УДК 616.12+616.008.9-053.2/.6:615.015

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГРЕЛИНА У ДЕТЕЙ

О.К. Алёшина

Кафедра пропедевтики педиатрии (зав. кафедрой – проф. Т.В. Кобец), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

CARDIOMETABOLICAL GHRELIN EFECTS IN CHILDREN

O.K. Alyoshina

SUMMARY

In this review, the data of numerous scientific works dedicated tothe ghrelin influence on the condition of the cardiovascular system have been analyzed. The results of the author's research do not confirm a direct link between the hypoghrelinaemialevel and the arterial pressure indicesin children with primary arterial hypertension.

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ГРЕЛІНУ У ДІТЕЙ

О.К. Альошина

РЕЗЮМЕ

В огляді літератури проаналізовано матеріал багаточисленних наукових робіт, що пролили світ на вплив греліну на стан сердцево-судинної системи. Приведено данні особистого дослідження, які не підтвердили наявність прямого зв'язку між рівнем гіпогрелинемії та показниками артеріального тиску у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Ключевые слова: **первичная артериальная гипертензия, грелин, дети.**

На сегодняшний день одним из недавно открытых гормонов является грелин, метаболические и сердечно-сосудистые эффекты которого широко дискуссируются в современной научной литературе [3; 4; 9; 25; 26].

Грелин – гормонально-активный пептид, или «гормон голода», состоящий из 28 аминокислот с уникальной пост-трансляционной модификацией остатка серина в третьем положении. Он является лигандом рецептора гормона роста (GHS-R1a). Именно ацилированная форма грелина имеет важное значение в регулировании питания и секреции инсулина. В основном, грелин у человека секретируется эндокринными клетками слизистой оболочки желудка (на 60-70%) и клетками островков Лангерганса, гипофиза, гипоталамуса, и,в меньших количествах,клетками поджелудочной железы [19; 21]. Он также определяется в тонком и толстом кишечнике, плаценте, почках, семенниках, яичниках и в лимфоидной ткани [13]. Грелиновые рецепторы (СГС-R) являются типичными G-белками и присутствуют в двух формах: СГС-R1a и СГС-R1b. Грелин связывается только с 1а типом рецепторов [22]. СГС-R1a рецепторы в основном сосредоточены в гипоталамо-гипофизарной системе, а также присутствуют в других отделах центральной нервной системы, в гладкомышечных клетках сосудов и миокарде правого предсердия и левого желудочка. Причём, аорта и лёгочная артерия содержат больше грелиновых рецепторов, чем подкожные вены или коронарная артерия. Интересно, что плотность этих рецепторов подвержена изменениям при сосудистых заболеваниях, сопровождающихся утолщением интимы.

Наличие грелиновых рецепторов в миокарде и сосудистой стенке предполагает существование регуляторного влияния грелина на ССС. По экспериментальным данным, грелин улучшает сократимость миокарда при патологических состояниях, уменьшает размер инфаркта и нивелирует ослабление сократительной функции левого желудочка на фоне реперфузионной ишемии [11]. Внутривенные или подкожные инъекции грелина увеличивают сердечный выброс, улучшают сократимость миокарда и вызывают значительное снижение среднего артериального давления без изменения сердечного ритма у здоровых людей.

Грелин улучшает функции и снижает ремоделирование левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, грелин снижает системное сосудистое сопротивление и увеличивает сердечный выброс и сердечный индекс у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [24]. Замечено, что лечение грелином в течение трёх недель увеличивает массу тела, мышечную массу и силу сокращения сердечной мышцы [20]. Эти результаты дают основание предположить, что грелин может нивелировать атрофию мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Он

также, по-видимому, может эффективно применяться при лечении тяжёлых катаболических состояний, характеризующихся потерей веса и мышечной массы и устойчивых к длительному лечению пищевыми добавками.

Предполагается, что грелин может также влиять на показатели кровяного давления. Однако, мнения по поводу грелинемии в генезе АГ противоречивы [7; 8; 10; 18; 23; 27]. Учёные испанской, немецкой и японской школы приводят доказательную базу о его влиятельной роли в развитии АГ [8; 10; 18; 23; 27]. Согласно их данным, была выявлена отрицательная корреляция между уровнем плазменного грелина и кровяным давлением, что может свидетельствовать о том, что грелин подавляет симпатическую активность и снижает артериальное давление, влияя на центральную нервную систему [14]. Также было установлено, что грелин значительно уменьшает уровень плазменного норадреналина [17]. Было доказано снижение периферического сопротивления на фоне внутривенного введения грелина в супрафизиологической дозе [12].

Существует предположение, что грелин нормализует эндотелиальную дисфункцию у больных с метаболическим синдромом путём увеличения биодоступности оксида азота (NO). Молекулярный механизм действия грелина на сосуды заключается в стимуляции выработки NO с использованием сигнального пути, опосредуемого CGC-R1a, PI-3 киназы, AKT и eNOS [15]. Тесауро М. и соавт. изучили влияние грелина на баланс между NO и эндотелином-1, сосудосуживающим пептидом, вырабатываемым сосудистыми эндотелиальными клетками у лиц с ожирением и метаболическим синдромом. В отсутствие грелина, сосудорасширяющий ответ на введение антагониста рецептора эндотелина-BQ-123 был выше у больных с метаболическим синдромом по сравнению с контролем, тогда как введение ингибитора NO-синтазы вызывало менее выраженную вазоконстрикцию у пациентов по сравнению со здоровыми людьми. При этом его влияние может затрагивать как центральные, так и периферические сосуды [16]. Есть данные, что грелин обладает кардиопротекторным действием, которое заключается в подавлении клеточного апоптоза в сердечно-сосудистой системе [6, 12].

Однако вышеприведённые результаты были получены у взрослых пациентов с артериальной гипертензией либо ожирением. Вместе с тем, польские ученые A. Skoczylas, M. Adamczak исследовали уровни грелина у гипертензивных и нормотензивных подростков с ожирением и не доказали значительную связь грелинемии с повышением АД [7]. В детском возрасте вопрос влияния грелина на сердечно-сосудистую систему, а в частности на АД, исследован недостаточно. Поэтому изучение уровня грелина у детей с первичной артериальной гипертензией (ПАГ) продолжает представлять научный интерес.

Целью нашей работы явилось изучение уровня грелина у детей с ПАГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 164 ребёнка (101 мальчик и 63 девочки) в возрасте 12-17 лет с ПАГ, находящихся на обследовании и лечении в кардиоревматологическом отделении КРУ «ДКБ» г. Симферополя, (55 мальчиков и 27 девочек) и в условиях евпаторийского курорта на базе санатория «Юбилейный» (46 мальчиков и 36 девочек) с 2009 по 2012 гг. В зависимости от формы АГ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили дети со стабильной АГ (САГ) – 51 человек (39 мальчиков, 12 девочек); во 2 группу вошли дети с лабильной АГ (ЛАГ) – 113 человек (62 мальчика, 51 девочка). Критерием отбора детей в группу с ЛАГ был гипертонический индекс нагрузки временем в диапазоне 25%-60% при уровне среднесуточного систолического артериального давления (САДср.сут.) и среднесуточного диастолического артериального давления (ДАДср.сут.) ниже 95 процентеля и нестойким повышением САД, особенно в дневное время для данного роста и возраста по величинам суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Критерием отбора детей в группу с САГ был гипертонический индекс нагрузки временем более 60%, а также уровень среднесуточного и среднедневного систолического артериального давления (САДср.сут.,САДср.дн.) выше 95 перцентеля для данного роста и возраста по данным СМАД.

Также была сформирована ещёодна группа лечения – 42 ребёнка с ПАГ, которые на стационарном этапе реабилитации получили базисную немедикаментозную терапию (БНМТ), направленную на снижение и стабилизацию АД. Комплекс БНМТ включал - диету с учётом принципов DASH (DietApproachStopHypertension) [5], адекватный двигательный режим, санацию очагов хронической инфекции, ЛФК по 2-му периоду, массаж воротниковой зоны, электросонтерапию в индивидуально подобранном частотном режиме. Группа контроля (КГ) была представлена 30 здоровыми детьми с нормотензией и нормальным ИМТ, сопоставимые по возрасту и полу основной группе. Уровень грелина исследовался иммуноферментным методом с помощью набора DRG Ghrelin (Human) ELISA (EIA-3706) для количественного определения грелина в сыворотке и плазме крови. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft EXCEL-2010 и STATISTCA 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования было установлено достоверное снижение уровня грелина у больных с ПАГ в сравнении с группой здоровых. Следует отметить, что гипогрелинемиюимели 138 (84,1%) пациентов, среди которых были подростки как со стабильной, так и с лабильной формами заболевания.

В результате анализа данных СМАД в зависимости от формы заболевания было установлено, что практически все показатели по давлению у детей с ПАГ, за исключением среднесуточного ДАД, в основном за счёт средненочного ДАД, в группе детей с ЛАГ были выше, чем у детей группы контроля.

При сравнении результатов СМАД в обеих группах обнаружено, что все показатели по давлению у детей с САГ были достоверно выше, чем у детей с ЛАГ, за исключением среднедневного ДАД, где имелась только тенденция к более высокому давлению, по сравнению с аналогичным показателем группы детей с ЛАГ. По данным литературы наличие у больного повышения среднесуточных и ночных значений САД ассоциируется с нарушением диастолической функции миокарда, и в дальнейшем при недостаточном снижении САД ночью способствует увеличению массы миокарда и развитию гипертрофии левого желудочка. Кроме того, повышенное пульсовое артериальное давление рассматривается как независимый фактор риска неблагоприятного долгосрочного прогноза в отношении смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно от ИБС [1; 2].

Таким образом, в проведённом исследовании была обнаружена гипогрелинемия у детей с ПАГ, более выраженная при САГ ($p<0,001$). Однако корреляционной связи между уровнем грелина и исследованными показателями АД не было найдено (r = от 0,09 до 0,02). Поэтому, чтобы уточнить, влияет ли уровень грелина на показатели АД, значения исследуемых параметров также были проанализированы в динамике.

Несмотря на положительную динамику показателей СМАД, уровни грелина остались прежними у пациентов с ПАГ, что, по нашему мнению, с одной стороны не свидетельствует в пользу прямого влияния грелинемии на развитие артериальной гипертензии, а с другой не отрицает участия этого гормона в кардиометаболических процессах.

ВЫВОДЫ

1. Современные литературные данные свидетельствуют о существенном участии грелина в кардиометаболических процессах.

2. У детей с первичной артериальной гипертензией установлена выраженная гипогрелинемия, которая по результатам нашего исследования напрямую не влияет на суточные показатели артериального давления.

3. Базисная немедикаментозная терапия приводит к улучшению общего состояния и стабилизации АД, но не позволяет улучшить уровни грелина у детей с первичной артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase / B. Kola et al. // Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280. – N 26. – P. 25196–25201.

2. Cilazapril increases plasma ghrelin concentration in obese patients with arterial hypertension / A. Skoczylas [et al.] // Polish J. Endocrinology. – 2010. – Vol. 61, № 1. – P. 21–27.

3. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiomethabolic risk factors in a community-based sample / E. Ingelsson [et al.] // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2008. – № 93. – P. 3149–3157.

4. Dimaraki E.V., Jaffe C.A. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism / E.V. Dimaraki, C.A. Jaffe // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2006. – Vol. 7. – N 4. – P. 237–249.

5. Fagerberg B. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study / B. Fagerberg, L. M. Hulten, J. Hulthe // Metabolism. – 2003. – № 52. – P. 1460–1463.

6. Frascarelli S. Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart / S. Frascarelli, S. Ghelardoni, S. Ronca-Testoni, R. Zucchi // Basic Research in Cardiology. – 2003. – Vol. 98. – N 6. – P. 401–405.

7. Garcна E.A., Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health / E.A. Garcна, M. Korbonits // Current Opinion in Pharmacology. – 2006. – Vol.6 – N 2. – P. 142–147.

8. Ghelardoni S. Ghrelin tissue distribution: comparison between gene and protein expression / S. Ghelardoni, V. Carnicelli, S. Frascarelli, S. Ronca-Testoni, R. Zucchi // Journal of Endocrinological Investigation. – 2006. – Vol. 29(2). – P. 115–121.

9. Ghrelin as a potential blood pressure reducing factor in obese women during weight loss treatment / K. Mizia-Stec et al. // EndokrynologiaPolska. – 2008. – Vol. 59. – N 3. – P. 207–211.

10.Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome / M. Tesauro et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – N 19. – P. 2986–2992.

11.Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome / M. Tesauro et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – N 5. – P.995–1000.

12.Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction / T. Soeki et al. // American Journal of Physiology. - 2008. – Vol. 294. – N 1. – P. H426–H432.

13.Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers / N. Nagaya [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1483–1487.

14.Holst B. Ghrelin receptor mutations – too little height and too much hunger / Holst B., Shwarts T.W. // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 637-664.

15.Kissebah A. H. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome / A.H. Kissebah, G.E. Sonnenberg, J. Myklebust et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United

States of America. – 2000. – Vol. 97. – N 26. – P. 14478–14483.

16.Kojima M. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor / M. Kojima, H. Hosoda, H. Matsuo, K. Kangawa // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 2001. – Vol. 12(3). – P. 118–122.

17.Leite-Moreira A.F. Cardiac, skeletal, and smooth muscle regulation by ghrelin / A.F. Leite-Moreira, A. Rocha-Sousa, T. Henriques-Coelho // Vitamins and Hormones. – 2007. – N 77. – P. 207–238.

18.Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes / S. M. Рцукkц [et al.] // Diabetes. – 2003. – № 52. – P. 2546–2553.

19.Nagaya N. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure / N. Nagaya, J. Moriya, Y. Yasumura et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – N 24. – P. 3674–3679.

20.Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome / R. Barazzoni et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. - N92. – P. 3935–3940.

21.The anti-ghrelin spiegelmer NOX-B11-3 blocks ghrelin- but not fasting-induced neuronal activation in the hypothalamic arcuate nucleus / C. Becskei et al. // Journal of Neuroendocrinology. - 2008/. – Vol. 20. – N 1. – P. 85–92.

22.Tritos N. A. The Physyology and Potential Clinical Applications of Ghrelin, a Novel Peptide Hormone / N. A. Tritos, E. G. Kokkotou // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81, № 5. – P. 653–660.

23.Взаимосвязь диастолической функции левого желудочка с суточным профилем артериального давления у пожилых пациентов, проживающих на Севере / Т. Г. Нужная [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 6, № 6. – С. 242–244.

24.Кобалава Ж. Д. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков. – М., 2004. – 244 с.

25.Майданник В.Г. Первиннаартеріальнагіпертензія у дітей та підлітків / В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко. – К.: ВБ «Аванпост-Прим», 2007. – 389с.

26.Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина / Е.В. Кириенкова и др. // Ожирение и метаболизм. – 2012. - № 1. – С. 3-8.

27.Школьник В. В. Изменение уровней циркулирующего грелина у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / В. В. Школьник // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 142–146.