

УДК: 612.73/74 : 612.433: 612.67

Поворознюк В. В., Дзерович Н. І.

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, м. Київ, Україна

Вплив соматотропного гормону на стан скелетної м'язової тканини в осіб старших вікових груп

Резюме. У статті представлені механізми розвитку саркопенії в осіб літнього віку. Висвітлено дані літератури щодо впливу соматотропного гормону на скелетну м'язову тканину та результати дослідження, проведеного на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Метою дослідження було вивчити зв'язок між показниками скелетної м'язової тканини та рівнем соматотропного гормону в жінок літнього та старечого віку. Стан знежиреної (скелетної м'язової тканини) маси оцінювали за допомогою двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії (Prodigy, GENC Lunar, Madison, WI, USA). Визначення рівня соматотропного гормону в сироватці крові проведено за допомогою імунохемілюмінесцентного методу з використанням обладнання Immulite 2000 виробництва компанії Siemens DPC (США). В результаті дослідження встановлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між рівнем соматотропного гормону та віком. У жінок з низьким рівнем соматотропного гормону спостерігалися достовірно нижчі показники знежиреної маси верхніх і нижніх кінцівок, апендикулярної знежиреної маси.

Ключові слова: скелетна м'язова тканина; соматотропний гормон; саркопенія; жінки; вік

Вступ

Скелетна м'язова тканина є ключовим компонентом тілобудови людини, високо корелює з фізичною активністю й загальним станом здоров'я.

В 1989 році Irwin Rozenberg для опису втрати маси скелетних м'язів з віком запропонував використовувати термін «саркопенія» (грецький термін «sarx» – тіло, плоть + «penia» – зниження). У 1998 році Richard Baumgartner описав саркопенію як синдром, асоційований з підвищеним ризиком падінь і фізичною слабкістю.

У 2009 році під егідою Європейського товариства гериатричної медицини (European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)) була створена Робоча група з вивчення саркопенії в осіб літнього віку (European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)) та опублікований консенсус з діагностики саркопенії. Відповідно до даного консенсусу, *саркопенія* – синдром, який характеризується прогресивною генералізованою втратою маси та сили скелетних м'язів і супроводжується ризиком розвитку таких ускладнень, як порушення рухової активності, зниження якості життя та може призводити до смерті [6].

Існує багато причин, які призводять до втрати маси скелетних м'язів. Найчастіше саркопенія спостеріга-

ється в осіб літнього віку. Виділяють первинну й вторинну форму саркопенії. Первинна форма розвивається з віком при відсутності впливу різних вторинних факторів на скелетну м'язову тканину. Вторинна форма саркопенії є наслідком впливу одного або декількох станів / факторів, які впливають на стан м'язової тканини (саркопенія асоційована зі зниженою фізичною активністю, особливостями харчування, супутньою патологією, прийомом лікарських препаратів та ін.). У більшості осіб літнього віку природа саркопенії є мультифакторіальною (Рис. 1).

Протягом останніх років надзвичайна увага вчених приділяється вивченню саме патогенетичних механізмів розвитку саркопенії, серед яких вагому частку посідають зміни гормонального статусу з віком, а саме рівня соматотропного гормону (СТГ).

Максимальна секреція СТГ спостерігається в постпубертатному періоді. Після 30 років рівень СТГ прогресивно знижується зі швидкістю ~ 1% за рік. У чоловіків літнього віку секреція СТГ у 5-20 разів менше порівняно з молодими особами. Вік-залежне зниження секреції СТГ є вторинним у відповідь на зниження соматотропін-рилізінг гормону та збільшення соматостатину [11, 14] та в комбінації з низьким рівнем ІФР-1 має вплив на розвиток саркопенії. З віком спо-

стерігається зниження кількості ІФР-1-рецепторів та афінності рецепторів до ІФР-1 [12].

Важливі дані отримані щодо впливу гормону росту на розвиток саркопенії. Briosche T et al. довели, що введення соматотропного гормону старим мишам призводило до зростання знежиреної маси, при цьому спостерігалось збільшення швидкості синтезу білка в скелетних м'язах. Більш того, виявлено вік-асоційоване зниження оксидативного стресу, підвищення рівня ІФР-1 та індукція антиоксидантних ензимів у скелетній м'язовій тканині тварин, які отримували СТГ. Необхідні подальші дослідження для підтвердження зазначених попередніх результатів [1].

Гормон росту має непрямий анаболічний вплив на м'язову тканину шляхом стимуляції продукції в печінці ІФР. Рівень гормону росту в літніх осіб знижується з віком. Тому існує гіпотеза, що призначення терапії фактором росту в літніх осіб може попереджати втрату м'язової тканини. Попри це, результати більшості досліджень показали, що дана терапія неефективна щодо стану м'язової маси й функції. Призначення гіпоталамічного рилізінг гормону викликало підвищення рівня продукції гормону росту й помірне підвищення м'язової сили. При призначенні безпосередньо ІФР літнім жінкам з недавнім переломом шийки стегнової кістки спостерігалось збільшення м'язової сили [4, 7]. Питання впливу терапії СТГ на масу, силу та функціональні можливості скелетної м'язової тканини досі є дискусійним. На моделі тварин терапія СТГ була високоєфективною в пригніченні розвитку саркопенічних симптомів: атрофії м'язів та зниженні синтезу білка, особливо в комбінації з фізичним навантаженням. Вплив терапії СТГ в осіб літнього віку має протиріччя. В деяких дослідженнях було продемонстровано покращання сили скелетних м'язів при довготривалому введенні СТГ (3-11 місяців). У нещодавно опублікованому дослідженні було виявлено позитивний вплив комбінованої терапії СТГ та тестостероном у профілактиці розвитку саркопенії. Проте, на сьогодні описані декілька причин, які пояснюють неефективність те-

рапії СТГ у покращенні маси та сили скелетних м'язів: нездатність екзогенного СТГ імітувати пульсуючий характер секреції гормону у організмі або індукувати СТГ-відносну резистентність до інсуліну. Крім того, в осіб літнього віку знижується рівень mPNC рецепторів СТГ у скелетній м'язовій тканині порівняно з особами молодого віку, демонструючи вірогідний негативний зв'язок з рівнем міостатину. У багатьох дослідженнях виявлено побічні ефекти СТГ-терапії: набряк м'яких тканин, карпальний тунельний синдром, артралгії, гінекомастія [12].

Враховуючи високу актуальність проблеми, на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» проведено дослідження, метою якого було вивчення зв'язку стану скелетних м'язів з рівнем соматотропного гормону в жінок літнього та старечого віку.

Матеріали та методи

Обстежено 42 практично здорові жінки віком від 60 до 86 років. За геронтологічною класифікацією обстежені жінки були розподілені на дві групи: літнього віку – 60-74 роки (n = 25), старечого віку – 75-89 років (n = 17). Групи жінок вірогідно відрізнялись за антропометричними характеристиками (зростом, масою тіла, індексом маси тіла) та віком менархе. Демографічні та антропометричні характеристики обстежених пацієнток залежно від віку представлені в табл. 1.

При проведенні кватильного аналізу обстежені жінки були розподілені на групи залежно від рівня соматотропного гормону (СТГ): Q₁ (n = 11): СТГ < 1,12 нг/мл, Q₂ (n = 10): СТГ – 1,13-1,98 нг/мл, Q₃ (n = 11): СТГ – 1,99-2,60 нг/мл, Q₄ (n = 10): СТГ > 2,61 нг/мл.

У дослідження не включали осіб з тяжкою соматичною, ендокринною патологією та осіб, які приймають препарати, що впливають на структурно-функціональний стан м'язової та кісткової тканин.

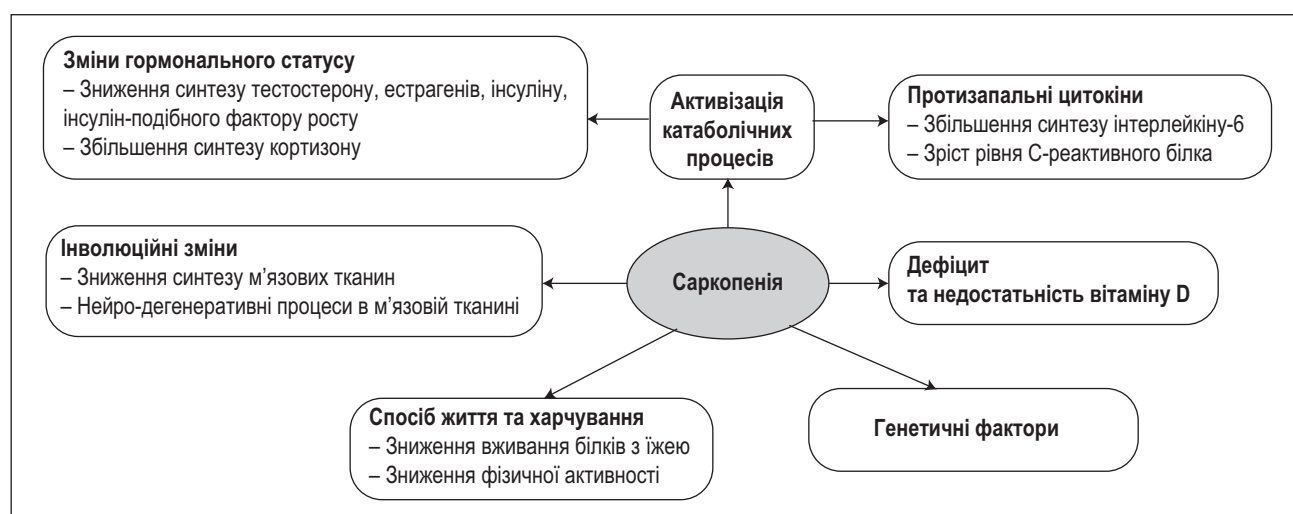


Рисунок 1. Механізми розвитку саркопенії.

Стан скелетних м'язів оцінювали за допомогою двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії (Prodigy, GEHC Lunar, Madison, WI, USA), динамометрії та функціональних тестів. Визначення рівня соматотропного гормону в сироватці крові обстежених жінок виконано за допомогою імунохемілюмінесцентного методу з використанням обладнання Immulite 2000 виробництва компанії Siemens DPC (США). Реагенти виробництва Siemens (Німеччина).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Характер розподілу в кожній вибірці визначали за критерієм Shapiro-Wilk. Статистичну значущість відмінностей між двома незалежними групами оцінювали за критерієм Mann-Whitney (U), трьома та більше – за методом Крускала-Уолліса (H), для вивчення кореляційного зв'язку визначали коефіцієнт кореляції Спірмена (R). Дані в тексті та таблицях представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє значення, SD – стандартне відхилення; $Me (Q_2; Q_75)$, де Me – медіана, $Q_{25}; Q_{75}$ – кватильний розмах, R – коефіцієнт кореляції, p – рівень статистичної значущості. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати

При кватильному розподілі обстежених жінок залежно від рівня соматотропного гормону були виявлені вірогідні відмінності показників знежиреної маси.

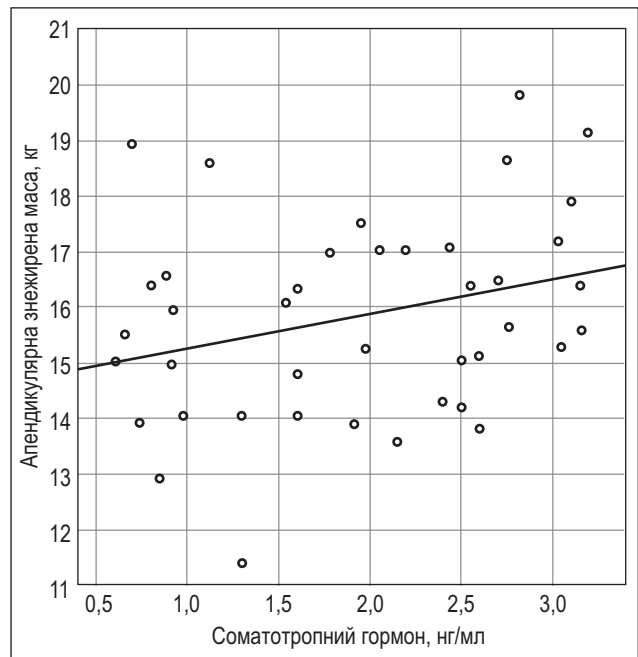


Рис. 2. Взаємозв'язок між рівнем соматотропного гормону та апендикулярною знежиреною масою в жінок літнього та старечого віку.

Примітка. Рівняння кореляційного зв'язку: апендикулярна знежирена маса (кг) = $14,643 + 0,61 \times$ соматотропний гормон (нг/мл); $R=0,31$; $p < 0,05$.

Таблиця 1. Демографічні та антропометричні характеристики обстежених жінок залежно від віку, $M \pm SD$

Показник	60-74 роки	75-89 років	60-89 років	p
n	25	17	42	
Маса тіла, кг	$65,60 \pm 7,42$	$57,76 \pm 10,32$	$62,43 \pm 9,43$	0,006
Індекс маси тіла, кг/м ²	$25,36 \pm 2,92$	$23,64 \pm 3,45$	$24,67 \pm 3,22$	0,09
Менархе, роки	$13,61 \pm 1,23$	$14,90 \pm 2,08$	$14,00 \pm 1,62$	0,03
Вік менопаузи, роки	$48,25 \pm 6,63$	$48,00 \pm 3,06$	$48,18 \pm 5,76$	0,91

Таблиця 2. Показники знежиреної маси в жінок за кватильним розподілом залежно від рівня соматотропного гормону (Q1-Q4), $Me (Q_{25}; Q_{75})$.

Показник	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Знежирена маса всього тіла, г	35519,77 (34130,38; 38998,21)	37593,54 (35687,13; 40668,04)	38376,24 (35635,45; 40679,16)	39221,76 (37741,25; 42081,91)	0,11
Знежирена маса верхніх кінцівок, г	3546,75 (3179,97; 3834,20)	3612,98 (3340,64; 4096,62)	3898,36 (3604,08; 4164,28)	4027,06 (3887,41; 4496,88)	0,01
Знежирена маса нижніх кінцівок, г	11178,94 (10596,29; 12486,37)	11843,68 (10968,33; 12544,44)	11419,37 (10521,04; 12782,21)	12635,62 (11697,98; 14854,11)	0,05
Апендикулярна знежирена маса, кг	14,43 (13,97; 16,21)	15,51 (14,06; 16,57)	15,19 (14,25; 17,03)	16,84 (15,65; 18,65)	0,03
Індекс апендикулярної знежиреної маси, кг/м ²	6,05 (5,60; 6,57)	6,21 (5,74; 6,56)	6,26 (6,11; 6,51)	6,50 (5,92; 6,57)	0,56

Примітки: Q_1 (n = 11): $СТГ < 1,12$ нг/мл, Q_2 (n = 10): $СТГ = 1,13-1,98$ нг/мл, Q_3 (n = 11): $СТГ = 1,99-2,60$ нг/мл, Q_4 (n = 10): $СТГ > 2,61$ нг/мл.

Таблиця 3. Коефіцієнт кореляції між показником динамометрії та рівнем соматотропного гормону в жінок літнього та старечого віку.

Показник	Соматотропний гормон, нг/мл
Сила м'язів правої кисті жінок віком 60-74, кг	0,19
Сила м'язів лівої кисті жінок віком 60-74, кг	0,04
Сила м'язів правої кисті жінок віком 75-89, кг	0,35
Сила м'язів лівої кисті жінок віком 75-89, кг	0,28
Сила м'язів правої кисті жінок віком 60-89, кг	0,32
Сила м'язів лівої кисті жінок віком 60-89, кг	0,17

У жінок із найнижчим рівнем соматотропного гормону спостерігались найнижчі показники знежиреної маси верхніх, нижніх кінцівок, апендикулярної знежиреної маси (табл. 2).

Встановлено слабкий вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем соматотропного гормону та показником знежиреної маси верхніх кінцівок, апендикулярної знежиреної маси в осіб літнього, старечого віку та в усій групі обстежуваних жінок (рис. 2).

Виявлено слабкий кореляційний зв'язок між рівнем соматотропного гормону та показником динамометрії правої кисті в жінок старечого віку та в усій обстежуваній групі (табл. 3).

Між показником швидкості ходи та показниками соматотропного гормону вірогідного кореляційного зв'язку в усій групі обстежених жінок не виявлено.

Таким чином, у даному дослідженні встановлено вірогідний зв'язок між рівнем соматотропного гормону та показниками стану скелетних м'язів у жінок літнього та старечого віку.

Висновки

Враховуючи значне медико-соціальне значення саркопенії, на сьогоднішній день науковцями світу активно вивчаються патогенетичні механізми розвитку стану, серед яких вагому частку відводять змінам гормонального статусу з віком. Особлива увага приділяється вивченню впливу соматотропного гормону на стан скелетної м'язової тканини в осіб старших вікових груп. За даними літератури механізми зазначеного впливу достеменно не визначені та продовжують вивчатися. За результатами дослідження, проведеного на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», в жінок літнього та старечого віку встановлено вірогідний зв'язок між рівнем соматотропного гормону та показниками стану скелетних м'язів. У жінок з низьким рівнем соматотропного гормону спостерігалися вірогідно нижчі показники знежиреної маси верхніх і нижніх кінцівок, апендикулярної знежиреної маси.

Література

1. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). У 3-х томах. – К., 2009. – С.664.
2. Bea J.W., Zhao O., Cauley J.A. et al. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: Six-year results from the Women's Health Initiative Hormone Trials // *Menopause*. – 2011. – 18 (1). – P. 44-52.
3. Budul S.L., Rossi A.P., Zamboni M. The pathogenic bases of sarcopenia. Mini-review. // *The clinical cases in mineral and bone metabolism*. – 2015. – 12 (1). – P. 22-26.
4. Burton L.A., Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia // *Clinical interventions in aging*. – 2010. – Vol. 5. – P. 217-228.
5. Christiansen J.J., Andersen N.H., Sørensen K.E. et al. Dehydroepiandrosterone substitution in female adrenal failure: no impact on endothelial function and cardiovascular parameters despite normalization of androgen status // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2007. – 66 (3). – P. 426-433.
6. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis // *Age and ageing*. – 2010. – 39. – P. 412-423.
7. Ho K.Y., Evans W.S., Blizzard R.M. et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1987. – Vol. 64. – P. 51-58.
8. Horstman A.M., Dillon E.L., Urban R.J., eld-Moore M. Sh. The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity // *Journals of Gerontology: Biological Sciences Cite journal*. – 2012. – 67 (11). – P. 1140-1152.
9. Hwang A.C., Liu L.K., Lee W.J. et al. Association of androgen with skeletal muscle mass and muscle function among men and women aged 50 years and older in Taiwan: results from the I-Lan longitudinal aging study // *Rejuvenation Res*. – 2013. – 16 (6). – P. 453-459.
10. Messier V., Rabasa-Lhoret R., Barbat-Artigas S. et al. Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones // *Maturitas*. – 2011. – 68. – P. 331-336.
11. Perrini S., Laviola L., Carreira M.C. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis // *Journal of Endocrinology*. – 2010. – 205. – P. 201-210.
12. Sakuma K., Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. Review article. // *International journal of endocrinology*. – 2012. – Article ID 127362, 10 pages, doi: 10.1155/2012/127362.
13. Smith G.I., Yoshino J., Reeds D.N. et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – 99 (1). – P. 256-265.
14. Velloso C.P. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I // *Br J Pharmacol*. – 2008. – 154 (3). – P. 557-568.

15. Yuki A., Ando F., Otsuka R., Shimokata H. Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women // *Geriatr Gerontol Int.* –2015. – 15 (3). – P. 326-333.

16. Yuki A., Otsuka R., Kozakai R. et al. Relationship between Low free testosterone levels and loss of muscle mass // 2013. – *Scientific Reports* 3, Article number: 1818 doi:10.1038/srep01818.

Отримано 02.11.2016 ■

Поворознюк В. В., Дзерович Н. І.

*ГУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ, Україна
Український науково-медичний центр проблем остеопороза, Київ, Україна*

Влияние соматотропного гормона на состояние скелетной мышечной ткани у лиц старших возрастных групп

Резюме. В статье представлены механизмы развития саркопении у людей пожилого возраста. Освещены данные литературы о влиянии соматотропного гормона на скелетную мышечную ткань и результаты исследования, проведенного на базе ГУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарева НАМН України». Целью исследования было изучить связь между показателями скелетной мышечной ткани и уровнем соматотропного гормона у женщин пожилого и старческого возраста. Состояние обезжиренной (скелетной мышечной ткани) массы оценивали с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (Prodigy, GEHC Lunar, Madison, WI, USA). Определение уровня соматотропного

гормона в сыворотке крови проведено с помощью иммунохемилюминисцентного метода с использованием оборудования Immulite 2000 производства компании Siemens DPC (США). В результате исследования установлено достоверную отрицательную корреляционную связь между уровнем соматотропного гормона и возрастом. У женщин с низким уровнем соматотропного гормона наблюдались достоверно более низкие показатели обезжиренной массы верхних и нижних конечностей, аппендикулярной обезжиренной массы.

Ключевые слова: скелетная мышечная ткань; соматотропный гормон; саркопения; женщины; возраст

V. V. Povoroznyuk, N. I. Dzerovych

*Chebotarev D. F. Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine.
Ukrainian Scientific Medical Centre of Osteoporosis, Kyiv, Ukraine*

The effect of growth hormone on skeletal muscle in elderly people

Abstract. The article presents sarcopenia mechanisms in the elderly based on existing literature data on the effect of growth hormone on skeletal muscle and results of the research carried out in SI «D. F. Chebotarev Institute of gerontology, NAMS of Ukraine». The aim of the study was to examine association between skeletal muscle parameters and growth hormone level in elderly women. Lean (skeletal muscle) mass was assessed by dual X-ray absorptiometry (Prodigy, GEHC Lunar, Madison, WI, USA). Growth

hormone serum level was determined by immunohemiluminescent method (Immulite 2000 by Siemens DPC (USA)). The study results show a significant negative correlation between the level of growth hormone and age. Women with low level of growth hormone had significantly lower lean mass parameters of upper and lower extremities, as well as appendicular lean mass.

Key words: skeletal muscle; growth hormone; sarcopenia; women; age