

УДК 616-053.2-007.213:577.161.2

**О.В. Большова<sup>1</sup>, М.О. Ризничук<sup>2</sup>, Д.А. Кваченюк<sup>1</sup>**

## **Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою росту**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):50-57; doi 10.15574/SP.2019.103.50

For citation: Bolshova OV, Riznychuk MO, Kvachenuk DA. (2019). Vitamin D metabolism in children with stunted growth.

Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 50-57. doi 10.15574/SP.2019.103.50

Ріст людини — це складний механізм, який залежить від генетичних, екологічних, харчових і гормональних чинників. Основним гормоном, залученим у ріст на кожній стадії розвитку, є гормон росту (ГР) і його медіатор — інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1). Вітамін D бере участь у процесах росту і мінералізації кісток за допомогою регуляції метаболізму кальцію і фосфору. У статті розглянуто та проаналізовано клінічні дослідження, у яких показаний зв'язок між вітаміном D і віссю ГР/ІФР-1 у педіатричній популяції. Виявлено наявність дефіциту вітаміну D у пацієнтів з дефіцитом ГР та зв'язок між сироватковими метаболітами вітаміну D та ІФР-1. На підставі аналізу літератури зроблено припущення, що в осіб, які страждають на соматотропну недостатність, у більшості випадків є гіповітаміноз D, що потрібно враховувати при лікуванні рекомбінантним гормоном росту. Рівні ГР та ІФР-1 швидше стабілізуються при додатковому лікуванні вітаміном D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вітамін D, ріст, гормон росту, інсуліноподібний фактор росту 1, соматотропна недостатність.

### **Vitamin D metabolism in children with stunted growth**

*O.V.Bolshova<sup>1</sup>, M.O. Riznychuk<sup>2</sup>, D.A. Kvachenuk<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Human growth is a complex interaction depending on genetic, environmental, nutritional and hormonal factors. The main hormone involved in growth at each developmental stage is growth hormone (GH) and its mediator, somatomedin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Vitamin D is involved in the processes of bone growth and mineralization by regulating the metabolism of calcium and phosphorus. The article reviewed and analyzed clinical studies that show the relationship between vitamin D and the axis of GH/IGF-1 in the pediatric population. Vitamin D deficiency has been assessed in patients with GH deficiency, and a relationship between serum metabolites of vitamin D and IGF-1 has been identified. Based on the analysis of the literature, it can be assumed that in subjects suffering from somatotrophic insufficiency, in most cases, vitamin D deficiency, which must be taken into account in therapy with recombinant growth hormone. Levels of GH and IGF-1 are more likely to be stabilized by additional treatment with vitamin D.

Автори заявляють об отсутствии конфликта интересов.

**Key words:** vitamin D, growth, growth hormone, insulin-like growth factor 1, growth hormone deficiency.

### **Метаболізм вітаміна D у дітей с задержкой роста**

*Е.В. Большова<sup>1</sup>, М.А. Ризничук<sup>2</sup>, Д.А. Кваченюк<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренко НАМН України», г. Киев

<sup>2</sup>ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці

Рост человека — это сложный механизм, который зависит от генетических, экологических, пищевых и гормональных факторов. Основным гормоном, вовлеченным в рост на каждой стадии развития, является гормон роста (ГР) и его медиатор — инсулиноподобный фактор роста 1 (ІФР-1). Вітамін D участвует в процессах роста и минерализации костей с помощью регуляции метаболизма кальция и фосфора. В статье рассмотрены и проанализированы клинические исследования, в которых показана связь между витамином D и осью ГР/ІФР-1 в педиатрической популяции. Вывявлено наличие дефицита витамина D у пациентов с дефицитом ГР и связь между сывороточными метаболитами витамина D и ІФР-1. На основании анализа литературы сделано предположение, что у лиц с соматотропной недостаточностью в большинстве случаев присутствует гиповитаминоз D, что нужно учитывать при лечении рекомбинантным ГР. Уровни ГР и ІФР-1 быстрее стабилизируются при дополнительном лечении витамином D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

**Ключевые слова:** витамин D, рост, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, соматотропная недостаточность.

#### **Метаболізм вітаміну D в організмі людини**

Більша частина (80%) вітаміну D (віт.D) синтезується у шкірі під дією ультрафіолетового спектра сонячного випромінювання і близько 20% віт.D надходить в організм із продуктами харчування. У шкірі із 7-дегідрохолестерину утворюється вітамін D<sub>3</sub>, який піддається двом ферментативним реакціям гідроксилювання [1].

Перша стадія гідроксилювання відбувається за участю ферменту 25-гідроксилази мітохондрій (CYP27A1) і мікосом (CYP2R1) та перетворення віт.D у його прогормональну

форму — 25(OH)D (синонім: кальцидіол (25-гідроксивітамін D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>) та ергокальцидол (синонім: 25-гідроксивітамін D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>2</sub>).

Кальцидіол та ергокальцидол — це основні форми віт.D, які потрапляють у кровотік та циркулюють там у вигляді комплексу з віт.D-зв'язуючим білком (DBP) / альбуміном, з кров'ю ці сполуки надходять у нирки. У клітинах проксимальних відділів каналців нирок відбувається другий етап гідроксилювання, який каталізується мітохондріальним ферментом сімейства цитохрому P450 —

1- $\alpha$ -гідроксилазою (CYP27B1) з утворенням активних форм віт. D — 1,25(OH)<sub>2</sub>D (синонім: кальцій D<sub>3</sub>) та ергокальцитріолу (1,25-дигідровітамін D<sub>2</sub>) [17].

Утворення активних форм віт. D безпосередньо залежить від рівня віт. D-зв'язуючого білка/альбуміну, які здійснюють транспорт прогормональних форм віт. D до нирок. Концентрації ж, відповідно, віт. D-зв'язуючого білка та альбуміну прямо залежать від функції печінки, де вони синтезуються, надходження амінокислот із кишечника та функції нирок. Тобто при хворобах печінки, ентеропатіях або нефротичному синдромі, які призводять до зниження синтезу білка або сприяють його виведенню, може траплятися також і дефіцит активних форм віт. D при нормальному рівні віт. D [19].

Гідроксилювання віт. D у нирках жорстко контролюється. Активність 1- $\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1) і, як наслідок, інтенсивність утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D обернено залежать від концентрацій у сироватці крові кальцію та фосфору і регулюються низкою чинників.

Так, рівень експресії CYP27B1 та синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D знаходиться під контролем паратиреоїдного гормону (ПТГ) та інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). Крім того, за типом зворотного зв'язку 1,25(OH)<sub>2</sub>D регулює свою власну продукцію, а також секрецію ПТГ в прищитоподібних залозах [19].

Наразі все більша увага приділяється вивченню механізмів взаємодії компонентів системи віт. D-FGF23-Klotho при регуляції обміну фосфору в організмі, а не тільки у кістковому метаболізмі. Це легко пояснити тим, що фосфати беруть участь у багатьох фізіологічних процесах, таких як клітинна сигналізація, енергетичний обмін, синтез нуклеїнових кислот та підтримання кислотно-лужної рівноваги, а найважливіше, вони відіграють важливу роль у формуванні кісток. Фактор росту у фібробластів (FGF23) здійснює контроль ниркової екскреції фосфатів шляхом регулювання активності ниркових натрій-залежних котранспортерів фосфатів NaPi2a та NaPi2c.

Klotho — білок, який експресується переважно у дистальних каналцях нирок і є обов'язковим кофактором для стимуляції рецепторів FGF23. Встановлено, що віт. D має здатність підсилювати синтез остеоцитами та остеобластами фактора росту фібробластів (FGF23), а також утворення в ниркових

каналцях білка Klotho. За наявності Klotho, як корецептора, FGF23 пригнічує синтез NAPI-2a та NAPI-2c. Це призводить до підвищення екскреції фосфатів нирками та зниження їх концентрації у сироватці. Крім того, кальцитріол сприяє збільшенню кишкової абсорбції фосфатів, наслідком чого є підвищення їх рівня у сироватці крові [21].

За типом зворотного зв'язку FGF23, пригнічуючи експресію CYP27B1 та збільшуючи експресію CYP24A1, відповідно знижує інтенсивність синтезу 1,25(OH)<sub>2</sub>D та збільшує катаболізм віт. D. Таким чином, FGF23 — це фактор, який протидіє підвищенню активності віт. D.

У зв'язку з цим, надлишок надходження і/або утворення віт. D індукує синтез FGF23, який, у свою чергу, знижує рівень 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Крім основного механізму утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D у каналцях нирок виявлені й інші джерела його синтезу. Екстраренальне утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D можливе в кератиноцитах, макрофагах, клітинах прищитоподібної залози, епітелію слизової кишечника, кісткової тканини, які містять фермент 1-альфа-гідроксилазу (CYP27B1) [19].

З вищевказаних клітин особливу увагу привертають остеобласти, для яких доведена здатність до автономного виробництва 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Для цього вони володіють усіма необхідними властивостями, маючи крім ферменту 1- $\alpha$ -гідроксилази також мегалін і кубілін, які виконують роль рецепторів для віт. D-зв'язуючого білка [25]. Слід зазначити, що продукція 1,25(OH)<sub>2</sub>D остеобластами, на відміну від клітин ниркових каналців, в основному регулюється цитокінами, такими, як фактор некрозу пухлини  $\beta$ , інтерферон  $\gamma$  й інтерлейкін 1 $\beta$  [33].

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> також контролює власну концентрацію у сироватці крові. При підвищенні рівня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> відбувається пригнічення активності 1 $\alpha$ -гідроксилази і підвищення активності 24-гідроксилази, яка призводить до утворення з 25(OH)D метаболіту 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, що не володіє біологічною активністю. Синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> залежить від рівня ПТГ, кальцію і фосфору крові, фактора росту фібробластів 23 (FGF-23) [8]. Підвищення рівня ПТГ і гіпофосфатемія стимулюють синтез ферменту 1 $\alpha$ -гідроксилази і, відповідно, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, FGF-23 (виробляється остеоцитами і остеобластами), пригнічує синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, зменшує експресію ниркових натрій-фосфорних транспортерів і стимулює

перехід у неактивну форму  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Виводиться з організму віт. D через жовч і, частково, через нирки.

Для кількісної оцінки віт. D у крові рекомендується визначати вміст його метаболіту  $25(\text{OH})\text{D}$ , оскільки його напіврозпад становить 2–3 тижні, напіврозпад  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  становить приблизно 4 години. Крім того, концентрація  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у крові у 1000 разів менше порівняно з  $25(\text{OH})\text{D}$ , вона не відображає запаси віт. D в організмі і не підходить для моніторингу рівня віт. D. Кількісна оцінка  $25(\text{OH})\text{D}$  у крові відображає наявність двох основних форм: кальцидіолу —  $\text{D}_3$  та ергокальциферолу —  $\text{D}_2$ . Визначення  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  має значення в діагностиці спадкової або набутої патології метаболізму  $25(\text{OH})\text{D}$  і фосфатів, онкогенної остеомалачії, віт. D-резистентного рахіту, гранулематозних захворювань (саркоїдоз), деяких форм лімфом [12].

#### **Біологічні ефекти віт. D**

Ефекти віт. D багатогранні. Регулюючи експресію приблизно 3% геному, віт. D впливає на функції більшості типів клітин. Це зумовлено тим, що рецептори до віт. D (VDR) виявлено у понад 40 тканинах організму людини [42]. Лише деякі клітини, такі як еритроцити, клітини гладеньких м'язів матки, клітини Пуркінє головного мозку, не мають VDR [6]. Цим і зумовлена множинність точок докладання кальцитріолу. За рахунок рецепторного впливу віт. D впливає на біологічні реакції організму через транскрипцію генів (геномний механізм) і швидкі реакції позагеномного генезу.

При взаємодії  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  із рецептором останній змінює свою конфігурацію, проходить через цитоплазматичну мембрану, вибірково зв'язується з регуляторними ділянками відповідних генів, результатом чого є їх експресія з подальшим синтезом специфічних білків (Ca-зв'язуючий білок, остеокальцин, спермін-зв'язуючий білок, орнітинкарбоксилаза, лужна фосфатаза та ін.) [24].

Віт. D є основним регулятором кальцій-фосфорного метаболізму, підтримуючи нормальний рівень цих елементів для адекватного остеогенезу. Кальцитріол підсилює абсорбцію кальцію в тонкій кишці, в нирках стимулює реабсорбцію кальцію і фосфору за рахунок взаємодії зі специфічними VDR, що в сукупності призводить до підвищення вмісту кальцію і фосфору в сироватці до рівня, що забезпечує адекватну мінералізацію остеоїду.

При взаємодії з рецепторами на остеобластах стимулює експресію ліганда рецептора активатора фактора транскрипції каппа-бета (кВ), який, у свою чергу, призводить до взаємодії з рецептором активатора ядерного фактора кВ і перетворення незрілих моноцитів у зрілі остеокласти. При гіпокальціємії віт. D впливає на кістку подібно паратгормону, тобто підсилює резорбцію кісткової тканини та одночасно підвищує всмоктування кальцію з кишечника. При дефіциті віт. D у кишечнику абсорбується лише 10–15% кальцію і 60% фосфору, що надійшов з їжею [21].

Крім цього, отримані докази наявності у віт. D анаболічного ефекту: він стимулює експресію трансформуючого фактора росту  $\beta$  й інсуліноподібного фактора росту 2 (ІФР-2), а також підвищує щільність рецепторів до соматомедину С, що зумовлює проліферацію остеобластів та їх диференціювання. Одночасно відбувається прискорення синтезу колагену I типу та білків кісткового матриксу (остеокальцину і остеопонтину), які необхідні для повноцінної мінералізації скелету та метаболізму кісткової тканини. Поряд з цим синтез мінорного активного метаболіту віт. D —  $24,25$ -дигідрокси-кальциферолу — має велике значення для прискорення формування кісткових мозолів при переломах та підвищує щільність кісток. Також кальцитріол — один із ключових ендокринних чинників регуляції утворення ПТГ, який має прямий супресивний вплив на синтез і вивільнення останнього, а також пригнічує його ефекти на кістку. Є дані, що віт. D підвищує рівень матричної РНК кальцитоніну і знижує утворення попередника ПТГ. При значеннях  $25(\text{OH})\text{D}$  менше 30 нг/мл достовірно знижується абсорбція кальцію в кишечнику, що супроводжується підвищенням секреції ПТГ. При цьому ПТГ збільшує каналцеву реабсорбцію кальцію і підвищує утворення в нирках кальцитріолу із кальцидіолу, а також стимулює остеобласти, які активують трансформацію преостеокластів в остеокласти, що, в свою чергу, призводить до остеопенії та підвищення ризику переломів. Таким чином, під дією кальцитріолу в кістковій тканині відбуваються два взаємопов'язані процеси. Остеокласти здійснюють резорбцію кістки, забезпечуючи підвищення сироваткового рівня кальцію і фосфору з подальшим утворенням гідроксиапатиту. Водночас при активації остеобластів кальцитріол підсилює синтез остеокальцину, остеопонтину, колагену,

необхідних для мінералізації і формування кістки [4].

VDR виявлені в м'язових поперечно-смугастих і гладких волокнах. Дія гормону, опосередкована даними рецепторами, спрямована на регуляцію процесів росту і диференціювання клітин у м'язових волокнах, а також метаболізму кальцію в м'язовій тканині, контролюючи тим самим акт скорочення і розслаблення м'язів [2].

Доведено, що значення віт. D для організму людини полягає не тільки в його впливі на процеси формування кісткової системи, але й у багатьох позакісткових ефектах холекальциферолу.

Крім геномної, кальцитріол володіє і негеномною дією на мембранні рецептори, які опосередковуються синтезом вторинних месенджерів (цАМФ, інозитолтрифосфат, арахідонова кислота). Рецептори до кальцитріолу виявлені в більшості тканин організму, пояснюючи багатогранну роль  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у регуляції внутрішньоклітинного метаболізму Ca, росту та диференціації клітин [39].

Позаскелетні ефекти включають регуляцію клітинної проліферації і диференціювання клітин, інгібування ангиогенезу, стимуляцію вироблення інсуліну, інгібування синтезу реніну, стимуляцію утворення макрофагів. Віт. D бере участь у транскрипції близько 200 генів та сприяє експресії понад 1250 генів [24].

Деякі дослідження показали зв'язок між дефіцитом віт. D і такими захворюваннями, як рак [28], підвищений серцево-судинний ризик [37], автоімунні [9], інфекційні [28] або респіраторні захворювання [3,13].

Дефіцит віт. D визначається рівнем у сироватці  $25(\text{OH})\text{D}$  нижче 30 нмоль/л (<12 нг/мл), а недостатність віт. D визначається рівнем  $25(\text{OH})$  між 30 і 50 нмоль/л (12–20 нг/мл), відповідно до рекомендацій Глобального консенсусу щодо профілактики та регулювання раціонів харчування [21].

Згідно Endocrine Society clinical practice guideline (2011), профілактика дефіциту віт. D може бути досягнута шляхом збільшення сонячного опромінення, вживання продуктів, багатих віт. D, і щоденного прийому вітаміну D<sub>3</sub> в дозі 400 або 600 МО/день залежно від віку дитини (менше або старше 1 року). Що стосується терапії дефіциту віт. D ( $25(\text{OH})\text{D}$  <20 нг/дл), рекомендована доза для пацієнтів у віці від 0 до 18 років становить 2000 МО/день протягом 6 тижнів із подальшим

прийомом профілактичної дози [23]. У якості альтернативи, кумулятивна доза віт. D<sub>3</sub> 50000 МО/тиждень може призначатися дітям до 6 років без будь-якого ризику токсичності [36].

#### Фізіологічні особливості росту

Ріст людини — це складний механізм, який, починаючись внутрішньоутробно, закінчується закриттям зон росту в постпубертатному віці та залежить від багатьох чинників — генетичних, екологічних, харчових і гормональних.

Процес росту можна поділити на чотири основні періоди: пренатальний, період дитинства (неонатальний і малюковий періоди), дитинство (ранній дитячий і дошкільний вік) і пубертатний період.

Внутрішньоутробний період безпосередньо залежить від здоров'я вагітної, способу її життя та функції плаценти і контролюється ІФР-1, ІФР-2 та материнським інсуліном [34]. По мірі дорослішання дитини гормональні фактори набувають усе більшого значення. Крім гормону росту (ГР) починають набувати значення гормони щитоподібної залози. До 2–3 років соматотропний гормон недостатньо активний, пік його активності припадає на період 3–11 років. Надалі відбувається активація вісі гіпоталамус-гіпофіз-гонади та вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, а отже, й підвищення синтезу андрогенів й естрогенів, що призводить до значного збільшення секреції ГР і концентрації ІФР-1 у сироватці [34]. Таким чином, на всіх етапах росту людини ГР більшою чи меншою мірою бере участь у зростанні.

Гормон росту секретується гіпофізом хвилеподібно, із максимумом виділення його у нічний період доби та під час фізичних навантажень. Регуляція секреції ГР здійснюється гіпоталамусом (соматоліберином і соматостатином) [27]. Молекула ГР, потрапляючи до кров'яного русла, зв'язується зі специфічним білком та після вивільнення взаємодіє зі специфічними рецепторами ГР (GHR), які розташовані на поверхні клітин-мішеней.

ІФР-1 (соматомедин-С) є найважливішим посередником дії ГР. ІФР-1 належить до білків сімейства інсуліноподібних факторів росту, виконує різні метаболічні функції, є регулятором клітинної проліферації, диференціації, апоптозу та розвитку організму, має інсуліноподібний метаболічний ефект [8].

Повністю сформований ІФР-1 структурно гомологічний ІФР-2 й інсуліну. В організмі

ІФР-1 виконує мітогенну й метаболічну місцеву дію за паракринним механізмом. Є докази важливої ролі ІФР-1 у регуляції процесів ремоделювання кісткової тканини [34].

Циркулюючий ІФР-1 впливає на ріст і проліферацію тканин і клітин *in vivo* та *in vitro* [8]. ІФР-1 виявлено у багатьох типах клітин, він продукується більшістю тканин організму. Синтез ІФР-1 відбувається в кістках, хрящах, мозку, м'язах й інших тканинах. Хоча його утворення у клітинах печінки та інших клітинах (наприклад, у фібробластах) залежить від таких чинників, як харчування, фізичне навантаження, функції печінки, рівня у крові статевих гормонів й інсуліну. Секреція цього білка переважно регулюється ГР, а через систему зворотного зв'язку ІФР-1 впливає на гіпофіз і пригнічує його секрецію. У крові ІФР-1 знаходиться більш тривалий час порівняно з ГР. Рівень сироваткового ІФР-1 досягає піку в пубертатному періоді і знижується з віком [41].

ІФР-1 відіграє важливу роль у розвитку плода, рості дитини в дитячому і підлітковому віці і гомеостазі тканин дорослих. Крім того, ІФР-1, мабуть, володіє атеропротекторним, інсуліноподібним та нейропротекторним ефектами (у високих концентраціях), регулює кістковий метаболізм і регенерацію м'язів.

Однак під дією ГР ІФР-1 продукується також і хрящовими клітинами ростових пластинок довгих трубчастих кісток та діє локально [10]. Вважають, що для росту більш важливий ІФР-1, який продукується паракринним шляхом у кістках, ніж печінковий [30].

ІФР-1 — це основний медіатор дії ГР, особливо при лінійному рості. Він циркулює у крові у зв'язаному з інсуліноподібним фактором росту стані за допомогою зв'язуючого білка-3 (ІФР-ЗБ-3) та, зв'язуючись зі специфічними рецепторами, виконує свої системні функції. Зв'язок із ІФР-ЗБ-3 забезпечує більшу стійкість у кровотоку і, отже, тривалішу взаємодію з клітинами-мішенями. Гормон росту і ІФР-1 стимулюють ріст тканин інтегрованим чином. Гормон росту сприяє проліферації і диференціації прехондрцитів й остеобластів, у той час як ІФР-1 стимулює клітини на більш пізній стадії дозрівання, знижує апоптоз остеобластів і сприяє остеобластогенезу [31].

Крім того, ГР впливає на метаболізм ліпідів та глюкози. Гормон росту діє як контрінсулярний гормон, та призводить до ліполізу й окис-

нення ліпідів, пригнічуючи стимульоване інсуліном поглинання глюкози як у м'язах, так і в печінці [38].

Дефіцит ГР — це захворювання, що характеризується зниженням або повною відсутністю вироблення ГР. Причиною цього є вади розвитку або захворювання гіпоталамуса чи гіпофіза. Найбільш поширеною формою захворювання є ідіопатична недостатність ГР, частота якої становить від 1:4000 до 1:10000. Клінічними проявами дефіциту ГР у неонатальному періоді є гіпоглікемія і жовтяниця; після трирічного віку виникає затримка зросту, може виявлятися надлишкова маса або ожиріння. Діагноз ґрунтується на результатах стимуляційних тестів (визначення піку викиду ГР при введенні інсуліну/клонідину/аргініну), визначенні кісткового віку та МРТ гіпофіза [5]. Виявлено, що в пацієнтів, які страждають на дефіцит ГР, порушений метаболізм кісток, це, в свою чергу, також призводить до порушення росту кісток і зменшення їх мінеральної щільності. Терапія препаратами рекомбінантного ГР (рГР) у таких пацієнтів призводить до покращання кісткового обміну [15].

#### **Зв'язок між віт. D, ГР та зростом**

Віт. D і вісь ГР/ІФР-1 мають базисне значення для росту скелета людини. Однак взаємодія їх у нормі та при патології вивчена недостатньо. Хеннеман і його колеги вперше припустили про існування взаємозв'язку між віт. D і ГР у 1960 році. При обстеженні пацієнтів із гіпофізарним нанізмом, які отримували замісну терапію ГР, вони виявили збільшення абсорбції кальцію в кишечнику й екскреції кальцію із сечею, а також зниження виділення фосфору із сечею, що відбувається зазвичай при активації віт. D. Запропонований зв'язок коливався залежно від пори року, яка впливає як на обмін віт. D, так і на ГР. Фактично, рівень віт. D вищий у літній період, коли найбільша кількість сонячного світла; і навпаки, нижчий взимку. Аналогічно існує залежність лінійного росту, яка більша в літній період, ніж у зимовий. Ця мінливість, мабуть, тільки частково пояснюється більшою частотою інфекційних процесів, яким піддаються діти в більш холодні місяці [18].

Останніми роками з'явилися роботи, присвячені встановленню взаємодії на біохімічному рівні між віт. D і віссю ГР/ІФР-1 у людей. Згідно з цими дослідженнями, рівень віт. D, ймовірно, впливає на печінкову секрецію ІФР-1 і ІФР-ЗБ-3 й експресію рецепторів

ІФР-1 у різних тканинах [7]. Рівні віт.Д і ГР впливають один на одного прямо пропорційно: з одного боку, підвищення рівня віт.Д підвищує рівень ІФР-1, а з іншого боку, ІФР-1 стимулює підвищення активності ферменту  $1\alpha$ -гідроксилази, який, у свою чергу, регулює ниркове гідроксилювання віт.Д з утворенням активного метаболіту  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  або кальцитріолу. Крім того, сам ГР має пряму стимулюючу дію на вироблення  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Гормон росту і ІФР-1 збільшують активність СYP27A1, багатофункціонального ферменту цитохрому P<sub>450</sub>, який серед своїх складних функцій каталізує 25-гідроксилювання віт.Д у клітинах печінки [22].

Можливо, мішенями для віт.Д у печінці є зірчасті клітини, клітини Купфера й ендотеліальні клітини печінкових синусоїд. Згідно з дослідженнями *in vitro*, ці клітини мають найбільшу кількість рецепторів для  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (VDR). Інша структура, багата на VDR, — це гіпофіз. Ймовірно, що  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  впливає на VDR гіпофізу людини, стимулюючи секрецію ГР й модулюючи експресію деяких генів. Дослідження на мишах показують наявність стимулюючого впливу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на експресію генів гормону гіпофізу і дозволяють припустити, що той самий метаболіт може взаємодіяти безпосередньо із соматотропними клітинами гіпофізу [40].

Ефект віт.Д і ІФР-1 існує як на системному, так і на локальному рівнях. Нещодавні дослідження показали, що віт.Д, ГР і ІФР-1 впливають на кістки і хрящі, а також на епіфізарні хондроцити. Зокрема дослідження *in vitro* продемонструвало можливу роль віт.Д у підвищенні чутливості клітин ростової пластинки до ГР і ІФР-1; в іншому дослідженні розглядався взаємний вплив між  $25(\text{OH})_2\text{D}$  і ІФР-1 на їх специфічні рецептори епіфізарних хондроцитів. Деякі дослідження на мишах із делецією VDR дозволили краще зрозуміти певні наслідки дефіциту віт.Д на ростову пластинку, зокрема виявлено, що зниження кількості  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  викликає зменшення апоптозу гіпертрофічних хондроцитів, кальцифікації хряща, а також кількості та активності хондрокластів/остеокластів. Подібні зміни виявляються при рахіті. Однак у деяких експериментах був виявлений ефект проліферації епіфізарних хондроцитів, викликаний  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  внаслідок локально синтезованого ІФР-1. Пацієнти з дефіцитом віт.Д мають більш низькі рівні IGF-1, і це може частково пояснити зміни в ростовій пластинці у дітей з рахітом [8].

Дослідження, які оцінювали вплив ГР на інші сироваткові маркери функції кістки, на які також впливає віт.Д (рівні  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{P}^-$ , ПТГ), у дорослих дали суперечливі результати. Багато вчених відзначають, що підвищення рівнів  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  або  $25(\text{OH})\text{D}$ , що викликане підвищенням СТГ, не відповідає збільшенню рівнів ПТГ. Ці дані свідчать про те, що зв'язок між ГР і віт.Д не залежить від рівня ПТГ [11].

#### Вплив віт.Д на ІФР-1

Віт.Д активує у печінці синтез ІФР-1 та ІФР-3Б-3, які у подальшому надходять у кровотік, шляхом прямої індукції транскрипції відповідних генів та/або посиленням стимуляції ГР. Припускають, що мішенню віт.Д є непаренхімальні печінкові клітини (зірчасті, Купфера, синусоїдальний ендотелій), а не гепатоцити, оскільки вони сильно експресують VDR і реагують на віт.Д *in vitro* [16] та сприяють утворенню в печінці ІФР-1 та ІФР-3Б-3 [43]. В експерименті показано, що коактиватор-3 стероїдних рецепторів (SRC-3) підтримує рівень ІФР-1 у крові шляхом посилення VDR-регульованої експресії ІФР-3Б-3 [29].

Хоча і VDR, і СYP27B1 експресуються у гіпофізі, виявлено, що віт.Д не впливає істотно на секрецію ГР. Встановлено, що пацієнти із вторинним гіперпаратиреозом та дефіцитом віт.Д мають нормальний рівень ГР [35].

Нарешті, можливо, що віт.Д збільшує концентрацію ІФР-1 внаслідок збільшення всмоктування кальцію у кишечнику, оскільки збагачена кальцієм дієта нормалізувала рівень ІФР-1 у мишей та у людини [14].

#### Вплив ІФР-1 на віт.Д

Вважається, що СYP2R1 є основним ферментом, відповідальним за 25-гідроксилювання віт.Д [22]. Однак інші гідроксилази можуть каталізувати цю реакцію, наприклад СYP27A1. Показано, що ГР та ІФР-1 підвищують ендогенну активність цього ферменту в клітинах гепатобластами людини. Однак цей ефект може бути незначним *in vivo*, оскільки концентрація  $25(\text{OH})\text{D}$  не змінюється навіть тоді, коли рівні ГР та ІФР-1 істотно змінюються, наприклад, після початку лікування у пацієнтів із дефіцитом ГР або акромегалією [26].

Навпаки, надійні експериментальні дані, що починаються з 1990-х років, свідчать про те, що ІФР-1 індукує синтез та активність ниркової  $1\alpha$ -гідроксилази [32]. ГР також має такий ефект, але, ймовірно, через локальний та ендокринний ІФР-1. Як ГР, так і ІФР-1 підвищува-

ли вироблення 1,25(OH)<sub>2</sub>D культивованими клітинами нирок, але ефект ГР попереджувався шляхом інкубації з антитілом проти ІФР-1. Показово, що ІФР-1 також стимулював синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D плацентою, що узгоджується зі значною позитивною кореляцією між ІФР-1 та 1,25(OH)<sub>2</sub>D у вагітних. Цей висновок важливий, оскільки це дозволяє зрозуміти модуляцію 1 $\alpha$ -гідроксилювання 25(OH)D, що не перебуває під контролем класичних регуляторів (кальцію, фосфату, ПТГ) під час вагітності [20].

### Висновки

Взаємодія між віт. D та ІФР-1 — доволі складний процес та відбувається як на ендокриному, так і на паракриному/автокриному рівнях. Проведені дослідження свідчать про наявність тісного патогенетичного зв'язку між віт. D та вісью гормон росту/ростові фактори; виявлено зв'язок між сироватковими метаболітами віт. D і ІФР-1. На підставі аналізу літератури можна припустити, що в осіб, які страждають на соматотропну недостатність, у більшості випадків є гіповітаміноз D, що потрібно враховувати при лікуванні рекомбінантним ГР. Необхідні подальші поглиблені дослідження для розуміння взаємозв'язку віт. D та порушеннями росту у дитячому віці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Belaya ZhE, Belova KyU, Bordakova EV, Gilmanov AZh, Gurkina EYu. (2013). Osteoporosis: treatment and prevention. Vitamin D in the therapy of osteoporosis: its role in combination with drugs for the treatment of osteoporosis, extra-skeletal events. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 38: 15 [Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ, Гильманов АЖ, Гуркина ЕЮ. (2013). Остеопороз: лечение и профилактика. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 38: 15].
- Gromova OA, Troshin Yu, Spirichev VB. (2016). Genome-wide view of vitamin D receptor binding sites. *Meditsinskiy Sovet*. 1: 12–21 [Громова ОА, Трошин Ю, Спиричев ВБ. (2016). Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D. Медицинский совет. 1: 12–21].
- Komisarenko YI, Kurchenko AI, Antonenko OV. (2014). Features of immunological and metabolic changes in patients with combined endocrine pathology amid insufficient vitamin D3. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 3(59): 22–26 [Комисаренко ЮИ, Курченко АИ, Антоненко ОВ. (2014). Особенности иммунологических та метаболічних змін у пацієнтів із поєднаною ендокриною патологією на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D3. Міжнародний ендокринологічний журнал. 3(59): 22–26].
- Maltsev SV, Mansurova GSh. (2014). Vitamin D metabolism and ways of implementation of its basic functions. *Practicheskaya Medicina*. 9: 12–8 [Мальцев СВ, Мансурова ГШ. (2014). Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. Практическая медицина. 9: 12–8].
- Tronko MD, Bolshova EB. (Eds.). (2016). Somatotropic insufficiency. In: *Clinical endocrinology of infancy and adolescence*. Kyiv: TOV Biblioteka. Zdorovia Ukrainy: 9–25 [Тронько МД, Большова ВВ. (редактори). (2016). Соматотропна недостатність. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Київ: ТОВ Бібліотека. Здоров'я України: 9–25].
- Shvarts GyA. (2015). Vitamin D renaissance: molecular biological, physiological and pharmacological aspects. *Meditsinskiy sovet*. 18: 102–110 [Шварц ГЯ. (2015). Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. Медицинский совет. 18: 102–110].
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M et al. (2013). Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 169(6): 767–72. doi:10.1530/EJE-13-0510
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Murialdo G et al. (2013). Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol*. 79(4): 457–63. doi:10.1111/cen.12268
- Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. (2012). Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 12(2): 127–36. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.007
- Baron J, Savendahl L, De Luca F, Dauber A et al. (2015). Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol*. 11(12): 735–46. doi:10.1038/nrendo.2015.165
- Bianda T, Glatz Y, Bouillon R, Froesch ER, Schmid C. (1998). Effects of short-term insulin-like growth factor-I (IGF-I) or growth hormone (GH) treatment on bone metabolism and on production of 1,25-dihydroxycholecalciferol in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 83(1): 81–7. doi:10.1210/jcem.83.1.4484
- Bikle D. (2009). Nonclassical actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 94: 26–34.
- Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. (2012). Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol*. 4(2): 137–145. doi:10.4161/derm.20434
- Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN et al. (2009). The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 18: 1333–40.
- Di Iorgi N, Morana G, Allegri AEM, Napoli F et al. (2016). Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 30(6): 705–36. doi:10.1016/j.beem.2016.11.008
- Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH et al. (2013). A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. 153(3): 601–13. doi:10.1016/j.cell.2013.03.028
- Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M et al. (2019). Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med*. 17: 87. doi:10.1186/s12967-019-1840-4
- Gelander L, Karlberg J, Albertsson-Wikland K. (1994). Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children. *Acta Paediatr*. 83(12): 1249–54. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb13006.x
- Goltzman D. (2018). Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*. 149(4): 305–12. doi:10.1007/s00418-018-1648-y

20. Halhali A, Diaz L, Sanchez I, Garabedian M et al. (1999). Effects of IGF-I on 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis by human placenta in culture. *Molecular Human Reproduction*. 5: 771–6.
21. Heaney RP. (2008). Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 3: 1535–41. doi:10.1016/j.beem.2011.05.003
22. Henry HL. (2011). Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25(4): 531–41. doi:10.1016/j.beem.2011.05.003
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7): 1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
24. Holick MF. (2012). Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin N Am*. 38(1): 141–60. doi:10.1016/j.rdc.2012.03.013
25. Hosseini-Nezhad A, Spira A, Holick MF. (2013). Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS ONE*. 8(3): e58725. doi:10.1371/journal.pone.0058725
26. Kamenicky P, Blanchard A, Gauci C, Salenave S et al. (2012). Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 97: 2124–33.
27. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. (2016). PTH and vitamin D. *Compr Physiol*. 6: 561–601. doi:10.1002/cphy.c140071
28. Krishnan AV, Feldman D. (2011). Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 51(1): 311–36. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611
29. Liao L, Chen X, Wang S, Parlow AF, Xu J. (2008). Steroid receptor coactivator 3 maintains circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) by controlling IGF-binding protein 3 expression. *Molecular and Cellular Biology*. 28: 2460–69.
30. Liu JL, Yakar S, LeRoith D. (2000). Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-1 gene using the Cre/loxP system. *Proc Soc Exp Biol Med*. 223(4): 344–51. doi:10.1046/j.1525-1373.2000.22349.x
31. Locatelli V, Bianchi VE. (2014). Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis. *Int J Endocrinol*. 2014: 235060. doi:10.1155/2014/235060
32. Lombardi G, Di Somma C, Vuolo L, Guerra E et al. (2010). Role of IGF-I on PTH effects on bone. *J Endocrinol Invest*. 33(7): 22–6.
33. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL et al. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 101(2): 394–415. doi:10.1210/jc.2015-2175
34. Murray PG, Clayton PE. (2013). Endocrine control of growth. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 163(2): 76–85. doi:10.1002/ajmg.c.31357
35. Norman AW. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 88: 491S–9S
36. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. (2009). Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med*. 169(19): 1806–8. doi:10.1001/archinternmed.2009.361
37. Reid IR, Bolland MJ. (2012). Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*. 98(8): 609–14. doi:10.1136/heartjnl-2011-301356
38. Rothermel J, Reinehr T. (2016). Metabolic alterations in paediatric GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 30(6): 757–70. doi:10.1016/j.beem.2016.11.004
39. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J et al. (2015). Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 174(5): 565–76. doi:10.1007/s00431-015-2524-6
40. Seoane S, Perez-Fernandez R. (2006). The vitamin D receptor represses transcription of the pituitary transcription factor Pit-1 gene without involvement of the retinoid X receptor. *Mol Endocrinol*. 20(4): 735–48. doi:10.1210/me.2005-0253
41. Tengjiao C, Schally AV. (2018). Growth hormone-releasing hormone (GHRH) and its agonists inhibit hepatic and tumoral secretion of IGF-1. *Oncotarget*. 9(47): 28745–56.
42. Wierzbicka J, Piotrowska A, Zmijewski MA. (2014). The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol*. 61(4): 679–86.
43. Zimmermann EM, Li L, Hoyt EC, Pucilowska JB et al. (2000). Cell-specific localization of insulin-like growth factor binding protein mRNAs in rat liver. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 278: G447–57.

## Відомості про авторів:

**Большова Олена Василівна** — д.мед.н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <http://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

**Ризничук Мар'яна Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет».

Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <http://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

**Кваченюк Дмитро Андрійович** — лікар, аспірант, відділ дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>

Стаття надійшла до редакції 19.07.2019 р., прийнята до друку 11.11.2019 р.