

Метаболические эффекты гормона роста

Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Гормон роста (ГР) является одним из весомых факторов регуляции метаболизма и энергетического гомеостаза. В данной публикации рассматривается влияние соматотропина на обменные процессы в жировой ткани, печени, скелетной мускулатуре и поджелудочной железе.

Регуляция секреции ГР

Гены, ответственные за продукцию ГР, располагаются на 17 хромосоме и включают 5 различных вариантов, среди которых имеется один гипофизарный ГР (ГР – N или ГР-1) и четыре плацентарных (ГР-V или ГР-2) варианта.

Первоначальная экспрессия ГР, синтез и упаковка гормона в секреторные гранулы происходит в соматотрофных клетках передней доли гипофиза. Транскрипция гена ГР регулируется несколькими факторами, такими как Pit-1 (специфический гипофизарный транскрипционный фактор-1), Sp-1 (специфический белок-1), белок-активатор-2, нуклеарный фактор-1 и др. Глюкокортикоиды способствуют повышению транскрипции гена ГР, тиреоидные гормоны снижают ее.

Секреция ГР сопряжена с повышением внутриклеточной циклической АМФ (цАМФ) или концентрации Ca^{2+} , приводящих к клеточной деполаризации соматотрофов, транспортировке гранул с ГР через мембрану клетки и выделению гормона в общий кровоток.

Секреция ГР происходит в пульсовом режиме, что обусловлено влиянием соматотропин-релизинг гормона (СРГ) и соматостатина, обладающих стимулирующим и тормозящим действием соответственно. Кроме вышеописанных гормонов высокоактивным эндогенным стимулятором секреции ГР является гормон желудочно-кишечного тракта грелин.

В кровотоке соматотропин связывается со специфическими белками (СТГ-связывающие белки – СТГСБ). Полагают, что СТГСБ выполняют 2 функции: способствуют стабилизации молекулы в кровотоке и регулируют биодоступность ГР путем конкурентных взаимоотношений с рецептором гормона.

Основной мишенью ГР является печеночная ткань. После связывания с рецептором ГР стимулирует в клетках печени продукцию и секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1). В кровотоке ИФР-1 образует трехкомпонентные комплексы, включающие белки, связывающие ИФР-1 (ИФРСБ), преимущественно

формы ИФРСБ-3 и ИФРСБ-5, и так называемую кислото-лабильную субъединицу (ALS). Комплекс ИФР-1-ALS-ИФРСБ-3 определяет биологическую активность ИФР-1 и отвечает за стабильность молекулы в кровотоке. ИФР-1 регулирует высвобождение в гипоталамусе соматостатина и СРГ по принципу обратной связи.

Рецепторы гормона роста и сигнальная трансдукция

ГР оказывает свое действие посредством рецептора гормона роста (ГРР). ГРР не обладает истинной киназной активностью, однако цитоплазматическая киназа, Янус-киназа 2 (*Jac2*), конструктивно связана с областью Vex1 рецептора внутри клетки ГР связываясь с рецептором, активирует *Jac2*, под влиянием которой запускается каскад реакций, приводящих к началу транскрипции. Последнее определяется белковым комплексом, состоящим из сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (STAT, в частности тип STAT-5). Молекулы STAT-5 при фосфорилировании покидают рецептор и направляются к ядру клетки. В ряде исследований показано, что РГГ взаимодействует не только с *Jac2*, но и с киназой Src, а также потенцирует митоген-активируемую протеинкиназу (MARK, или киназа Erk), отвечающую за регуляцию внеклеточных сигналов. Таким образом, сигнализация, опосредованная ГРР, осуществляется путем запуска либо MARK-каскада, либо STAT-5-каскада.

Ингибирование рецептора гормона роста достигается путем влияния супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS) – ряда специфических белков, включающих SOCS-1, -2, -3, -6 типы и цитокин-индуцируемый белок (CIS). Высказываются мнения, что десенситизация РГГ частично обусловлена протеолизом.

Печень

Гормон роста стимулирует продукцию глюкозы печенью посредством двух процессов: глюконеогенеза и гликогенолиза. Однако до сих пор окончательно не выяснено, на какой из вышеперечисленных процессов соматотропин влияет в большей степени. Достоверных данных в пользу той или иной теории не представлено. В одном из исследований при введении добровольцам высоких доз ГР наблюдалось усиление гликогенолиза без изменения глюконеогенеза [10]. Также было замечено, что у пациентов с акромегалией в после-

операционном периоде отмечалось значительное снижение гликогенолиза без нарушений со стороны глюконеогенеза. В то же время, при проведении подкожных инъекций рекомбинантного ГР кормящим женщинам в течение недели наблюдалось усиление глюконеогенеза, но не гликогенолиза [13]. Исходя из этого, можно заключить, что ГР больше влияет на процесс гликогенолиза, нежели на глюконеогенез.

Как и в предыдущем случае, роль соматотропина в процессах синтеза и утилизации глюкозы в печени окончательно не ясна. Усиление экспрессии гена человеческого ГР у крыс приводило к повышению базального синтеза глюкозы и утилизации гликогена в печени [3]. У пациентов с акромегалией при 4-недельном лечении антагонистом рецептора гормона роста (пегвисомантом) возрастал уровень неокислительного расщепления глюкозы [18]. Вероятно, основная роль ГР заключается в увеличении синтеза глюкозы печенью, в то время как его влияние на накопление глюкозы минимально.

Гормон роста играет значительную роль в липидном обмене в печени. В гепатоцитах hepG2 соматотропин фосфорилирует стероид-регуляторные связывающие белки (*SREBP* – ряд транскрипционных факторов, выполняющих важные функции в процессе синтеза липидов и холестерина) и стимулирует накопление триглицеридов посредством усиления экспрессии липопротеинлипазы (LPL) и/или печеночной липазы.

Важно, что, по некоторым данным, ГР влияет не только на накопление триглицеридов, но и на их секрецию. У мышей GHRLD (популяция мышей с селективно удаленными специфическими печеночными рецепторами гормона роста) развивался печеночный стеатоз и снижалась секреция триглицеридов, что было связано с потерей STAT-5 сигнальной передачи, активацией специфического транспортера жирных кислот (CD 36) и пероксисомного рецептора, активирующего пролиферацию (PPAR- γ) [8, 5, 9].

В ряде исследований показано стимулирующее влияние ГР на окисление жирных кислот посредством регуляции экспрессии рецептора адипонектина 2 (AdipoR2). Адипонектин обладает различными биологическими эффектами: усиление окисления жирных кислот, активация АМФ-киназного метаболического каскада, накопление глюкозы. При введении мышам мужского пола рекомбинантного вектора, содержащего ГР, наблюдалось усиление экспрессии рецептора адипонектина 2 в печени [26]. У мышей популяции *lit/lit* (популяция мышей с мутацией в рецепторе соматотропин-рилизинг гормона, животная модель соматотропной недостаточности) также отмечено повышение экспрессии рецептора адипонектина 2 [1].

Таким образом, соматотропин в печени стимулирует глюконеогенез и выполняет важную роль в регуляции секреции триглицеридов. Механизм этого процесса до конца не изучен. Тем не менее, пред-

ставлены убедительные данные о влиянии соматотропина на пролиферацию гепатоцитов.

Жировая ткань

В жировой ткани ГР стимулирует липолиз. Ключевым компонентом, вовлеченным в данный процесс, является соматотропин-чувствительная липаза (HSL или LIPE). Активация HSL происходит путем стимуляции Gs-сопряженного β -адренергического рецептора [31]. Механизм воздействия соматотропина на экспрессию гена HSL до конца не изучен.

Не исключается, что ГР обладает модулирующим влиянием на белки типа CIDE-A, ответственные за слияние липидных гранул (cell-death-inducing DFF45-подобный эффектор, индуцирующий клеточную гибель). Согласно результатам последних исследований, дефицит CIDE-A у мышей приводил к ускорению метаболизма и расходу глюкозы и препятствовал, таким образом, развитию ожирения и инсулинорезистентности [17]. CIDE-A белки связаны также с липидными внутриклеточными включениями, способствуют аккумуляции липидов и ингибируют липолиз. Тем не менее, данные о соматотропной регуляции белков CIDE-A противоречивы. Так, снижение экспрессии CIDE-A наблюдалось как при лечении пациентов с соматотропной недостаточностью рекомбинантным человеческим ГР [32], так и у мышей GHRKO (популяция мышей с удаленными рецепторами гормона роста) [14].

В ряде исследований было показано влияние ГР на метаболизм бурой жировой ткани, вероятно, за счет повышения экспрессии разобщающего белка-1 (UCP-1). Интересен тот факт, что уровень CIDE-A в буром жире также достигает высоких значений. Данный белковый комплекс, располагаясь на митохондриях, не только взаимодействует с UCP-1, но и модулирует его активность, а, соответственно, регулирует и процесс теплопродукции [17]. Следовательно, механизм соматотропной регуляции CIDE-A является принципиальным моментом для понимания функции ГР в регуляции липидного обмена.

Кроме вышеперечисленных эффектов, ГР способен модулировать влияние глюкокортикоидов на жировую ткань путем регуляции экспрессии 11β ГСД1 (11β гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа). 11β ГСД1, в свою очередь, стимулирует конверсию неактивного дегидрокортикостерона в активный кортикостерон, усиливая эффекты глюкокортикоидов. Повышение уровня 11β ГСД1 наблюдается при ожирении. При исследовании крыс с повышенной экспрессией 11β ГСД1 в жировой ткани чаще выявлялась инсулинорезистентность, в то время как искусственная деактивация данного фермента служила защитным фактором, как в отношении инсулинорезистентности, так и ожирения [16, 23].

На сегодняшний день не представлено достаточно данных о влиянии ГР на адипонектин в жи-

ровой ткани. При исследовании крыс показано, что недостаток соматотропина приводит к повышению уровня адипонектина [2, 6]. У тучных пациентов с синдромом Ларона (взрослые и молодые девушки, имеющие мутацию рецептора гормона роста с развитием соматотропной недостаточности) уровень данного гормона в крови был в 2–5 раз выше, чем в контрольной группе.

Известно, что $p85\alpha$ регуляторная субъединица фосфотидилинозитол-3 киназы (*PI3K*) выполняет важную роль в патогенезе ожирения: гомодимеры $p85\alpha$ способны изолировать субстрат-1 инсулинового рецептора (*IRS-1*), предотвращая, таким образом, активацию фосфотидилинозитол-3 киназы (*PI3K*) [20, 29]. В ходе ряда исследований было показано, что ГР индуцирует $p85\alpha$ в адипоцитах типа 3T3-F442A [6]. При этом не исключается возможность повышения экспрессии $p85\alpha$ при инсулинорезистентности. Однако при исследовании мышей с алиментарным ожирением и мышей популяции ob/ob (с дефектом гена лептина) после добавления антисмыслового $p85\alpha$ олигонуклеотида наблюдалось повышение чувствительности жировой ткани к инсулину [22].

В конечном итоге, можно заключить, что основное действие гормона роста на жировую ткань заключается в стимуляции липолиза. Последнее может достигаться посредством активации HLS, ферментов липолиза или за счет модификации экспрессии белков типа CIDE-A.

Скелетная мускулатура

Гормон роста усиливает накопление свободных жирных кислот в скелетной мускулатуре путем повышения экспрессии липопротеинлипазы (LPL). Высказывается мнение, что ГР-индуцированное повышение свободных жирных кислот способствует развитию инсулинорезистентности. В то же время при исследовании популяции мышей с селективно удаленными специфическими рецепторами ГР в скелетной мускулатуре у особей наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе и увеличение массы жировой ткани [21].

Как и в жировой ткани, в скелетной мускулатуре избыток ГР ассоциирован с повышением экспрессии $p85\alpha$ регуляторной субъединицы фосфотидилинозитол-3 киназы (*PI3K*).

Таким образом, очевиден тот факт, что соматотропин способствует накоплению липидов в мышцах, хотя его вклад в обмен глюкозы остается загадкой.

Поджелудочная железа

На сегодняшний день представлено достаточно данных о прямом влиянии ГР на поджелудочную железу, в частности на β -клетки. В панкреатических β -клетках экспрессируются схожие по строению рецепторы ГР и пролактина, стимуляция которых служит сигналом для синтеза инсулина. При исследовании мышей популяции GHRKO наблюдалось

снижение массы β -клеток [27]. При исследовании крыс выявлено, что белковый комплекс STAT-5 стимулирует экспрессию циклина D2 и, как следствие, β -клеточную пролиферацию (в популяции клеток INS-1) в поджелудочной железе. Кроме того, независимо от STAT-5, ГР ингибирует цитокин-индуцированный β -клеточный апоптоз в данном типе клеток [12].

Также у мышей GHRKO наблюдался сниженный уровень инсулина в крови и пологий тип кривой секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. Изолированное восстановление экспрессии ИФР-1 в поджелудочной железе у таких мышей не сопровождалось увеличением инсулинового резерва, хотя была отмечена нормализация количества островковых клеток [11].

В одном из недавних исследований также было показано, что у мышей популяции β GHRKO (с селективным удалением ГРР β -клеток поджелудочной железы), получавших обычное питание, отмечалась сниженная секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, а при переводе на пищу с высоким содержанием жиров развивалась инсулинорезистентность, и нарушение секреции инсулина усугублялось.

Еще одна связь между метаболизмом глюкозы и гормоном роста была обнаружена в исследовании, проведенном на клеточной популяции INS-1, в котором было показано, что стимуляция глюкозой приводит к распаду и перемещению к ядру клетки цитоплазматического конца инактивированной фосфатазы ICA512, связывающейся со STAT-5 комплексом и регулирующей транскрипцию генов секреторных гранул [25].

Соматотропин также способен модулировать выделение ионов кальция из β -клеток путем гиперстимуляции рианодиновых рецепторов. Однако, теоретически, такие эффекты могут быть связаны с активацией рецепторов пролактина, а не гормона роста.

Представленные в статье данные делают неоспоримой роль ГР в регуляции синтеза и секреции инсулина. Учитывая, что секреция инсулина нарушается при инсулинорезистентности и диабете, выявление механизмов влияния ГР на β -клетки может стать потенциальной основой для развития новых способов улучшения работы β -клеток при диабете.

Секреция гормона роста при ожирении

Секреция соматотропина неуклонно падает при ожирении, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему накоплению жировой ткани. Однако несмотря на выраженное снижение уровня ГР, пропорционального возрастания ИФР-1 не наблюдается. Согласно большинству исследований, при ожирении изменения уровня общего ИФР-1 либо не наблюдались совсем, либо оно было незначительным [30], [4].

Супрессивный эффект на секрецию соматотропина при ожирении может оказывать увеличение

уровня циркулирующих свободных жирных кислот и гиперинсулинемию. Так, инкубация ГНЗ клеток гипофизарной опухоли крыс с цис-ненасыщенными жирными кислотами и инсулином приводила к снижению секреции ГР, а при назначении пациентам с ожирением ингибиторов липолиза (ацепимокс), резкое снижение уровня свободных жирных кислот сопровождалось повышением соматотропной секреции, как на фоне, так и без лечения соматотропин-релизинг гормоном [19, 15, 28].

Необходимо отметить, что ожирению сопутствуют гипoadипонектинемия и резистентность к лептину, которые также могут вносить свою роль в регуляцию секреции ГР, так как соматотрофы в гипофизе обладают свойством экспрессировать рецепторы адипонектина. При лечении лептином мышей популяции ob/ob, получающих различное питание, несмотря на уменьшение массы тела, наблюдалось возрастание плазменного уровня ГР. Основываясь на предположении о потенцировании действия грелина под влиянием лептина, можно заключить, что эффективность лечения лептином непосредственно связана с повышением уровня грелина. Таким об-

разом, изменение уровня циркулирующих гормонов и адипокинов, обусловленные ожирением, вероятно, способствуют снижению секреции ГР.

Выявлено, что при ожирении происходит снижение не только секреции ГР, но и экспрессии его рецептора [7]. В целом, ожирение можно охарактеризовать как процесс системного воспаления с повышением уровня циркулирующих ФНО- α , ИЛ-6 и других цитокинов. При исследовании *in vitro* ФНО- α способствовал снижению экспрессии рецептора ГР на адипоцитах человека и клетках НЕК 293. Повышение внутриклеточной концентрации глюкокортикоидов приводило к аналогичным результатам [7].

Таким образом, при ожирении формируется некий порочный круг. Гиперинсулинемия, гипoadипонектинемия, резистентность к лептину, повышение уровня свободного ИФР-1 и свободных жирных кислот ингибируют секрецию ГР, что определяет дальнейшее увеличение объема жировой ткани. Развивающаяся впоследствии резистентность к соматотропину способствует накоплению жира в организме и замыкает патологический круг.

Литература

- Arumugam R., Fleenor D., Freemark M. Effects of lactogen resistance and GH deficiency on mouse metabolism: pancreatic hormones, adipocytokines, and expression of adiponectin and insulin receptors // *Endocrine*. – 2007. – №32. – P. 182–191.
- Berryman D.E., List E.O., Coschigano K.T., Behar K., Kim J.K., Kopchick J.J. Comparing adiposity profiles in three mouse models with altered GH signaling // *Growth Horm. IGF Res.* – 2004. – №14. – P. 309–318.
- Cho Y., Ariga M., Uchijima Y., Kimura K., Rho J.Y., Furuhashi Y., Hakuno F., Yamanouchi K., Nishihara M., Takahashi S. The novel roles of liver for compensation of insulin resistance in human growth hormone transgenic rats // *Endocrinology*. – 2006. – №147. – P. 5374–5384.
- Cornford A.S., Barkan A.L., Horowitz J.F. Rapid suppression of growth hormone concentration by overeating: potential mediation by hyperinsulinemia // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – №96. – P. 824–830.
- Cui Y., Hosui A., Sun R., Shen K., Gavrilova O., Chen W., Cam M.C., Gao B., Robinson G.W., Hennighausen L. Loss of signal transducer and activator of transcription 5 leads to hepatosteatosis and impaired liver regeneration // *Hepatology*. – 2007. – №46. – P. 504–513.
- del Rincon J.P., Iida K., Gaylinn B.D., McCurdy C.E., Leitner J.W., Barbour L.A., Kopchick J.J., Friedman J.E., Draznin B., Thorne M.O. Growth hormone regulation of p85 α expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance // *Diabetes*. – 2007. – №56. – P. 1638–1646.
- Erman A., Wabitsch M., Goodyer C.G. Human growth hormone receptor (GHR) expression in obesity: II. Regulation of the human GHR gene by obesity-related factors // *Int J Obes (Lond)*. – 2011. – №8. [Epub ahead of print].
- Fan Y., Menon R.K., Cohen P., Hwang D., Clemens T., DiGirolamo D.J., Kopchick J.J., Le Roith D., Trucco M., Sperling M.A. Liver-specific deletion of the growth hormone receptor reveals essential role of growth hormone signaling in hepatic lipid metabolism // *J. Biol. Chem.* – 2009. – №284. – P. 19937–19944.
- Frick F., Bohllooly-Y. M., Lindén D., Olsson B., Törnelli J., Edén S., Oscarsson J. Long-term growth hormone excess induces marked alterations in lipoprotein metabolism in mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – №281. – P. E1230–E1239.
- Ghanaat F., Tayek J.A. Growth hormone administration increases glucose production by preventing the expected decrease in glycogenolysis seen with fasting in healthy volunteers // *Metab. Clin. Exp.* – 2005. – №54. – P. 604–609.
- Guo Y., Lu Y., Houle D., Robertson K., Tang Z., Kopchick J.J., Liu Y.L., Liu J.L. Pancreatic islet-specific expression of an insulin-like growth factor-I transgene compensates islet cell growth in growth hormone receptor gene-deficient mice // *Endocrinology*. – 2005. – №146. – P. 2602–2609.
- Jensen J., Galsgaard E.D., Karlén A.E., Lee Y.C., Nielsen J.H. STAT5 activation by human GH protects insulin-producing cells against interleukin-1 β , interferon- γ and tumour necrosis factor- α -induced apoptosis independent of nitric oxide production // *J Endocrinol.* – 2005. – №187. – P. 25–36.
- Kaplan W., Sunehag A. L., Dao H., Haymond M.W. Short-term effects of recombinant human growth hormone and feeding on gluconeogenesis in humans. // *Metab. Clin.* – 2008. – №57. – P. 725–723.
- Kelder B., Berryman D.E., Clark R., Li A., List E.O., Kopchick J.J. CIDE-A gene expression is decreased in white adipose tissue of growth hormone receptor/binding protein gene disrupted mice and with high-fat feeding of normal mice // *Growth Horm. IGF Res.* – 2007. – №17. – P. 346–351.
- Kok P., Buijs M.M., Kok S.W., Van Iersel I.H., Frölich M., Roelfsema F., Voshol P.J., Meinders A.E., Pijl H. Acipimox enhances spontaneous growth hormone secretion in obese women // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2004. – №286. – P. 693–698.
- Kotelevtsev Y., Holmes M.C., Burchell A., Houston P.M., Schmol D., Jamieson P., Best R., Brown R., Edwards C.R., Seckl J.R., Mullins J.J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress // *Proc. Natl. acad. Sci. U.S.A.* – 1997. – №94. – P. 14924–14929.
- Lin S.C., Li P. CIDE-A, a novel link between brown adipose tissue and obesity // *Trends Mol. Med.* – 2004. – №10. – P. 434–439.
- Lindberg-Larsen R., Möller N., Schmitz O., Nielsen S., Andersen M., Orskov H., Jørgensen J.O. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – №92. – P. 1724–1728.
- Maccario M., Procopio M., Grotto S., Oleandri S.E., Boffano G.M., Taliano M., Camanni F., Ghigo E. Effects of acipimox, an antilipolytic drug, on the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in obesity // *Metabolism*. – 1996. – №45. – P. 342–346.
- Mauvais-Jarvis F., Ueki K., Fruman D.A., Hirshman M.F., Sakamoto K., Goodyear L.J., Iannaccone M., Accili D., Cantley L.C., Kahn C.R. Reduced expression of the murine p85 α subunit of phosphoinositide 3-kinase improves insulin signaling and ameliorates diabetes // *J. Clin. Invest.* – 2002. – №109. – P. 141–149.
- Mavalli M.D., DiGirolamo D.J., Fan Y., Riddle R.C., Campbell K.S., van Groen T., Frank S.J., Sperling M.A., Esser K.A., Bamman M.M., Clemens T.L. Distinct growth hormone receptor signaling modes regulate skeletal muscle development and insulin sensitivity in mice // *J Clin Invest.* – 2010. – №120. – P. 4007–4020.

Воротникова С.Ю.	врач, отделение нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: bra_svetix@list.ru
Пигарова Е.А.	ст.н.с., к.м.н., отделение нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	гл.н.с., д.м.н., отделение нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: metabol@endocrincentr.ru
