

О.В. Большова, О.Я. Самсон, Н.О. Кульчицька, О.А. Вишневська, Н.А. Спринчук,
Т.М. Маліновська, В.А. Музь, Г.А. Дерев'янку, В.В. Марков

ВМІСТ ГРЕЛІНУ У КРОВІ ХВОРИХ НА СОМАТОТРОПНУ НЕДОСТАТНІСТЬ

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", Київ

ВСТУП

Зріст – один з основних показників фізичного здоров'я дитини. Нормальний ріст і розвиток дитини визначається взаємодією зовнішніх і внутрішніх чинників, адекватністю відповіді тканин та їх чутливістю до цих чинників. До системи гормональної регуляції росту входять кілька складових: гормон росту (ГР), інсуліноподібні чинники росту (ІЧР-1 та ІЧР-2), білки, що їх зв'язують (ІЧР-зв'язуючий білок 3 – ІЧР-ЗБ-3), соматоліберин і соматостатин, інсулін, тиреоїдні гормони (тироксин і трийодтиронін), кортикостероїди, статеві гормони (андрогени та естрогени), а також паратгормон, вітамін D тощо. У дітей і підлітків основним ефектом ГР є стимуляція лінійного росту трубчастих і, меншою мірою, губчатих кісток. ГР відіграє певну роль у ліпідному, білковому та вуглеводному метаболізмі.

Гормон росту – одноланцюговий поліпептид із двома поперечними дисульфідними зв'язками між цистеїновими групами, секретується соматотрофами у клітинах передньої частки гіпофіза. Секреція ГР має фазовий характер: під час сну рівень гормону прогресивно збільшується. У періоди активного росту у дітей сумарний добовий рівень ГР вищий, ніж у дорослих. Із віком знижуються рівень секреції ГР, число секреторних імпульсів, їх амплітуда й тривалість. Біологічні ефекти ГР різноманітні, і посередниками у цьому процесі є ІЧР-1 та ІЧР-2. Тканинні ефекти ГР опосередковуються переважно ІЧР-1, який під впливом ГР синтезується більшою мірою у печінці, а також утворюється безпосередньо в органах-мішенях (зокрема, у ділянці епіфізарної ростової пластинки). Основним зв'язуючим ІЧР-1 білком є ІЧР-ЗБ-3, вміст якого залежить від секреції ГР. Тому у випадку, коли рівень ІЧР-1 нормальний або майже нормальний і вміст ІЧР-ЗБ-3 у межах норми, дефіцит ГР мало ймовірний, оскільки ці показники відображають достатню спонтанну секрецію ГР.

Рівень ІЧР-ЗБ-3 залежить від віку та ступеня статевого розвитку дитини.

Контроль секреції ГР здійснюється головним чином двома гіпоталамічними нейропептидами – соматоліберином і соматостатином. Стимулюючий вплив на секрецію ГР справляють також тиреоїдні та статеві гормони, вазопресин, адренкортикотропний гормон гіпофіза (АКТГ), меланоцитстимулюючий гормон. Основними інгібіторами секреції ГР є соматостатин, антагоністи опіатів (налоксон), глюкокортикоїди (за постійно підвищеного рівня), приймання їжі, ожиріння, процеси старіння [1-3].

ГР, ІЧР-1 та естрогени – основні чинники пубертатного стрибка у рості здорових дітей. У період пубертату секреція ГР (базальна та стимульована) зростає. Ці зміни сприяють збільшенню концентрації циркулюючих ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3.

Тиреоїдні гормони – тироксин і трийодтиронін відіграють значну роль у постнатальному рості дитини. Ростовий ефект справляють фізіологічні дози тиреоїдних гормонів. За дефіциту ГР тиреоїдні гормони стимулюють процес дозрівання кісткової тканини [1-3].

Отже, ріст і фізичний розвиток дитини визначаються багатьма ендо- та екзогенними чинниками і регулюються своєрідною гормональною системою росту, що забезпечує ріст дитини на різних стадіях її розвитку.

Нещодавно виявлено новий стимулятор вивільнення ГР – грелін. Прогормон греліну секретується головним чином P/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка та через кровобіг досягає аденогіпофіза. Іншим місцем синтезу греліну є ядра гіпоталамуса. Через вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь грелін стимулює секрецію ГР гіпофізом. Рецептори греліну експресуються нейронами у дужкоподібному та вентромедіальному ядрах гіпоталамуса. Рецептор греліну – зв'язаний із G-білком рецептор (GPCR), відомий як рецептор GHS

(рецептор стимулятора секреції гормону росту). Механізми регуляції секреції греліну та його участь у виникненні патології росту до кінця не з'ясовано. Вміст греліну у крові впливає на стан нервової системи, в першу чергу на функції гіпокампа. Рівень греліну у крові зростає перед прийманням їжі та зменшується після [4-8].

Метою нашого дослідження було з'ясування впливу греліну на секрецію гормону росту у хворих на соматотропну недостатність. Для цього проводили визначення базального рівня греліну та його вмісту через 2 год. після засинання та після проведення тесту з клофеліном у крові хворих на соматотропну недостатність.

МАТЕРАЛ І МЕТОДИ

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України" було обстежено 22 хворих (11 хлопчиків і 11 дівчинок) віком від 8 до 15 років із затримкою росту, обумовленою соматотропною недостатністю різного ступеня. Шість здорових дітей склали контрольну групу. Діагноз часткової або ізольованої соматотропної недостатності встановлювався на підставі:

- клінічного огляду хворого та антропометричних досліджень із визначенням маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), зросту, SDS росту, які проводили згідно із сучасними методиками за стандартними операційними процедурами;
- радіоімунологічних досліджень вмісту ГР, ІЧР-1, греліну у базальних і стимульованих пробах крові. Отримані дані виражали в одиницях міжнародної системи.

В усіх хворих отримано інформовану згоду на проведення дослідження, на використання отриманих даних. Пацієнти не отримували лікування ГР.

Кров для визначення вмісту ГР і греліну брали натще, через 2 години після засинання та після проведення тесту з клофеліном (стандартна методика: 150 мкг/м² поверхні тіла перорально із забиранням крові через 90 хвилин) – агоністом α_2 -адренорецепторів, який викликає збільшення вмісту ГР у крові через вплив на систему рилізінг-гормону ГР.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики та методу різниць з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за $p < 0,05$, а за $0,05 < p < 0,1$ констатували тенденцію до вірогідності відмінностей.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Основною скаргою хворих із низькорослістю було гальмування швидкості росту до 3 см на рік за останні декілька років. За результатами клінічного огляду у пацієнтів із затримкою росту фіксували різний ступінь відставання у зрості – від субнанізму до нанізму (від мінус 2 SD до мінус 5 SD) на тлі пропорційної будови тіла та відсутності стигм дизембріогенезу; відставання у масі тіла було пропорційним затримці росту. ІМТ був у межах нормальних значень і складав від 19,5 кг/м² до 22,5 кг/м². Шляхом дослідження кісткового віку встановлено відставання дозрівання скелета від 2 до 5 років. Клінічну характеристику обстежених наведено у табл. 1.

В усіх хворих проводили дослідження вмісту греліну та ГР: визначали базальний, стимульований клофеліном і нічний вміст. Визначали базальний рівень ІЧР-1. Результати наведено у табл. 2.

У здорових дітей відзначено добові коливання вмісту греліну. Вночі, через 2 год. після засинання спостерігалось вірогідне зростання вмісту греліну, що за часом співпадає з вики-

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених осіб

Показник	Контрольна група (n=6)	Група 1 – ізольована соматотропна недостатність (n=12)	Група 2 – часткова соматотропна недостатність (n=10)
Паспортний вік (роки), M±m	10,3±0,6	11,1±0,7	12,2±0,8
Хлопчики/дівчинки	3/3	7/5	5/5
Відставання у зрості (SD), M±m	–	-4,2±0,2	-2,6±0,1
Кістковий вік (роки), M±m	10,0±0,2	6,4±0,8	10,3±0,6
Відставання у кістковому віці (роки), M±m	–	-3,8±0,3	-2,2±0,3

Вміст греліну, гормону росту та ІЧР-1 у крові обстежених осіб (нг/мл), $M \pm m$

Базальний			Через 2 год. після засинання		Клофеліновий тест	
Грелін	ГР	ІЧР-1	Грелін	ГР	Грелін	ГР
Хворі із затримкою росту (n=22)						
781,4±55, **p>0,1	0,7±0,3 **p<0,05	179,1±16, **p<0,05	1116,5±137,6*	3,3±0,5 *p<0,05 **p<0,05	650,9±67,3 *p>0,1 **p>0,1	4,0±0,5 *p<0,05 **p<0,05
Контрольна група (n=6)						
734,2±29,0	2,5±0,4	354,5±26,8	2045,4±341,8 *p<0,05	15,8±0,7	717,2±129,6	21,8±1,6

Примітки: * – вірогідність різниці з базальним значенням; ** – вірогідність різниці з контролем.

дом гормону росту. За результатами проби з клофеліном, коли у крові хворих також фіксується викид гормону росту, рівень греліну майже не змінювався.

В усіх хворих із затримкою росту відзначено вірогідне зниження вмісту ГР, ІЧР-1 натще і ГР у пробі нічного викиду та після проби з клофеліном. Вміст греліну у цих пробах вірогідно не відрізнявся від такого у контрольній групі. У хворих із затримкою росту спостерігалось вірогідно зростання вмісту греліну через 2 год. після засинання, як і у здорових дітей. Після проведення тесту з клофеліном у хворих рівень греліну вірогідно не знижувався порівняно з базальним. Проте за результатами статистичного аналізу отриманих даних методом різниць у хворих із затримкою росту зафіксовано вірогідне підвищення вмісту греліну через 2 год. після засинання (плюс 52,0±15,9%, $p<0,05$) і вірогідне його зниження після тесту з клофеліном (мінус 23,67±7,9%, $p<0,05$).

На підставі цих даних хворих розподілили на 2 групи залежно від рівня ГР натще та після проведених тестів: група 1 – хворі на ізольова-

ну (повну) соматотропну недостатність, група 2 – хворі на часткову соматотропну недостатність.

Групу 1 склали 12 пацієнтів, які мали відставання у зрості від мінус 5 SD до мінус 3 SD, ІМТ 20,4±1,2 кг/м², відставання рентгенологічного віку від хронологічного на 3-6 років. Хворі мали різко знижений базальний вміст ГР та ІЧР-1, а рівень ГР, стимульований клофеліном, на 90-й хв. тесту складав 0-5,9 нг/мл.

До групи 2 увійшли 10 пацієнтів, які мали відставання у зрості від мінус 3 SD до мінус 2 SD, ІМТ 21,7±1,4 кг/м², відставання рентгенологічного віку від хронологічного на 2-4 роки. Базальний рівень ГР був зниженим, вміст стимульованого клофеліном рівня ГР на 90-й хв. дослідження перебував у межах від 6 до 10 нг/мл, рівень ІЧР-1 був зниженим або нормальним.

Показники вмісту греліну в крові хворих 1-ї та 2-ї груп не різнилися, але виявлено вірогідну різницю у концентрації гормону росту в крові. Дані наведено у таблиці 3.

Вірогідність змін між показниками 1-ї та 2-ї груп виявлено лише для вмісту ГР (нічний викид

Таблиця 3

Вміст греліну, ГР, ІЧР-1 у хворих з ізольованою та частковою соматотропною недостатністю (базальний, стимульований і через 2 год. після засинання, нг/мл, $M \pm m$)

Базальний рівень			Через 2 год. після засинання		Клофеліновий тест	
грелін	ГР	ІЧР-1	грелін	ГР	грелін	ГР
Ізольована соматотропна недостатність – група 1 (n=12)						
832,3±93,0	0,6±0,2	167,0±21,8	1073,1±201,6	2,5±0,5	713,9±116,4	2,7±0,5
Часткова соматотропна недостатність – група 2 (n=10)						
720,3±48,0 *p>0,1	1,1±0,9 *p>0,1	203,2±22,1 *p>0,1	1181,7±178,5 *p>0,1	4,8±0,9 *p<0,05	605,8±83,4 *p>0,1	6,3±0,5 *p<0,05

Примітка: * – вірогідність різниці з 1-ю групою.

і клофеліновий тест). Показники базального вмісту греліну, ІЧР-1 і стимульованого та нічного вмісту греліну між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп практично не відрізнялися. У хворих 1-ї групи, у яких діагностовано повну соматотропну недостатність, на тлі зниженого вмісту гормону росту базальна концентрація греліну не відрізнялася від такої в осіб контрольної групи та у хворих на часткову соматотропну недостатність.

Добові коливання вмісту греліну у крові відзначено в осіб усіх трьох груп (1-ї, 2-ї та контрольної), що співпадає з даними літератури. Грелін, поряд із ГР, галаніном і нейропептидом У, відіграє провідну роль у процесах сну, прискорюючи засинання [4]. Вміст греліну в крові всіх обстежених вночі, через 2 години після засинання зростав. У хворих 1-ї та 2-ї груп і здорових дітей показники нічної концентрації греліну не різнилися, незважаючи на значні відмінності у вмісті ГР і базальному рівні ІЧР-1. Проведення тесту з клофеліном призводило до зниження вмісту греліну у крові, проте ці зміни не різнилися вірогідно між 1-ю та 2-ю групами (мінус $18,9 \pm 11,9$ і мінус $18,7 \pm 12,9$ відповідно – метод різниць). Тобто, за різного вмісту ГР у крові хворих на повну та часткову соматотропну недостатність у базальному та стимульованому рівнях греліну відмінностей не спостерігалось.

Гормон росту відіграє провідну роль не лише у лінійному рості, а й у регуляції процесів метаболізму, відповідає за пропорційність будови тіла та енергетичний баланс організму. Центральні та периферичні пептиди, що беруть участь у регуляції апетиту та витрат енергії (нейропептид У, лептин, грелін), задіяні також у регуляції секреції ГР. Грелін сприяє секреції гормону росту гіпофізом через вплив на рилізінг-систему ГР гіпоталамуса (аркуатні ядра). У нещодавно проведених дослідженнях серед дітей з ізольованим дефіцитом гормону росту та множинною недостатністю гормонів гіпофіза виявлено вплив греліну на секрецію гормону росту. Призначення греліну в дозі 1 мкг/кг маси тіла внутрішньовенно одноразово приводило до збільшення вмісту ГР. Концентрацію ГР визначали через 0, 15, 30, 60, 90, 120 хв. після приймання греліну. Зміни вмісту ГР були більш вираженими у хворих з ізольованим дефіцитом ГР (викид ГР від 10,8 мкг/л до 15,5 мкг/л, середнє значення 12,5 мкг/л, $p < 0,003$) порів-

няно з такими у пацієнтів із множинним дефіцитом гормонів гіпофіза (викид ГР від 2,4 мкг/л до 9,0 мкг/л, середнє значення 5,15 мкг/л, $p < 0,01$) [7].

Сучасні літературні дані свідчать, що на тлі дефіциту ГР за відсутності патогенетичного лікування порушуються процеси ліпідного метаболізму з підвищенням ліпогенезу. Надлишок жирової тканини за дефіциту гормону росту може провокувати зростання рівня греліну, який активує процеси метаболізму ензимів [5]. Проте у нашому дослідженні ми не спостерігали змін у вмісті греліну у крові хворих на соматотропну недостатність.

Є дані про дослідження секреції ГР та греліну за допомогою тестів із рилізінг-гормоном ГР та аргініном у хворих із частковим і повним дефіцитом гормону росту. Базальний вміст греліну не відрізнявся у пацієнтів цих груп і не корелював із вмістом ГР та ІЧР-1. Після проведення тестів із рилізінг-гормоном ГР та аргініном концентрація греліну значно знижувалася в обох групах хворих, проте ці зміни були більш вираженими у групі хворих із повним дефіцитом ГР. На підставі відсутності різниці у змінах вмісту греліну в обох групах після проведення тесту на вивільнення ГР автори дійшли висновку про відсутність зворотного зв'язку між секрецією гормону росту та вмістом греліну у крові [8]. У нашому дослідженні ми виявили зниження вмісту греліну після тесту з клофеліном у хворих із соматотропною недостатністю, але порівняльний аналіз отриманих результатів у 1-й і 2-й групах вірогідних відмінностей не виявив, можливо, через невеликий обсяг досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено зростання вмісту греліну у крові через 2 години після засинання як у хворих на соматотропну недостатність, так і у здорових дітей.

2. Не виявлено різниці у базальному вмісті греліну у хворих на ізольовану соматотропну недостатність (повну або часткову) та осіб групи контролю.

3. За результатами тесту з клофеліном у хворих із недостатністю гормону росту виявлено зниження рівня греліну, що може свідчити про порушення зворотного зв'язку між секрецією гормону росту та вмістом греліну у крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпакова А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность – М.: Индекс Принт, 1998. – 302 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
3. Большова-Зубковская Е.В. Патология роста и полового развития у детей и подростков / Большова-Зубковская Е.В., Тронько Н.Д. // Киев: Саммит, 2002. – 100 с.
4. Kotronoulas G., Stamatakis A., Stylianopoulou F. Hormones, hormonal agents, and neuropeptides involved in the neuroendocrine regulation of sleep in humans // *Hormones (Athens)*. – 2009. – Vol. 8(4). – P. 232-248.
5. Sangiao-Alvarellos S., Varela L., Vazquez M.J., Da Boit K., Saha A.K., Cordido F., Dieguez C., Lopez M. Influence of ghrelin and growth hormone deficiency on AMP-activated protein kinase and hypothalamic lipid metabolism // *J. Neuroendocrinol.* – 2010. – Vol. 22(6). – P. 543-556.
6. Sangiao-Alvarellos S., Vazquez M.J., Varela L., Nogueiras R., Saha A.K., Cordido F., Lopez M., Dieguez C. Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150(10). – P. 4562-4574.
7. Osterstock G., Escobar P., Mitutsova V., Gouty-Colomer L.A., Fontanaud P., Molino F., Fehrentz J.A., Carmignac D., Martinez J., Guerineau N.C., Robinson I.C., Mollard P., Mery P.F. Ghrelin stimulation of growth hormone-releasing hormone neurons is direct in the arcuate nuclei // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5(2). – P. 9159.
8. Tarantini B., Ciuoli C., Checchi S., Montanaro A., Bonato V., Theodoropoulou A., Pasqui L., Pacini F. Serum ghrelin levels in growth hormone-sufficient and growth hormone-deficient patients during growth hormone-releasing hormone plus arginine test // *J. Endocrinol. Invest.* – 2009. – Vol. 32(4). – P.335-337.

РЕЗЮМЕ

Содержание грелина в крови больных с соматотропной недостаточностью

Е.В. Большова, О.Я. Самсон, Н.О. Кульчицкая, О.Я. Вишневецкая, Н.А. Спринчук, Т.М. Малиновская, В.А. Музь, Г.А. Деревянко, В.В. Марков

Рост и физическое развитие ребенка определяется множеством эндо- и экзогенных факторов и регулируется своеобразной гормональной системой роста. Цель исследования – изучение влияния грелина на секрецию гормона роста у больных с полной и частичной соматотропной недостаточностью. Определяли базальный уровень грелина, его содержание через 2 часа после засыпания и после проведения пробы с клофелином. Установлено, что базальный уровень грелина у больных с соматотропной недостаточностью не отличается от такового у здоровых. Отмечено увеличение содержания грелина в крови здоровых и больных детей через 2 часа после засыпания и его снижение после теста с клофелином у детей с задержкой роста, в отличие от здоровых.

Ключевые слова: грелин, соматотропная недостаточность, гормон роста, дети.

SUMMARY

Grelin secretion in growth hormone deficient patients

O. Bolshova, O. Samson, N. Kulchitskaya, O. Vyshnevskaya, N. Sprinchuk, T. Malinovskaya, V. Muz, G. Derevyanko, V. Markov

Height and physical development of a child are determined by endogenous and exogenous factors and regulate by GH system. The aim of this study was to investigate ghrelin action on growth hormone response in GH-sufficient and GH-deficient patients. The level of basal ghrelin in GH-deficient patients was the same in health children. Evaluation of basal ghrelin, two hours after sleeping and ghrelin after clonidine test has been determined in GH-deficient patients. Our results show increase of the ghrelin secretion in control group and in GH-deficient patients after two hours of sleeping. Our data demonstrated that there were no difference between basal ghrelin level in control group and GH-deficient patients. The results revealed decrease ghrelin level after clonidine test in GH-deficient patients.

Key words: ghrelin, growth hormone-deficiency, growth hormone, children.

Дата надходження до редакції 27.02.2011 р.