

Взаємозв'язок між гормональними й ауксологічними показниками, стимульованими рівнями гормону росту та кістковим віком у дітей із соматотропною недостатністю



О. В. Большова¹, Д. А. Кваченюк¹,
О. І. Галузинська², А. М. Кваченюк²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Затримка росту залишається однією з провідних проблем сучасної ендокринології. У дослідженні J Kärkinen та співавт. (2020) встановлено, що в 20 % дітей має місце синдромальна низькорослість, у 15 % — органічна природа захворювання. Одночасно дефіцит гормону росту (ГР), внутрішньоутробна затримка росту і скелетна дисплазія спостерігаються в близько 10 % дітей зі значним відставанням у рості. Близько у 50 % дітей захворювання має генетичну етіологію [1].

Важливою причиною затримки росту та фізичного розвитку дитини є соматотропна недостатність, що виникає внаслідок порушення секреції ГР гіпофізом і гіпоталамічної регуляції секреції ГР гіпоталамусом, дефекту біосинтезу ГР, зниження чутливості периферичних тканин до ГР (зниження продукції факторів росту).

Секреція ГР передньою часткою гіпофіза регулюється гіпоталамічними нейропептидами та медіаторами дії ГР. Головними регуляторними чинниками є ГР-релізінг-гормон (ГР-РГ), соматостатин, інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1), ГР-релізінг-пептид (грелін (Ghr)) [2]. Інші гормони (інсулін, тиреоїдні гормони (тироксин і трийодтиронін), кортикостероїди, статеві гормони

(андрогени, естрогени), паратгормон (ПТГ)) також мають важливе значення для реалізації функцій ГР [3].

Нещодавно виявлено стимулятор вивільнення ГР Ghr [4]. Прогормон Ghr секретується переважно P/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка та через кровообіг досягає аденогіпофіза. Іншим місцем синтезу Ghr є ядра гіпоталамуса. Через вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь Ghr стимулює секрецію ГР гіпофізом. Рецептори Ghr експресуються нейронами в дугоподібному та вентромедіальному ядрах гіпоталамуса. Рецептор Ghr — G-білок-спряжений рецептор (GPCR) відомий як рецептор GHS (рецептор стимулятора секреції ГР). Регуляція секреції Ghr та його участь у виникненні патологій росту вивчені недостатньо. Вміст Ghr у крові впливає на стан нервової системи, особливо на функції гіпокампа та є суттєвим для адаптаційних процесів прийому їжі та змін довкілля. Рівень Ghr у крові зростає перед прийомом їжі та знижується після їди [5].

Мета роботи — визначити вміст греліну у пацієнтів із соматотропною недостатністю та його можливий взаємозв'язок із деякими гормональними й ауксологічними показниками.

Большова Олена Василівна, проф., зав. відділу дитячої ендокринної патології. E-mail: evbolshova@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1999-6031>; Кваченюк Дмитро Андрійович, доктор філософії, наук. співр. E-mail: kvachenjukd@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6886-3804>; Галузинська Ольга Ігорівна, к. мед. н., доцент. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6530-5329>; Кваченюк Андрій Миколайович, проф., проф. кафедри внутрішньої медицини. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6886-3804>

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження автори дотримувались принципів біоетики: основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 р. та переглянутої у 1975—2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» № 66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006—2008 рр. Усі пацієнти або їх батьки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для визначення можливих зв'язків між рівнями Ghr, вітаміну D, групоспецифічного компонента (DBP), ПТГ, ІПФР-1, викидом ГР на тлі тесту з клонідином і стандартними відхиленнями зросту (height standard deviations (HtSDS)) у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» було обстежено 26 дітей із низькорослістю віком від 4 років 10 міс до 13 років 11 міс (середній вік — $(10,46 \pm 0,56)$ року), із них 20 хлопчиків (середній вік — $(10,27 \pm 0,67)$ року) та 6 дівчаток (середній вік — $(11,09 \pm 1,16)$ року). Середній зріст пацієнтів становив $(127,03 \pm 3,31)$ см, середня маса тіла (MT) — $(28,34 \pm 2,04)$ кг. Ізольовану форму захворювання мали 22 пацієнти, множинну гіпофізарну недостатність (МГН) — 4. У всіх пацієнтів із МГН, крім недостатності ГР, зареєстрували недостатність тиреотропного гормону, в 1 — недостатність адренотропного гормону, ще в 1 — недостатність адренотропного гормону та вазопресину.

Контрольну групу становили 73 дитини (49 хлопчиків і 24 дівчинки) з діагнозом ідіопатична низькорослість із середнім значенням HtSDS = $-2,15$, у яких показники системи гормон росту/ІПФР-1 були в межах норми. Середній вік становив $(10,03 \pm 0,43)$ року.

У всіх пацієнтів вивчали зазначені показники та проводили аналіз можливих кореляційних зв'язків.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання зросту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometer» («Holtain Ltd», Велика Британія) і MT за

допомогою електронної ваги «Tanita BC-587» («Tanita», Японія)). Маса тіла хворих оцінювали за нормованими відхиленнями та зіставляли з ростовими показниками. HtSDS розраховували за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі. Для визначення кісткового віку використовували атлас W. W. Greulich і S. P. Pyle. Усі обстежені пацієнти мали першу стадію статевого розвитку за шкалою Tanner.

Рівні ГР та ІПФР-1 у плазмі крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 X3i («Siemens», США). Коливання рівнів ІПФР-1 у крові протягом дня досить незначні, тому достатньо одноразового (базального) визначення [6, 7].

Вміст Ghr у сироватці крові визначали імунологічним методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA) із використанням наборів фірми Elabscience Human GHRL (Ghrelin) (ELISA Kit, Китай) із діапазоном виявлення від 0,16 до 10 нг/мл, чутливістю 0,1 нг/мл і нормальними значеннями від 0,5 до 4,1 нг/мл.

Діагностика соматотропної недостатності (СН) ґрунтувалась на дослідженні фонового значення, піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (таблиця). Нормою стимульованої секреції ГР при стандартних пробах вважали значення ≥ 10 нг/мл [8], частковою СН — 7—10 нг/мл, повною СН < 7 нг/мл згідно з протоколом лікування нанізму [9] і даними літератури [10].

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011): дефіцит вітаміну D (за вмістом 25(OH)D) < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостатність — 21—29 нг/мл (51—75 нмоль/л), нормальний вміст — 30—100 нг/мл (76—250 нмоль/л), надлишок > 100 нг/мл (> 250 нмоль/л) [11].

Концентрацію DBP у сироватці крові визначали імунологічним методом сендвіч-імуноферментного аналізу (сендвіч-ІФА, Sandwich-ELISA) із використанням наборів фірми «Elabscience Human DBP» (Vitamin D Binding Protein, ELISA Kit, Китай) із діапазоном виявлення 3,91—250 нг/мл, чутливістю 2,35 нг/мл і нормативними показниками 12,1—91,12 нг/мл.

Рівень ПТГ у сироватці крові визначали імунологічним методом сендвіч-ІФА (Sandwich-ELISA) із використанням наборів фірми Monobindinc. AccuBind ELISA PTH Intact AccuBind ELISA Kits (Нідерланди)

із діапазоном виявлення 0,15—1000,00 пг/мл, чутливістю 0,49 пг/мл і нормативними показниками 10,4—66,5 пг/мл.

Математичну обробку матеріалу дослідження здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel із використанням параметричних та непараметричних методів. Нормально розподілені показники наведено у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє арифметичне значення, SD — стандартна похибка, кількісні ознаки, які не мали нормального розподілу, — у вигляді медіани (Me)

Таблиця

Медіана та середні значення показників у пацієнтів із соматотропною недостатністю

Показник	N	Значення
DBP, нг/мл	26	102,99 (50,83; 144,13) 100,17 $\pm$ 10,49
25(OH)D, нмоль/л	26	56,67 (39,88; 69,99) 58,57 $\pm$ 4,55
ІПФР-1, нг/мл	26	98,65 (48,45; 154,75) 100,63 $\pm$ 12,26
ГР фоновий, нг/мл	26	0,22 (0,10; 0,73) 0,60 $\pm$ 0,22
ГР (проба з клонідином), нг/мл	26	9,17 (1,67; 15) 9,57 $\pm$ 1,59
HtSDS	26	-2,12 (-2,64; 1,80) -2,22 $\pm$ 0,15
Ghr, нг/мл	26	2,34 (1,73; 4,34) 2,97 $\pm$ 0,34
ПТГ, пг/мл	26	32,31 (14,75; 42,02) 31,98 $\pm$ 4,02
Кістковий вік, роки	26	8,50 (6,0; 11,0) 8,19 $\pm$ 0,62
Холестерин, ммоль/л	19	4,31 (3,9; 4,9) 4,55 $\pm$ 0,25
Креатинін, мкмоль/л	19	58,0 (50,0; 68,0) 58,5 $\pm$ 3,0
Кальцій у сироватці крові, ммоль/л	20	2,41 (2,35; 2,47) 2,42 $\pm$ 0,02
Кальцій іонізований, ммоль/л	19	1,20 (1,18; 1,25) 1,21 $\pm$ 0,01
Фосфор, ммоль/л	15	1,47 (1,36; 1,52) 1,48 $\pm$ 0,04
Сечовина, ммоль/л	18	4,6 (3,9; 5,5) 4,67 $\pm$ 0,26

Примітка. Показники наведено як Me (Q1; Q3) та $M \pm m$.

і кватилей (Q1; Q3). Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу ознак, виражених в інтервальній шкалі. Відмінності двох показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних застосовували χ^2 -тест. Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном (r , для даних, виражених в інтервальній шкалі) або за Спірменом (r_s , для даних, виражених не в інтервальних шкалах).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Ghr — один із найсильніших відомих стимуляторів секреції ГР [12, 13]. Ghr, Гр і ІПФР-1 є важливими складовими соматотропної вісі, які відрізняються за джерелом та моделлю секреції, способом впливу на процеси росту й метаболізму. Взаємозв'язки між ними дуже складні, особливо в умовах дефіциту ГР та порушеного вітаміну D-статусу.

Вміст Ghr у плазмі крові пацієнтів із СН становив у середньому ($2,97 \pm 0,34$) нг/мл, тобто був у межах референтних значень і статистично значущо не відрізнявся від показників осіб контрольної групи ($p > 0,05$). Медіана (Me) становила 2,335 (1,725; 4,3425) нг/мл. Показники Ghr у дітей при ізольованій СН і МГН практично не відрізнялися та становили відповідно ($3,05 \pm 0,39$) і ($2,40 \pm 0,76$) нг/мл ($p > 0,05$). Середні показники Ghr відповідали референтним значенням із найнижчим значенням Ghr у загальній вибірці 0,67 нг/мл. У 7 (26,9%) дітей із СН рівень Ghr перевищував вищу межу норми (4,10 нг/мл) — 7,52 нг/мл.

Концентрація 25(OH)D у плазмі крові становила в середньому ($58,57 \pm 4,55$) нмоль/л (56,67 (39,88; 69,99) нмоль/л), що відповідало недостатності вітаміну D. У 10 (38,46%) пацієнтів виявлено дефіцит вітаміну D (< 50 пмоль/л) — 22,59—48,10 нмоль/л, у 12 (46,15%) — недостатність, у 2 (7,69%) — нормальний вміст, ще у 2 (7,69%) — надмірний (105 та 106 нмоль/л). Таким чином, у більшості пацієнтів цієї групи (22 особи, 81,61%) установлено гіповітаміноз D.

Середній рівень DBP у плазмі крові дітей із СН становив ($100,17 \pm 10,49$) нг/мл. Показники при ізольованій СН і МГН практично не відрізнялися ($p > 0,05$) та становили відповідно ($96,01 \pm 12,32$) і ($117,61 \pm 23,58$) нг/мл. Середні показники DBP

перевищували реферативні норми на 9,93 %. У 2 дітей показник був нижче за референтні значення, у 15 — вище (12,10—91,12 нг/мл).

Вміст ПТГ у плазмі крові у дітей із СН становив у середньому $(31,98 \pm 4,10)$ пг/мл. Показники при ізольованій СН та МГН практично не відрізнялися ($p > 0,05$) і становили відповідно $(33,15 \pm 4,72)$ та $(25,81 \pm 8,12)$ пг/мл. Середні показники ПТГ не перевищували референтні. У 1 дитини рівень ПТГ був нижче за референтні значення, у 2 — вище (10,4—66,5 пг/мл).

Не виявлено кореляції між рівнями Ghr та 25(OH)D, але встановлено негативну кореляцію між рівнями Ghr і DBP ($r = -0,676$; $p = 0,000$; $r_s = -0,731$; $p = 0,000$). Згідно з результатами регресійного аналізу доведено пряму лінійну залежність між рівнями Ghr та DBP (коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,423; $p = 0,000$) рівняння регресії: $y = 163,87 - 21,972 \cdot \text{Ghr}$ (рис. 1).

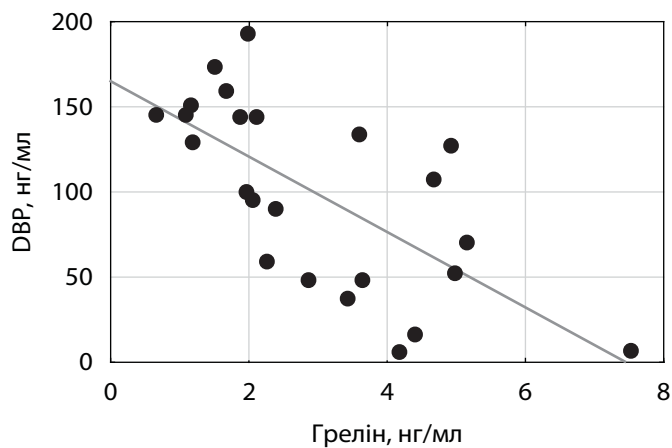


Рис. 1. Залежність між рівнями Ghr та DBP

За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність позитивного зв'язку між вмістом Ghr і рівнем ІПФР-1 ($r_s = 0,424$; $p = 0,039$) (рис. 2).

Слабкий позитивний зв'язок установлено між вмістом Ghr та фоновим рівнем ГР — ($R^2 = 0,226$; $p = 0,015$) (рис. 3).

Вміст Ghr у крові позитивно корелював із рівнем ГР на тлі клонідинової проби ($r_s = 0,543$; $p = 0,006$). Дуже слабкою, але статистично значущою з нормально розподіленими залишками моделі була залежність між вмістом Ghr та рівнем ГР на тлі тесту з клонідином лише в 14,9 % випадків ($R^2 = 0,149$; $p = 0,012$). Рівняння регресії: $y = 3,779 + 2,110 \cdot \text{Ghr}$ (рис. 4).

Між рівнями Ghr і ПТГ кореляції не встановлено ($r_s = 0,173$; $p = 0,420$).

Вміст Ghr позитивно корелював з рівнем сечовини ($r_s = 0,583$; $p = 0,018$).

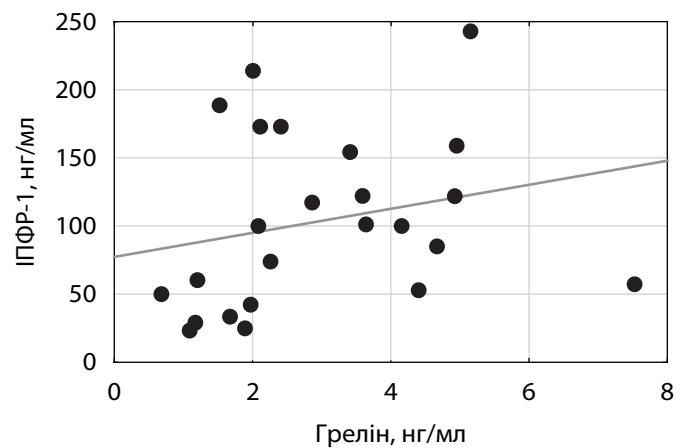


Рис. 2. Залежність між рівнями Ghr і ІПФР-1

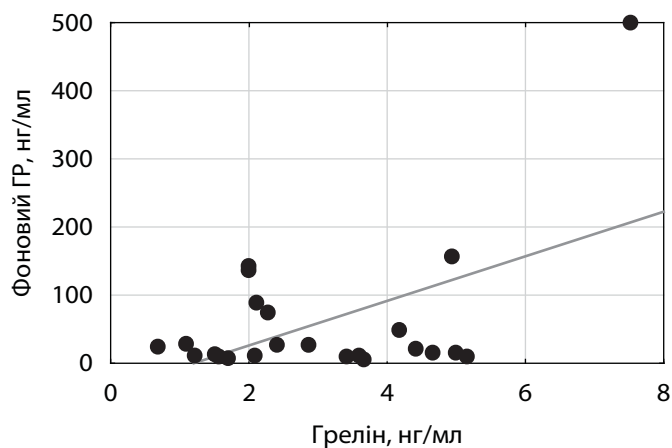


Рис. 3. Залежність між вмістом Ghr та фоновим рівнем ГР

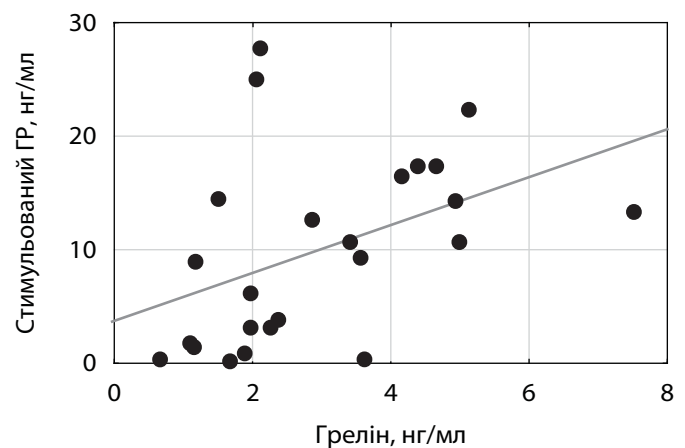


Рис. 4. Залежність між рівнями Ghr та ГР на тлі тесту з клонідином

Негативну кореляцію слабкої сили встановлено між концентрацією 25(OH)D і HtSDS ($r = -0,422$; $p = 0,032$), що свідчить про вплив вітаміну D на процеси росту дитини ($R^2 = 0,178$; $p = 0,033$). Рівняння регресії: $y = 30,340 - 12,692 \cdot \text{HtSDS}$ (рис. 5).

Установлено позитивний зв'язок між рівнем ГР на тлі тесту з клонідином і рівнем ІПФР-1 ($r_s = 0,557$; $p = 0,003$; $r = 0,511$; $p = 0,008$; $R^2 = 0,23$; $p = 0,008$) (рис. 6).

Позитивний зв'язок між рівнями ІПФР-1 та креатиніну був на рівні тенденції ($r = 0,466$; $p = 0,055$; $r_s = 0,395$; $p = 0,094$). Установлений позитивний зв'язок між вмістом ІПФР-1 та концентрацією сечовини ($r_s = 0,583$; $p = 0,018$). Вміст фонового ГР позитивно корелював із рівнем сечовини ($r_s = 0,662$; $p = 0,005$). Виявлено негативний зв'язок між рівнями DBP і сечовини ($r = -0,503$; $p = 0,033$; $R^2 = 0,207$; $p = 0,033$) (рис. 7).

Установлено негативний зв'язок між рівнями креатиніну та фонового ГР на рівні тенденції ($r_s = -0,479$; $p = 0,052$).

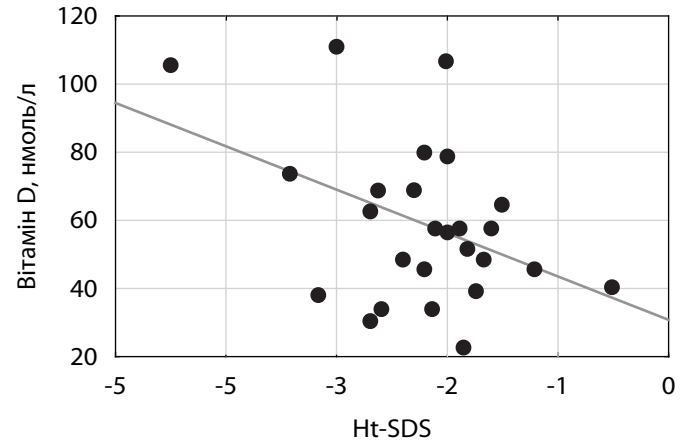


Рис. 5. Залежність між рівнями 25(OH)D і HtSDS

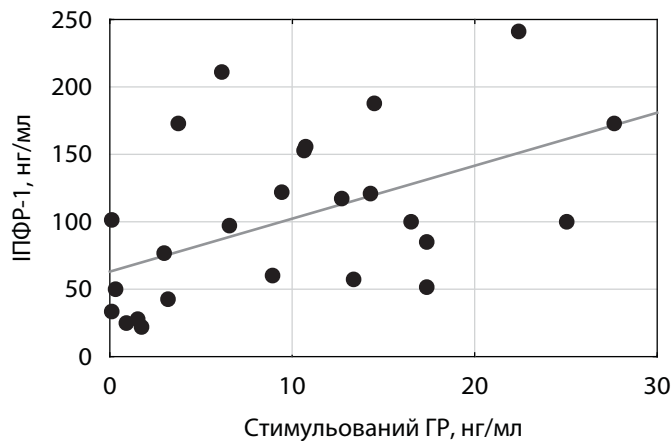


Рис. 6. Залежність між рівнем ГР на тлі тесту з клонідином та вмістом ІПФР-1

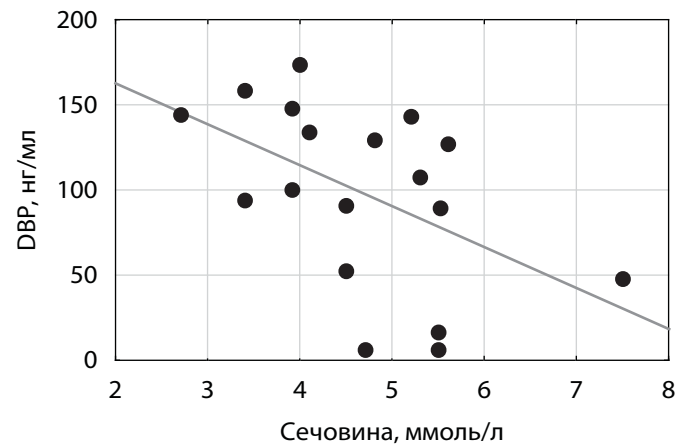


Рис. 7. Залежність між рівнями сечовини та вітаміном D-зв'язувального глобуліну

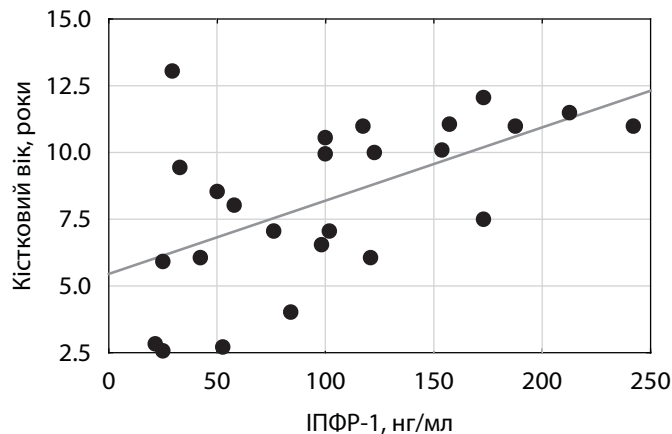


Рис. 8. Залежність між рівнем ІПФР-1 та кістковим віком

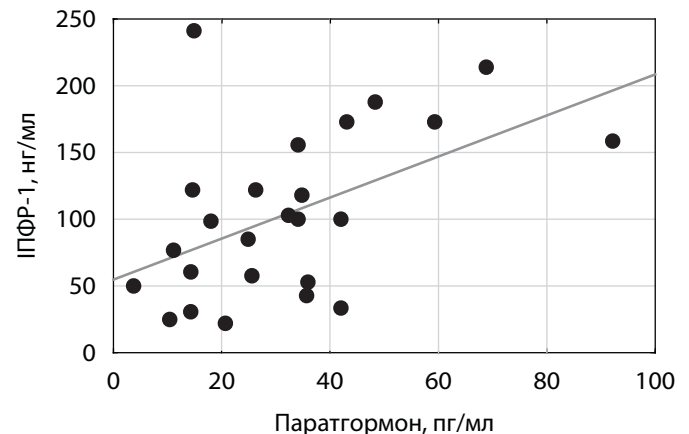


Рис. 9. Залежність між рівнями ІПФР-1 та паратгормону

Рівень кальцію іонізованого позитивно корелював із вмістом кальцію сироваткового ($r = 0,867$; $p = 0,000$; $r_s = 0,817$; $p = 0,000$) та негативно — із рівнем фосфору ($r_s = -0,530$; $p = 0,042$; $r_s = -0,513$; $p = 0,051$).

Виявлено наявність прямого пропорційного зв'язку між рівнем ІПФР-1 та кістковим віком ($r_s = 0,602$; $p = 0,001$; $R^2 = 0,313$; $p = 0,004$) (рис. 8). Рівняння регресії: $y = 5,392 + 0,027 \cdot \text{ІПФР-1}$.

Установлено позитивний зв'язок між рівнями ІПФР-1 та ПТГ ($r_s = 0,512$; $p = 0,009$) (рис. 9). Між цими показниками виявлено пряму причинно-наслідкову залежність у 24,3 % випадків ($R^2 = 0,243$; $p = 0,012$). Рівняння регресії: $y = 55,154 + 1,517 \cdot \text{ПТГ}$.

Таким чином, установлено, що на тлі знижених показників фонового та стимульованого ГР, ІПФР-1 та гіповітамінозу D (у більшості дітей) пацієнти із СН у середньому мали нормальний вміст Ghr, ПТГ і підвищений рівень DBP. У 7 (26,9 %) дітей концентрація Ghr перевищувала референтні значення.

Кореляції між рівнями Ghr та вітаміну D не виявлено, але встановлено негативний зв'язок між концентраціями Ghr і DBP. Також не встановлено залежності вмісту Ghr від рівня ПТГ, але концентрація Ghr позитивно корелювала з вмістом фонового ГР і рівнем ІПФР-1.

Позитивний зв'язок установлено між рівнем ІПФР-1 і кістковим віком, вмістом ПТГ, стимульованого ГР, креатиніну та сечовини в пацієнтів із СН. Рівень фонового ГР також позитивно корелював із концентрацією креатиніну та сечовини, а вміст DBP — негативно з рівнем сечовини.

У літературі відсутні дані про особливості секреції Ghr у пацієнтів із СН, зокрема за різного вмісту вітаміну D у дитини. Недостатня стимуляція Ghr є одним із можливих механізмів, залучених у патогенез СН. Були спроби лікування дефіциту ГР за допомогою молекул, що стимулюють рецептор Ghr [14—16].

Ghr виявляє свою дію через рецептор гормону росту 1a (The growth hormone secretagogue receptor 1a (GHSR1a)). Установлено, що Ghr є природним лігандом для GHS-R1a, розташованого на соматотропних клітинах гіпофіза. Окрім GHS-R1a, є ізоформа 1bGHSR, яка не функціонує як рецептор для Ghr, але це може зменшити активність ізоформи 1a. GHS-R1a — це поверхневий рецептор, що належить до сімейства G-білкових рецепторів [17, 18]. Він характеризується внутрішньою конститутивною активністю, а саме генерованим тонічним сигналом, який, можливо, необхідний для нормального росту через вплив на вісь ГР/ІПФР-1 [19—21]. Ізоформа 1a зв'язує

переважно Ghr, а також максиморелін і непептидні стимулятори секреції ГР [22]. Зв'язуючись із рецептором GHS-R1a, Ghr активує фосфоліпазу C, що спричиняє підвищення концентрації інозитолфосфату й активації кінази C. У результаті йони кальцію вивільняються з ендоплазматичного ретикулу. Таким чином, у клітинах гіпофіза як неендогенні, так і ендogenous агоністи GHS-R1a стимулюють вивільнення ГР у спосіб, що залежить від внутрішньоклітинної концентрації іонізованого кальцію. В аркуатному ядрі GHS-R1a індукує Ca^{2+} і передачу сигналів у нейропептидних Y (NPY)-нейронах [23]. Цей рецептор наявний у всьому тілі, його експресія виявлена в ядрах гіпоталамуса, шлунку, серці, легенях, нирках, кишечнику, жировій тканині, а також в інших органах [24].

Уперше в Україні встановлено, що середній рівень Ghr у плазмі крові у більшості дітей із СН у межах нормальних показників, але в 26,92 % дітей на тлі недостатності вітаміну D рівень Ghr перевищував нормальні значення в 1,5—1,7 разу.

У нашій роботі досліджено загальний рівень Ghr у дітей із СН та проведено аналіз зв'язків між рівнями Ghr, вітаміну D, DBP, ПТГ, ІПФР-1, максимальним піком ГР на тлі тесту з клонідином у 26 пацієнтів препубертатного віку ($10,46 \pm 0,56$ року) з ізольованою формою захворювання (22 особи, 84,62 %) та МГН (4 особи, 15,38 %). Ізольована форма є найчастішою формою СН у дітей [25, 26]. У більшості обстежених пацієнтів (81,61 %) виявлено гіповітаміноз D.

Установлено, що, як при ізольованій СН, так і при МГН, у більшості пацієнтів рівень Ghr був у межах референтних значень ($1,725—4,325$ нг/мл), у 7 (26,92 %) із СН — перевищував нормальні показники в 1,5—1,7 разу. Вміст вітаміну D у цих 7 пацієнтів відповідав недостатності та був дещо нижчим, ніж у середньому в групі ($52,57 \pm 8,10$) та ($58,57 \pm 4,64$) нмоль/л відповідно, $p > 0,05$), що збігається з даними про наявність підвищеного рівня Ghr у пацієнтів із недостатнім/незбалансованим харчуванням [27—30]. Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із підвищеним рівнем Ghr був на нижній межі вікової норми ($15,6 \pm 0,5$ кг/м²).

Показано, що нормальні показники Ghr були в пацієнтів із конституціональною затримкою росту і статевого розвитку та низьким рівнем ІПФР-1 порівняно з контрольною групою. Вміст Ghr натще негативно корелював із хронологічним віком, кістковим віком, зростом, МТ, ІМТ, ІМТ SDS і ІПФР-1, а після прийому їжі — лише з МТ, ІМТ, ІМТ SDS [31]. Можна

припустити наявність у таких пацієнтів нечутливості до Ghr або відсутність впливу Ghr на процеси росту.

Нормальні показники Ghr зареєстровані також у дітей з ідіопатичною низькорослістю і низьким IMT [32]. Установлено негативну кореляцію між Ghr та МТ, IMT, хронологічним та кістковим віком (що не зафіксували в здорових дітей). Однак Н. S. Park та співавт. (2005) виявили негативну кореляцію між рівнем Ghr і антропометричними показниками (МТ, зріст, IMT, обвід стегон) у здорових дітей [33]. у нашому дослідженні в цілому в групі не було кореляції між рівнями Ghr та вітаміну D, але встановлено негативний зв'язок між вмістом Ghr та концентрацією DBP і пряму лінійну залежність між рівнями Ghr та DBP у дітей із СН.

ІПФР-1 та ІПФР-3Г-3 вважають найбільш значущими факторами для функції Ghr [13]. За результатами кореляційного аналізу нами встановлено наявність позитивного зв'язку між вмістом Ghr та рівнем ІПФР-1 у дітей із СН на тлі гіповітамінозу D ($r_s = 0,424$; $p = 0,039$). Однак деякі автори виявили негативну кореляцію між рівнями Ghr та ІПФР-1 у дітей із дефіцитом ГР при ідіопатичній низькорослості [34] та пацієнтів із конституційною затримкою росту та статевого розвитку [31], що пов'язують із пригнічувальним ефектом Ghr на дію периферичного ІПФР-1.

Деякі автори встановили у дітей із дефіцитом ГР та нейросекреторною дисфункцією та дітей з ідіопатичною низькорослістю, що, чим нижчий рівень ІПФР-1, тим вища концентрація Ghr [35—37]. А. Lewiński та співавт. (2021) запропонували гіпотезу, що низький біоактивний ІПФР-1 є стимулювальним чинником для синтезу Ghr [14, 35, 36]. Ці автори відзначали відсутність кореляції між концентрацією Ghr та ІПФР-1-SDS у дітей препубертатного віку, які мали ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку, із нормальним або низьким зростом [38].

Суперечливими є результати досліджень ранкової концентрації Ghr та максимального піка ГР на тлі стимуляційних тестів [39, 40]. У нашій роботі встановлено слабкий статистично значущий позитивний зв'язок між вмістом Ghr і фоновим рівнем ГР ($R^2 = 0,226$; $p = 0,015$). Крім того, вміст Ghr позитивно корелював з рівнем ГР на тлі клонідинової стимуляційної проби ($r_s = 0,543$; $p = 0,006$). Отримані нами результати не узгоджуються з даними Мона Karem Amin та спіавт. [34], які встановили сильну негативну кореляцію між вмістом Ghr і стимульованим піком ГР у пацієнтів із СН. Однак ці автори не проводили оцінки статусу вітаміну D у пацієнтів.

R. Stawerska та співавт. у дітей із СН та ідіопатичною низькорослістю виявили статистично значущий кореляційний зв'язок: позитивний між нічним (як на 60-й, так і на 90-й хвилині) та ранковим вмістом Ghr, між показником Ghr на 60-й хвилині та нічними концентраціями ГР (як на 60-й, так і на 90-й хвилині) та негативний між концентрацією Ghr на 60-й хвилині та вмістом ІПФР-1, між IMT і показниками Ghr на 60-й та 90-й хвилинах після засипання [37], тобто встановлено позитивну кореляцію між нічною секрецією Ghr і ГР. За даними тих же авторів, ранковий рівень Ghr відображає його нічну концентрацію, але він значно перевищує нічний показник.

Крім того, слід урахувувати, що чинники контролю секреції Ghr недостатньо вивчено, хоча встановлено, що харчування є важливим регулятором [41].

Не можна виключити, що в умовах незбалансованого харчування, зокрема при гіповітамінозі D, відбувається порушення секреції або біоактивності Ghr, що призводить до порушення взаємодії між Ghr і віссю ГР/ІПФР-1. З огляду на наявність негативного зв'язку між рівнями Ghr та DBP, можна також припустити участь DBP у функціонуванні системи ГР/фактори росту при СН на тлі гіповітамінозу D.

Таким чином, крім гіпоталамічних факторів, таких як ГР-РГ і соматостатин, Ghr може впливати на вісь ГР/ІПФР-1. Патологічна секреція та взаємодія зазначених гормонів/факторів може бути зумовлена генетичним тлом, а також іншими змінними чинниками (наприклад, недостатнє та незбалансоване харчування, дефіцит/недостатність вітаміну D тощо), що слід урахувувати при діагностиці пацієнта з підозрою на дефіцит ГР.

ВИСНОВКИ

Установлено, що на тлі зниженого вмісту ІПФР-1 і показників фонових та стимульованих рівнів ГР і гіповітамінозу D більшість (75 %) пацієнтів із СН мають нормальні показники Ghr, ПТГ і підвищені рівні DBP. DBP позитивно корелює з фоновим і стимульованим рівнями ГР та ІПФР-1.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. В. Большова, Д. А. Кваченюк; збір та опрацювання матеріалу — Д. А. Кваченюк, О. І. Галузинська; написання тексту, редагування — О. В. Большова, Д. А. Кваченюк, О. І. Галузинська, А. М. Кваченюк.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kärkinen J, Sorakunnas E, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. The aetiology of extreme tall stature in a screened Finnish paediatric population. *E Clinical Medicine*. 2021 Nov 20;42:101208. doi: 10.1016/j.eclim.2021.101208.
- Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med*. 2002 Jan;41(1):7-13. doi: 10.2169/internalmedicine.41.7. PMID: 11838603..
- Kalvachová B. Fyziologie růstu dítěte [The physiology of growth in children]. *Cas Lek Cesk*. 1995 Mar 22;134(6):163-5. Czech. PMID: 7758065.
- Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Horm Res*. 2001;56(Suppl 1):93-7. doi: 10.1159/000048143.
- Sakata I, Sakai T. Ghrelin cells in the gastrointestinal tract. *Int J Pept*. 2010;2010:945056. doi: 10.1155/2010/945056. Epub 2010 Mar 14. PMID: 20798855; PMCID: PMC2925405.
- Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 May;70(5):1292-8. doi: 10.1210/jcem-70-5-1292.
- Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res*. 1993;40(1-3):37-47. doi: 10.1159/000183766.
- Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Ranke MB, ed. Basel: Karger; 2003. P. 107-128. doi: 10.1159/000073547.
- Додаток до наказу МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю „Дитяча ендокринологія”».
- Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, et al. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of growth hormone deficiency during the transition period: Review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:634288. doi: 10.3389/fendo.2021.634288.
- Ströhle A. Die aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die Vitamin-D-Zufuhr. Eine kritische Würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm*. 2011 Aug;34(8):291-8. German. PMID: 21853883.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):656-60. doi: 10.1038/45230.
- Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Nov;59(5):649-54. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01903.x.
- Polak P, Hall MN. mTOR and the control of whole body metabolism. *Curr Opin Cell Biol*. 2009 Apr;21(2):209-18. doi: 10.1016/j.ceb.2009.01.024.
- Yoon MS. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in insulin signaling. *Nutrients*. 2017 Oct 27;9(11):1176. doi: 10.3390/nu9111176.
- Xu G, Li Y, An W, Zhao J, Xiang X, Ding L, Li Z, Guan Y, Wang X, Tang C, Zhu Y, Wang N, Li X, Mulholland M, Zhang W. Regulation of gastric hormones by systemic rapamycin. *Peptides*. 2010 Dec;31(12):2185-92. doi: 10.1016/j.peptides.2010.08.018. Epub 2010 Sep 8. PMID: 20804797; PMCID: PMC2995266.
- Lewiński A, Karbownik-Lewińska M, Wiczorek-Szukała K, Stasiak M, Stawerska R. Contribution of ghrelin to the pathogenesis of growth hormone deficiency. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 23;22(16):9066. doi: 10.3390/ijms22169066.
- Urbanovych A, Laniush F. The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and diabetes mellitus type 2. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(2):145-51. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300>.
- Holst B, Cygankiewicz A, Jensen TH, Ankersen M, Schwartz TW. High constitutive signaling of the ghrelin receptor-identification of a potent inverse agonist. *Mol Endocrinol*. 2003 Nov;17(11):2201-10. doi: 10.1210/me.2003-0069.
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000 Nov;141(11):4255-61. doi: 10.1210/endo.141.11.7757.
- Mizutani M, Atsuchi K, Asakawa A, et al. Localization of acyl ghrelin- and des-acyl ghrelin-immunoreactive cells in the rat stomach and their responses to intragastric pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Nov;297(5):G974-80. doi: 10.1152/ajpgi.00147.2009.
- Yin Y, Li Y, Zhang W. The growth hormone secretagogue receptor: its intracellular signaling and regulation. *Int J Mol Sci*. 2014 Mar 19;15(3):4837-55. doi: 10.3390/ijms15034837.
- Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T. Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes*. 2003 Apr;52(4):948-56. doi: 10.2337/diabetes.52.4.948.
- Perchard R, Clayton PE. Ghrelin and growth. *Endocr Dev*. 2017;32:74-86. doi: 10.1159/000475732.
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 2003 Feb 20;37(4):649-61. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00063-1.
- Ueberberg B, Unger N, Saeger W, Mann K, Petersenn S. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues. *Horm Metab Res*. 2009 Nov;41(11):814-21. doi: 10.1055/s-0029-1233462.
- Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2001 Nov;145(5):669-73. PMID: 11720888.
- Iwakura H, Kangawa K, Nakao K. The regulation of circulating ghrelin — with recent updates from cell-based assays. *Endocr J*. 2015;62(2):107-22. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0419.
- Solomou S, Korbonits M. The role of ghrelin in weight-regulation disorders: implications in clinical practice. *Hormones (Athens)*. 2014 Oct-Dec;13(4):458-75. doi: 10.14310/horm.2002.1551.
- Goldstein JL, Zhao TJ, Li RL, Sherbet DP, Liang G, Brown MS. Surviving starvation: essential role of the ghrelin-growth hormone axis. *Cold Spring*

- Harb Symp Quant Biol. 2011;76:121-7. doi: 10.1101/sqb.2011.76.010447.
31. Sen TA, Şimşek DG, Darcan S, Coker M. Ghrelin levels in children with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):117-21. doi: 10.4274/jcrpe.v2i3.117.
 32. Wudy SA, Hagemann S, Dempfle A, Ringler G, Blum WF, Berthold LD, Alzen G, Gortner L, Hebebrand J. Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):e52-7. doi: 10.1542/peds.2004-1684. PMID: 15995019.
 33. Park HS, Lee KU, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism*. 2005 Jul;54(7):925-9. doi: 10.1016/j.metabol.2005.02.007.
 34. Amin MK, Ahmed HG, Selmy M, Gad SS. Correlation of body mass index to Ghrelin and IGF-1 among children with short stature. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 May-Jun;98(3):276-81. doi: 10.1016/j.jped.2021.04.012.
 35. Stawerska R, Smyczyńska J, Czkwianianc E, Hilczer M, Lewiński A. High concentration of ghrelin in children with growth hormone deficiency and neurosecretory dysfunction. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(3):331-9. PMID: 22635094.
 36. Stawerska R, Smyczynska J, Czkwianianc E, Pisarek H, Hilczer M, Lewiński A. Ghrelin concentration is correlated with IGF-I/IGFBP-3 molar ratio but not with GH secretion in children with short stature. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(4):412-8. PMID: 22936258.
 37. Stawerska R, Kolasa-Kicińska M, Łupiańska A, Hilczer M, Lewiński A. Comparison of nocturnal and morning ghrelin concentration in children with growth hormone deficiency and with idiopathic short stature. *Chronobiol Int*. 2020 Nov;37(11):1629-35. doi: 10.1080/07420528.2020.1797765.
 38. Stawerska R, Szałapska M, Hilczer M, Lewiński A. Ghrelin, insulin-like growth factor I and adipocytokines concentrations in born small for gestational age prepubertal children after the catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Aug 1;29(8):939-45. doi: 10.1515/jpem-2015-0463. PMID: 27269893.
 39. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec;145(6):711-6. doi: 10.1530/eje.0.1450711.
 40. Jung CH, Lee WY, Rhee EJ, Kim SY, Oh KW, Yun EJ, Kim SW. Serum ghrelin and leptin levels in adult growth hormone deficiency syndrome. *Arch Med Res*. 2006 Jul;37(5):612-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.01.003.
 41. Cordido F, Isidro ML, Nemiña R, Sangiao-Alvarellos S. Ghrelin and growth hormone secretagogues, physiological and pharmacological aspect. *Curr Drug Discov Technol*. 2009 Mar;6(1):34-42. doi: 10.2174/157016309787581048.

РЕЗЮМЕ

Затримка росту залишається однією з провідних проблем сучасної ендокринології. Важливою причиною затримки росту та фізичного розвитку дитини є соматотропна недостатність (СН), що виникає внаслідок порушення секреції гормону росту (ГР) гіпофізом та гіпоталамічної регуляції секреції ГР

гіпоталамусом, дефекту біосинтезу ГР, зниження чутливості периферичних тканин до ГР (зниження продукції ростових факторів).

Мета роботи — визначити рівень греліну у хворих на СН та його можливий взаємозв'язок з деякими гормональними та аукологічними показниками.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 26 дітей із низькорослістю віком від 4 років 10 міс до 13 років 11 міс. Середній ріст пацієнтів становив $(127,03 \pm 3,31)$ см, середня маса тіла — $(28,34 \pm 2,04)$ кг. Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи. Для визначення кісткового віку застосовували атлас W.W. Greulich і S.P. Pyle. Усі пацієнти мали першу стадію статевого розвитку за шкалою Tanner. Діагностика СН ґрунтувалась на дослідженні фонового значення та піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції.

Результати. Вміст греліну в плазмі крові становив у середньому $(2,97 \pm 0,34)$ нг/мл, тобто був у межах референтних значень та статистично значущо не відрізнявся від показників осіб контрольної групи. Рівень 25(OH)D у плазмі крові становив у середньому $(58,57 \pm 4,55)$ нмоль/л, що відповідало недостатності вітаміну D. Концентрація вітаміну D-зв'язувального глобуліну (віт. D-3Г) у плазмі крові становила в середньому $(100,17 \pm 10,49)$ нг/мл, паратгормону — $(31,98 \pm 4,10)$ пг/мл.

Висновки. Більшість (75 %) пацієнтів із СН мали нормальні показники греліну й паратгормону та підвищений вміст віт. D-3Г. Рівень греліну обернено пропорційно корелював із концентрацією віт. D-3Г та прямо пропорційно — з фоновим і стимульованим рівнями ГР та вмістом інсуліноподібного фактора росту-1.

Ключові слова: соматотропна недостатність, діти, грелін, паратгормон, вітамін D, гормон росту.

ABSTRACT

Interrelationship between hormone and auxological indicators stimulated by growth hormone levels and bone age in children with somatotrophic deficiency

O. V. Bolshova¹, D. A. Kvachenyuk¹,
O. I. Galuzynska², A. M. Kvachenyuk²

¹ V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Growth retardation remains one of the leading problems of modern endocrinology. An important cause of

growth retardation and physical development of a child is somatotrophic insufficiency, which occurs as a result of impaired secretion of growth hormone (GH) by the pituitary gland, impaired hypothalamic regulation of GH secretion by the hypothalamus, a defect in GH biosynthesis, a decrease in the sensitivity of peripheral tissues to GH (decreased production of growth factors).

The aim of this study is to determine the ghrelin levels in patients with somatotrophic insufficiency and explore its possible relationship with certain hormonal and auxological indicators (CH).

Materials and methods. This study examined 26 children with short stature, aged 4 years and 10 months to 13 years and 11 months. The average height of the patients was 127.03 ± 3.31 cm, the average body weight (BW) was 28.34 ± 2.04 kg. Anthropometric methods were used to study physical development indicators. To determine bone age, the W.W. Greulich and S. P. Pyle atlas was used. All examined patients had the first stage of sexual development according to the Tanner scale. Diagnosis of CHF was based on the study of the background value, peak release of GH against the background of pharmacological stimulation.

Results. The ghrelin levels in the blood plasma of 26 patients with somatotrophic insufficiency averaged 2.97 ± 0.34 ng/ml, remaining within the reference range and showing no significant difference compared to the control group. The content of 25(OH)D in the blood plasma of the same patients was 58.57 ± 4.55 nmol/l in the group as a whole, which corresponded to the degree of vitamin D deficiency. It was found that the average level of vitamin D binding globulin (BD-BG) in the blood plasma of children with HF in the group as a whole was 100.17 ± 10.49 ng/ml. It was found that the average level of parathyroid hormone (PTH) in the blood plasma of children with somatotrophic insufficiency in the group as a whole was 31.98 ± 4.10 pg/ml.

Conclusions. The majority (75 %) of patients with somatotrophic insufficiency have normal levels of ghrelin, parathyroid hormone and increased levels of BD-BG. Ghrelin levels are inversely correlated with BD-FG and directly correlated with background and stimulated levels of GH, IHR-1.

Keywords: somatotrophic insufficiency, children, ghrelin, parathyroid hormone, vitamin D, growth hormone.

Дата надходження до редакції 10.01.2025 р.

Дата рецензування 26.02.2025 р.

Дата підписання статті до друку 03.03.2025 р.