Buchmann A, Steffin B, et al. Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress. *Addict Biol*. 2007;12(1):17-21. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00026.x>.

♦ Информация об авторах

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Никанор Васильевич Лавров — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБОУ ВО «СПбГМПУ» МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: nikanlavr@rambler.ru.

Виталий Иванович Морозов — канд. мед. наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: vitmoroz@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Head, Department of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Andrei A. Lebedev — Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Eugenii R. Bychkov — PhD (Pathophysiology), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Nikanor V. Lavrov — PhD (Pharmacology), Assistant Professor, Dept. of Pharmacology, St. Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nikanlavr@rambler.ru.

Vitalii I. Morozov — PhD (Narcology), Postdoc Student, Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vitmoroz@yandex.ru.