

БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Горелик С. Г.

СТАРЕНИЕ И ГОРМОН РОСТА: ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ И ФАКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Гормон роста - мощный метаболический гормон с плейотропными эффектами, который позиционируется как «источник молодости». Соматотропин обладает многообразными функциями: стимуляция роста костей, регуляция углеводного, белкового, липидного обменов, метаболической функции печени и энергетического баланса. На клеточном уровне соматотропный гормон регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и реорганизацию цитоскелета. В обзорной статье представлены результаты актуальных исследований, отражающих взаимосвязь дефицита гормона роста или резистентности к нему с развитием старения и заболеваний, ассоциированных с возрастом, а также с увеличением продолжительности жизни.

Ключевые слова: гормон роста; инсулиноподобный фактор роста; старение; долголетие; возраст-ассоциированные заболевания.

Для цитирования: Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Горелик С. Г. Старение и гормон роста: предположения и факты (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (12):708-715.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715>

Bulgakova S. V., Treneva E. V., Zakharova N. O., Gorelik S. G.

AGING AND GROWTH HORMONE: ASSUMPTIONS AND FACTS (LITERATURE REVIEW)

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

Growth hormone is a powerful metabolic hormone with pleiotropic effects, which is positioned as a “source of youth”. Somatotropin has various functions: stimulation of bone growth, regulation of carbohydrate, protein, lipid metabolism, metabolic function of the liver and energy balance. At the cellular level, somatotropic hormone regulates cell growth, differentiation, apoptosis, and cytoskeleton reorganization. The review article presents the results of topical studies that reflect the relationship of growth hormone deficiency or resistance to it with the development of aging and diseases associated with age, as well as with an increase in life expectancy.

Key words: growth hormone; insulin-like growth factor; aging; longevity; age-associated diseases.

For citation: Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O., Gorelik S.G. Aging and growth hormone: assumptions and facts (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (12): 708-715 (in Russ.)
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715>

For correspondence: Treneva E.V., Ph.D. (Medicine), assistant of the chair of geriatrics and age-related endocrinology; e-mail: eka1006@yandex.ru

Information about authors:

Bulgakova S.V., <http://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Treneva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-0097-7252>

Zakharova N.O., <http://orcid.org/0000-0001-7501-830X>

Gorelik S.G., <http://orcid.org/0000-0001-5288-9874>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 24.10.2019

Accepted 29.10.2019

Интерес к влиянию старения на эндокринную систему и к омолаживающему потенциалу гормонов восходит к XIX веку и предшествует появлению эндокринологии как медицинской дисциплины. Соматотропный гормон (соматотропин, СТГ, гормон роста) был открыт в 1920 г., получен в кристаллическом виде в 1944 г. В начале 1980-х годов S.V.Asolkar и соавт. [1], используя тогда новые методы радиоиммуноана-

лиза, описали прогрессивное снижение с возрастом уровня циркулирующего СТГ.

Гормон роста представляет собой одноцепочечный белок, состоящий из 191 аминокислоты и относящийся к семейству полипептидных гормонов. Секретируется соматотрофами передней доли гипофиза в импульсном режиме в ответ на стимуляцию соматотропин-релизинг гормоном, грелином, гипо-

Для корреспонденции: Тренева Екатерина Вячеславовна, канд. мед. наук, ассистент каф. гериатрии и возрастной эндокринологии; e-mail: eka1006@yandex.ru

гликемией, пищевым белком и аминокислотами (аргинин, орнитин, лизин, глутамин). Секреция СТГ ингибируется инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1) по закону обратной связи, а также соматостатином и другими нейроэндокринными сигналами, включая инсулин, которые действуют путем связывания с соответствующими рецепторами. Хотя гормон роста является основным регулятором экспрессии ИФР-1 в печени, ИФР-1 также секретируется мезо- и эктодермальными тканями, действует аутокринно и паракринно. Также было показано, что инсулин потенцирует секрецию ИФР-1 в печени в ответ на соматотропный гормон посредством активации его рецепторов [1].

Гормон роста обладает многообразными функциями: стимуляция роста костей, регуляция углеводного, белкового, липидного обменов, метаболической функции печени и энергетического баланса. На клеточном уровне СТГ регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и реорганизацию цитоскелета. Эффекты этого белкового гормона могут быть опосредованы косвенно через инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) - циркулирующий пептид, состоящий из 70 аминокислот, который вырабатывается в печени и других тканях в ответ на действие СТГ. ИФР-1-зависимые эффекты гормона роста включают регуляцию роста, углеводного и белкового обменов. Действие СТГ в тканях-мишенях может также быть прямым, независимым от ИФР-1, например стимуляция секреции инсулина, липолиз и глюконеогенез [1,2].

Свое действие СТГ реализует через рецептор, известный как рецептор гормона роста. Это единственный трансмембранный белок в тканях-мишенях, состоящий из 620 аминокислот. Связывание соматотропина с рецептором приводит к гомодимеризации рецептора, что, по-видимому, является предпосылкой биологической активности гормона, поскольку димеризация рецептора предшествует трансдукции сигнала, активации внутриклеточных сигнальных путей и экспрессии разнообразного набора генов, что позволяет СТГ проявлять свой плейотропный эффект. Однако гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 действуют по-разному на метаболизм глюкозы и липидов: СТГ блокирует действие инсулина, способствует липолизу и препятствует липогенезу, тогда как ИФР-1 оказывает противоположное действие [3].

Снижение синтеза и секреции гормона роста характерны для нормального старения у всех видов млекопитающих, изученных до настоящего времени [2]. Циркулирующий пик уровней СТГ и ИФР-1 характерен для второго десятилетия жизни - времени значительной клеточной пролиферации и линейного роста, затем их концентрация прогрессивно снижается к шестому десятилетию, достигая низкого плато. Соответственно, при снижении секреции СТГ, наблюдается сопутствующее уменьшение уровней ИФР-1. Это явление называют соматопаузой. У людей, так же как и у других видов млекопитающих, с возрастом снижение активации оси СТГ / ИФР-1 коррелирует с увеличением массы тела и висцерального жира, снижением мышечной массы, физической ак-

тивности, функций иммунной системы, концентраций половых гормонов (эстрогенов и андрогенов) [4]. Таким образом, естественное снижение уровней СТГ и ИФР-1, и активности оси СТГ / ИФР-1 является причиной возрастных дегенеративных изменений. В связи с этим, в 1990 г. D.Rudman и соавт. [5] предложили рекомбинантный гормон роста человека в качестве сильнодействующего антивозрастного терапевтического средства, положительно влияющего на компонентный состав тела, минеральную плотность костной ткани и толщину кожи. Исследователи показали, что введение рекомбинантного СТГ в течение 6-ти мес возвращает изменения мышечной массы тела и массы жировой ткани к уровням, характерным для людей более молодого возраста, в среднем на 10–20 лет назад. Эти данные вызвали ажиотаж вокруг рекомбинантного гормона роста, как антивозрастного средства, а некоторые сторонники провозгласили его «источником молодости». Врожденный дефицит СТГ, который сопровождается карликовостью, по данным М.А. Papadakis и соавт. [6], значительно снижает среднюю продолжительность жизни. Эти данные привели к многочисленному использованию гормональной терапии в качестве антивозрастной.

Нет сомнений в том, что введение заместительной гормонотерапии лицам с дефицитом соматотропина важно для здоровья. Тем не менее, нет достоверных данных относительно пользы восстановления «молодых» уровней гормона роста эндокринологически здоровым стареющим людям. Таким образом, возникает дискуссия о том, можно ли считать это снижение в целом полезным или вредным для старения и связанных с возрастом заболеваний. Доказано, что аномально высокие уровни СТГ, характерные для акромегалии, увеличивают заболеваемость и смертность как у грызунов, так и у людей [7-9]. Однако полученные данные о влиянии восстановленного уровня СТГ не раскрывают всех возможных эффектов повышения уровней СТГ на старение и прогрессирование возраст-ассоциированных заболеваний. Несмотря на то, что преимущества введения СТГ разнообразны и хорошо документированы, также очевидно, что не все клинические результаты восстановления уровня гормона роста являются благоприятными. Так сообщается, что даже низкие дозы рекомбинантного СТГ увеличивают риск нарушения углеводного обмена, развития сахарного диабета и смертность [10]. В 2007 г. метаанализ использования рекомбинантного СТГ у пожилых людей (средний возраст 69 лет) показал, что препарат имеет незначительные преимущества для состава тела, но имеет большие риски развития сахарного диабета [10,11].

В то же время было показано, что снижение активности оси СТГ/ИФР-1 продлевает продолжительность жизни у широкого спектра видов, включая червей, плодовых мух, дрожжей и мышей [12]. Ограничение калорийности, которое является одним из наиболее действенных способов увеличения продолжительности жизни у большинства видов, также снижает активность оси СТГ в ИФР-1 [12]. Некоторые исследования также подтверждают увеличение продолжительности жизни у людей при уменьшении

уровней СТГ и ИФР-1 [13,14]. Результаты подобных исследований поднимают вопрос о том, может ли пониженная активность оси СТГ/ФР-1 быть полезной для увеличения продолжительности жизни человека.

Таким образом, две концепции, а именно, высокие или низкие уровни гормона роста и ИФР-1 замедляют старение и увеличивают продолжительность жизни, находятся в центре внимания современных ученых.

Много новой информации об эффектах соматотропина дали исследования трансгенных мышей-гигантов, которые были получены в нескольких лабораториях с использованием тогда новой процедуры инъекции клонированных ДНК, кодирующих высокую выработку гормона роста в пронуклеусы зигот мышей [15]. Поскольку экспрессия гормона стимулировалась такими промоторами, как металлотионеин I или фосфоенолпируваткарбоксикиназа, СТГ у этих мышей вырабатывался в больших количествах в течение всей жизни в разных органах и тканях, прежде всего в печени, почках и кишечнике. [16]. Кроме того, скорость секреции СТГ не подчиняется контролю ИФР-1 и закону отрицательной обратной связи. Учитывая анаболический, диабетогенный и липолитический эффекты гормона, трансгенные мыши были очень худыми и оставались такими в течение всей жизни, в отличие от мышей дикого типа. Удивительный гигантский фенотип трансгенных мышей привлек внимание ученых, в связи с чем эти животные использовались и продолжают использоваться в многочисленных исследованиях действия СТГ [15]. В ходе экспериментов было замечено, что для трансгенных мышей характерна сниженная продолжительность жизни примерно на 30-40% по сравнению с мышами дикого типа [16,17]. Многие физиологические характеристики этих животных поразительно напоминают симптомы старения у генетически нормальных мышей: кифоз, раннее снижение когнитивной функции и обмена гипоталамических нейротрансмиттеров, поседение волос, повышенную заболеваемость раком [18]. Кроме того, антиинсулиновая активность СТГ приводит к высоким уровням инсулина и развитию инсулинорезистентности у трансгенных мышей. Таким образом, сочетание резистентности к инсулину и гистопатологических изменений в органах и тканях является вероятной причиной преждевременной смерти этих животных.

Доказано, что синдром акромегалии, развивающийся у людей в результате чрезмерного производства СТГ аденомой передней доли гипофиза (соматотропиномой), связан с повышенным риском гипертонии, сахарного диабета и рака, а также с уменьшением продолжительности жизни [19], что в совокупности можно рассматривать как признаки ускоренного старения. Однако следует отметить, что ускорение нормального старения очень трудно отличить от различных патологических процессов, связанных с высоким уровнем СТГ у трансгенных животных и у пациентов с акромегалией или гигантизмом. Именно поэтому вышеописанные эффекты гормона роста обычно не принимаются как доказательства того, что высокие уровни СТГ способствуют старению. Однако, несмотря на различия во мнениях относительно интерпре-

тации этих результатов, они, несомненно, поднимают вопрос о том, может ли концентрация СТГ у здорового, т.е. не подвергшегося генетическим мутациям, человека, играть какую-либо роль в контроле старения и долголетия. На этот вопрос окончательно ответила демонстрация того, что мыши, лишённые гормона роста или рецепторов к нему, имеют значительное увеличение продолжительности жизни и множественные симптомы замедленного старения.

Первые сообщения о старении и продолжительности жизни гипопитуитарных карликовых мышей, у которых отсутствовали соматотрофы, появились в 1970-х годах, но полученные данные были противоречивы в отношении их продолжительности жизни: от сокращения [20], нормальной продолжительности [21] до значительного увеличения [22].

Интересно исследование других мутантных мышей Ames dwarf (Prop1^{dw}) и Snell dwarf (Pit1^{dw}), с отсутствием вследствие мутации белков Pit 1 и Prop-1, необходимых для дифференциации гормон-специфических типов клеток в передней доли гипофиза. У обоих типов гомозиготных мышей-мутантов отсутствовали клетки, продуцирующие СТГ, пролактин и тиреотропный гормон, что приводило к дефициту этих трех гормонов. В связи с этим, мыши Ames и Snell имели сходные фенотипы: карлики, характеризующиеся женской стерильностью, сниженными уровнями инсулина, ИФР-1, глюкозы и гормонов щитовидной железы. Оба этих штамма мышей демонстрировали увеличение продолжительности жизни более чем на 40% [23].

Гипотеза о том, что увеличение продолжительности жизни у этих мутантов обусловлено отсутствием сигналов СТГ, была впоследствии подтверждена демонстрацией того, что мыши с СТГ-резистентностью из-за делеции рецептора гормона роста и мыши с изолированным дефицитом соматотропина являются также долгоживущими [18]. Так, мыши Ghr - / -, у которых нарушен ген рецептора СТГ, также известны как мыши Laron, что является сходным с синдромом Ларона человека. Мыши, гомозиготные по этой делеции, рождаются нормального размера, но достигают менее 50% взрослого веса особей дикого типа. Мыши Ghr - / - имеют более высокие, чем обычно, уровни СТГ, но очень низкие уровни ИФР-1, примерно 20% от таковых у контрольных мышей. Кроме того, у них концентрация глюкозы натощак и уровень инсулина снижаются на протяжении всей жизни, возрастные изменения когнитивной функции и костно-мышечной системы, риски развития рака отсрочены и/или уменьшены [16]. Несмотря на то, что мыши Ghr - / - имеют нормальную чувствительность к инсулину, они страдают ожирением, что в основном связано с повышенным накоплением подкожной жировой ткани. [16]. Анализ кривых выживаемости мышей Ghr - / - показал, что уровень их смертности - наиболее значимый показатель старения, и у этих мутантов он ниже, чем у мышей без мутаций [24]. Средняя продолжительность жизни самок и самцов мышей Ghr - / - была на 21 и 40% соответственно больше, чем у контрольных мышей дикого типа. В отличие от контрольных мышей дикого типа и мышей-карликов Ames, ограниче-

ние калорий не увеличивало срок жизни мышей *Ghr* - / -, что подтверждает гипотезу о том, что ось СТГ/ИФР-1 и ограничение калорий могут иметь сходные механизмы увеличения продолжительности жизни.

Тем не менее, описан интересный факт, что не все мыши с пониженным уровнем СТГ или ИФР-1 демонстрируют увеличение продолжительности жизни. Мыши, у которых увеличен уровень антагониста гормона роста (ГНА), представляют такой пример [25]. Мыши ГНА экспрессируют молекулу, которая конкурирует с эндогенным СТГ за связывание с рецептором гормона роста и приводит к заметному снижению СТГ-индуцированной внутриклеточной передачи сигналов, и, как следствие, эти мыши являются карликовыми и имеют пониженные уровни ИФР-1 и СТГ [24, 25]. В отличие от ранее обсуждавшихся мутаций, с уменьшением передачи сигналов СТГ / ИФР-1, у мышей ГНА, не наблюдается увеличения продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой [25]. Эта мутация является интересным исключением из ранее упомянутых. То есть мыши ГНА являются карликовыми, имеют низкий СТГ и сопутствующее снижение ИФР-1, но не демонстрируют увеличения продолжительности жизни. Тем не менее, существует несколько ключевых фенотипических различий, помимо продолжительности жизни между ГНА и *Ghr* - / - мышами. Так, снижение уровня ИФР-1 у мышей ГНА менее выражено по сравнению с *Ghr* - / - на 20-25 и 80%, соответственно [24]. Другими поразительными различиями между мышами *Ghr* - / - и ГНА являются увеличение веса и степень чувствительности к инсулину. Так, трансгенные мыши ГНА, карликовые в ранние месяцы, в конечном итоге набирают вес, который приближается к весу контрольной группы, имеют инсулинорезистентность, тогда как *Ghr* - / - остаются карликовыми и с высокой чувствительностью к инсулину даже у старых мышей [24].

У людей резистентность или нечувствительность к СТГ, также известная как синдром Ларона, вызвана гомозиготными мутациями в рецепторе к гормону роста или СТГ-индуцированных внутриклеточных сигнальных молекулах. Z.Laron и соавт. [26] с 1958 г. изучали когорту из 60 пациентов. Рост пациентов колебался от 108 см до 142 см, они с раннего детства страдали ожирением, у некоторых пациентов наблюдалось нарушение метаболизма гликемического обмена.

Данных о продолжительности жизни этой когорты нет, в связи с тем, что многие пациенты были пролечены рекомбинантным ИФР-1, и большинство пациентов все еще живы [22].

У взрослых этиология дефицита СТГ может быть различной, но чаще всего развивается в результате опухолей передней доли гипофиза или является результатом их лечения, либо представляет собой последствие черепно-мозговой травмы. Многочисленные исследования предоставили доказательства того, что дефицит гормона роста у взрослых ассоциируется с ожирением, снижением мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, а также с ухудшением общего самочувствия и качества жизни [27, 28]. Симптомы дефицита СТГ у взрослых на-

поминают изменения в составе тела, когнитивной и сексуальной функциях, которые обычно сопровождаются старением. Это сходство вместе с доказательством того, что уровни гормона роста постепенно снижаются в течение взрослой жизни, привело к интересу к использованию соматотропина для уменьшения или устранения нежелательных эффектов старения [29]. Однако результаты последующих исследований показали побочные эффекты терапии рекомбинантным СТГ [30].

После сообщения об увеличении продолжительности жизни у карликовых мышей Ames [18], многие исследователи направили свои усилия на выявление механизмов, ответственных за более медленное старение этих и других связанных с СТГ мутаций. Поскольку окислительный стресс и митохондриальная генерация активных форм кислорода (АФК) и связанное с ними окислительное повреждение различных клеточных компонентов уже давно утвердились в качестве важного и, возможно, ключевого механизма старения, большое количество работ было направлено на исследование этой системы у карликовых мышей Ames и других долгоживущих мышей-мутантов. Работа лаборатории Brown-Borg Н.М. (Университет Северной Дакоты, США) предоставила доказательства того, что карликовые мыши Ames вырабатывают меньше АФК, обладают более высокой активностью антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, медно-цинковые и марганцевые супероксиддисмутазы в почках, печени, сердце и гипоталамусе, а также меньше подвержены окислению белков липидов и, что очень важно, ядерной и митохондриальной ДНК [31, 32]. Биологическая значимость хорошей антиоксидантной защиты у этих животных была подтверждена последующими исследованиями, которые показали, что карликовые мыши Ames обладают большей устойчивостью к параквату - токсическому соединению, вызывающему сильный окислительный стресс в легких и других органах [33]. Снижение выработки АФК можно рассматривать как свидетельство повышения эффективности функции митохондрий. В более поздних исследованиях описаны органоспецифические различия между карликом Эймс и нормальными мышами в экспрессии и активности различных компонентов митохондриальной цепи переноса электронов, а также в экспрессии и активации PGC1 α , ключевого регулятора митохондриальной функции у мышей с мутациями, связанными с СТГ, дают вероятное объяснение различий энергетического метаболизма животного, выявленного непрямой калориметрией, и могут быть связаны у них с улучшением термогенеза [33].

Ассоциация долголетия с устойчивостью к стрессу была установлена у червей, плодовых мух и мышей [34, 35]. Клеточный стресс может быть вызван различными внеклеточными или внутриклеточными стимулами, такими как тепло, гипоксия, облучение, депривация глюкозы и накопление активных форм кислорода [34]. Чтобы избежать повреждения органелл и ДНК, а также агрегации белков, клетка может реагировать на стресс, активируя механизмы выживания, такие как аутофагия, или индуцируя апоптоз [34].

Различные стрессовые стимулы ингибируют mTOR, субъединицу внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов, «мишень рапамицина», способствуя росту, метаболизму и выживанию клеток в условиях избытка питательных веществ [36]. Длительная активация mTOR может вызвать клеточный стресс через накопление развернутых белков и АФК, а также истощение стволовых клеток [36]. Ингибирование mTOR рапамицином, ограничение калорий или снижение передачи сигналов СТГ / ИФР-1 стимулирует аутофагию и, как полагают, приводит к улучшению реакции на клеточный стресс и увеличению продолжительности жизни беспозвоночных. Способность противостоять различным воздействиям окружающей среды также связана с более медленным или отсроченным старением у млекопитающих [34]. Доказательства повышенной стрессоустойчивости долгоживущих карликовых мышей не ограничиваются выживаемостью после получения сублетальной или летальной дозы параквата [32]. Дермальные фибробласты, выделенные у карликов Ames и других долгоживущих СТГ-связанных мутантов, более устойчивы в культуре клеток к различным цитотоксическим агентам, депривации глюкозы и индукторам окислительного повреждения по сравнению с фибробластами, полученными у генетически нормальных животных [34]. Пациенты с синдромом Ларона (экваторская когорта) также показывают снижение передачи сигналов, вызванных стрессом. Это открытие было исследовано путем сравнения результатов инкубации человеческих эпителиальных клеток с сывороткой от этих пациентов или с сывороткой их здоровых родственников. Сыворотка пациентов вызывала увеличение экспрессии SOD2 и снижение уровней мРНК mTOR. После обработки H_2O_2 клетки, обработанные сывороткой пациента, показали меньший разрыв ДНК [26].

Для мышей с дефицитом СТГ и СТГ-резистентных популяций характерны гипoinsулинемия с пониженным или «нормально низким» уровнем глюкозы и отсутствие инсулинорезистентности [24]. Исследования интерактивных эффектов «генов долголетия» и ограничения калорий выявили тесную связь между чувствительностью к инсулину и продолжительностью жизни [16]. У GHR - / - мышей изменения в экспрессии генов, связанных с передачей сигналов инсулина и активации рецептора инсулина, являются органоспецифичными [24]. Хотя чувствительность к инсулину не одинаково связана с продолжительностью жизни у различных мутантных и трансгенных мышей, C.Selman [36] считает, что у мутантов, связанных с СТГ, высокая чувствительность к инсулину - важный механизм более медленного и здорового старения. Необходимо подчеркнуть, что повышенная чувствительность тканей к инсулину также была связана с долголетием человека, особенно ярким примером являются исследования людей из долгоживущих семей [37]. Кроме того, умеренное снижение уровня инсулина и заметное улучшение чувствительности тканей к инсулину вместе со снижением систолического артериального давления представляют собой физиологическую ситуацию, прямо противополож-

ную метаболическому синдрому - состоянию, связанному с повышенным риском возрастных хронических заболеваний и снижением продолжительности жизни [35]. Противоположный эффект реализуется при высокой чувствительности тканей к инсулину, а также при сниженной секреторной способности β -клеток поджелудочной железы у гипопитуитарных карликов и GHR - / - мышей, что может быть связано непосредственно с отсутствием сигналов СТГ и известных эффектов соматотропина на ткани-мишени инсулина и на развитие островков поджелудочной железы [37].

Повышенная концентрация адипонектина, пониженные уровни провоспалительных цитокинов в крови и резистентность mTOR, особенно mTORC1, представляют важные механизмы улучшения передачи сигналов инсулина у СТГ-дефицитных и СТГ-резистентных мышей [38]. Интересно, что каждый из этих механизмов участвует в контроле здорового старения и долголетия с помощью механизмов, не связанных напрямую с чувствительностью к инсулину. Так, адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием, при этом доказано, что хроническое воспаление даже слабой степени является ключевым механизмом старения и ключевым фактором риска для многих возрастных заболеваний. Мишень рапамицина или гомологичной передачи сигналов является важным регулятором старения у организмов, начиная от дрожжей и червей и заканчивая насекомыми и млекопитающими [38]. Лечение рапамицином подавляет активность mTOR и увеличивает продолжительность жизни у мышей, снижая риск развития рака, однако чувствительность к инсулину скорее снижается, чем улучшается, по крайней мере, на начальном этапе [39]. У мышей GHR - / - и карликовых мышей Ames здоровому старению и увеличению продолжительности жизни способствуют увеличения уровня адипонектина и высокая чувствительность к инсулину, низкие уровни IL-6, передача сигналов mTOR и воспаление гипоталамуса, что характерно для худеющих фенотипов, ограничения калорий. Удивительно, что у СТГ-связанных мутантов эти характеристики сосуществуют с ожирением [40]. Этот парадокс был изучен в исследованиях, связанных с хирургическим удалением внутрибрюшных (висцеральных) жировых отложений [41]. Результаты показали, что по сравнению с нормальными животными висцеральная жировая ткань мутантов продуцирует меньше TNF α и IL-6 и больше адипонектина и, таким образом, способствует повышению чувствительности к инсулину, а не резистентности к нему [41].

Особого внимания заслуживает влияние врожденного дефицита СТГ на воспаление и иммунную систему. Хотя действия СТГ часто описываются как противовоспалительные [4], СТГ-дефицитные и СТГ-резистентные мыши характеризуются сниженной экспрессией провоспалительных цитокинов в жировой ткани, в гипоталамусе и в других областях головного мозга, снижением активации NLRP3-воспаления, снижением гипоталамического астроглиоза и повышением уровня адипонектина [4, 27]. Этот переход от про- к противовоспалительному профилю наверняка способствует здоровому старению и увеличению про-

должительности жизни этих мутантов. Причинная роль «воспаления» в развитии заболеваний и снижении продолжительности жизни хорошо изучена, и исследования в лаборатории D. Cai, ученые которой предоставили убедительные доказательства того, что воспаление гипоталамуса способствует старению мышей [35].

У карликовых мышей Ames и Snell подавлен ряд параметров иммунной системы [20], напоминающих нормальных животных, находящихся на гипокалорийной диете. Это, вероятно, представляет собой сдвиг в распределении энергии, получаемой из пищи, в сторону других энергетически емких процессов и, в частности, термогенеза [35]. Эти животные демонстрируют нормальную выработку антител в ответ на воздействие инфекционных агентов и задержку в иммуносенесценции - старении иммунных клеток [4].

Доказано, что повышенные уровни СТГ и ИФР-1 у млекопитающих связаны с развитием рака молочной железы и толстой кишки. Так, у СТГ-трансгенных мышей чаще встречаются онкологические заболевания. [25]. Кроме того, у людей с акромегалией, ряд исследователей отмечают увеличение заболеваемости раком толстой кишки, хотя общее увеличение частоты опухолей у этих пациентов не подтверждено. У мышей Ames, Snell Ghr - / -, характеризующихся низким уровнем соматотропина и / или ИФР-1, доказана меньшая онкозаболеваемость [26]. Исследования на людях соответствуют результатам биологических экспериментов на мышах: опухоли практически отсутствуют у пациентов с синдромом Ларона [26].

Ингибирование mTOR рапамицином или ограничение калорийности повышает устойчивость к опухолям и увеличивает продолжительность жизни у разных видов [39].

Существуют убедительные доказательства того, что рост взрослой особи - это СТГ- и ИФР-1-зависимый признак, отрицательно связанный с продолжительностью жизни домашних собак - вида, в котором при селекции наблюдается поразительный, более чем в 100 раз, диапазон различий в размере тела [42]. Аналогичная взаимосвязь размеров тела и продолжительности жизни была также отмечена у лабораторных крыс, домашних кошек [43] и лошадей [44]. Отношение роста к долголетию у людей менее очевидно, и часто описывается как спорное. Тем не менее, существует множество примеров, когда низкорослые люди жили дольше, чем люди более высокого роста из той же группы населения. Результаты исследования долголетия американских мужчин японского происхождения показали значительно большую продолжительность жизни у более низкорослых [19]. Важно, что данный факт был связан с уровнями инсулина, инсулинорезистентностью, которые, как ранее было доказано, связаны с семейным долголетием, а также с гетерогенностью *FOXO3* - гена с хорошо доказанной связью с долголетием в различных популяциях людей [2, 13, 29]. Кроме того, продолжительность жизни человека связана с циркулирующими уровнями ИФР-1 и с полиморфизмом в гене, кодирующем рецепторы ИФР-1 [3].

Другие механизмы, которые, как считается, связывают снижение уровня соматотропина с медленным

старением, включают в себя регулирование энергетического метаболизма для увеличения окисления жирных кислот и митохондриальной эффективности, повышение уровня гуманина - продукта выработки митохондрий, который регулирует клеточные реакции на стресс, увеличение популяции стволовых клеток, снижение частоты мутаций, что означает улучшение поддержания генома и значительные изменения в профилях экспрессии генов, включая экспрессию микро-РНК [32, 33].

Таким образом, рассмотренные выше исследования представили четкие доказательства того, что у лабораторных мышей снижение уровня СТГ или соматотропин-резистентность способствует устойчивости к стрессу, здоровому старению и значительному увеличению продолжительности жизни. Но, тем не менее, эти данные противоречивы, поскольку четко доказано, что именно снижение уровня СТГ с возрастом так или иначе способствует старению и сокращению продолжительности жизни.

Многие из физиологических действий гормона роста опосредованы ИФР-1, который также играет ключевую роль в контроле отрицательной обратной связи экспрессии СТГ. Циркулирующие уровни ИФР-1 регулируют степень секреции и активности соматотропина. Неудивительно, что связанное с возрастом снижение секреции гормона роста связано с общим параллельным, хотя и менее выраженным, снижением уровней ИФР-1 в плазме [19]. Оценка функциональных и патологических последствий сопутствующего снижения уровней СТГ и ИФР-1 осложняется тем фактом, что некоторые действия гормона роста опосредованы ИФР-1, некоторые - нет. Более того, эффекты СТГ и ИФР-1 на один и тот же процесс или ткань-мишень могут быть различными, а в некоторых случаях даже противоположными. Например, соматотропин является липолитическим, а ИФР-1 - нет, СТГ способствует повышению инсулинорезистентности, в то время как ИФР-1 снижает ее и имитирует различные эффекты инсулина [45].

Сложность в интерпретации эффектов действия СТГ, с точки зрения результирующих изменений уровней ИФР-1, связана с различиями в регуляции экспрессии ИФР-1 в различных органах. Хотя экспрессия ИФР-1 в печени, основном источнике циркулирующего ИФР-1, явно СТГ-зависимая, экспрессия ИФР-1 в других тканях нет. У мышей с делецией рецепторов СТГ во всех тканях экспрессия ИФР-1 в печени снижена значительно, в почках - умеренно понижена, а в сердце и мозге - не изменена. В результате, как у СТГ-дефицитных, так и у СТГ-резистентных мутантов, существенное подавление уровней ИФР-1 в плазме сосуществует с поддержанием нормальной или повышенной экспрессии ИФР-1 в разных областях головного мозга [46]. Анализ локальной тканеспецифической экспрессии и активности ИФР-1 важен для расшифровки фенотипических последствий измененной передачи сигналов СТГ, включая ее влияние на продолжительность жизни. Исследования на животных с делецией PAPP-A-протеазы, которая расщепляет ИФР-1-связывающие белки, представили важные доказательства роли локальной (тканевой)

доступности биологически активного ИФР-1 в контроле старения и долголетия [45].

Считается, что аналогично возрастному снижению уровня соматотропина, снижение уровней ИФР-1 вызывает или способствует функциональному дефициту, который развивается при старении. Исследования на экспериментальных животных и на клеточных культурах предоставили очень убедительные доказательства нейропротективного и кардиопротективного действия ИФР-1 [45]. Более того, эпидемиологические исследования показывают, что высокие уровни ИФР-1 увеличивают риск развития и прогрессирования рака, однако снижают риск развития когнитивных дисфункций, деменции и сердечно-сосудистых заболеваний [45].

Однако исследования в этой области также не лишены противоречий. Сообщалось, что результаты тканеспецифической делеции рецепторов ИФР-1 в сердце и в центральной нервной системе предотвращают, а не ускоряют различные возрастные изменения [35]. Уменьшение передачи сигналов инсулина/ИФР-1 (IIS) или гомологичных сигнальных путей задерживает старение и увеличивает продолжительность жизни организмов, начиная от дрожжей и до мышей, вероятно, путем подавления активности mTOR и снижения ингибирующей цитоплазматической секвестрации факторов транскрипции семейства FOXO [38]. Доказательства существования «двухфазной» (U-образная) взаимосвязи между уровнями ИФР-1 и продолжительностью жизни, как высокий, так и низкий уровень ИФР-1 увеличивал смертность от возраст-ассоциированных заболеваний у мышей [25], может объяснить некоторые, казалось бы, противоречивые результаты.

Таким образом, понимание роли соматотропной оси - СТГ/ИФР-1 в контроле старения млекопитающих еще далеко до завершения, а интерпретация многих исследований остается спорной.

В будущих исследованиях, вероятно, будет определено, может ли незначительное или временное снижение активности соматотропной оси с помощью пищевых или фармакологических средств оказать благотворное влияние на продолжительность жизни и риск возникновения связанных с возрастом заболеваний у человека. Учитывая плейотропные эффекты оси СТГ и ИФР-1, также вероятно, что избирательное манипулирование только несколькими, или, возможно, единственной, мишенями соматотропной оси, может быть более эффективным, чем уменьшение секреции или резистентности соматотропина для долголетия. Текущие и будущие клинические исследования, несомненно, определят, может ли терапия рекомбинантным СТГ помочь людям, страдающим саркопенией или другими проявлениями синдрома «хрупкости», и определить показания для такого лечения.

Тем не менее, на настоящий момент бесспорными остаются следующие факты:

Соматотропин – мощный метаболический гормон с плейотропными эффектами, который позиционируется как «источник молодости».

Наблюдается четкое возрастное снижение как СТГ, так и ИФР-1, называемое соматопаузой.

Рекомбинантный человеческий гормон роста и ИФР-1 являются утвержденными терапевтическими

средствами для пациентов с дефицитом соматотропина или первичным дефицитом ИФР-1 соответственно; подобная терапия не может быть применима у эндокринологически здоровых пожилых.

У лабораторных мышей дефицит СТГ или резистентность к нему ассоциируется с отсроченным началом старения и снижением заболеваемости, связанной с возрастом, и значительным увеличением продолжительности жизни.

Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния оси СТГ/ИФР-1 на продолжительность жизни и связь с возраст-ассоциированными заболеваниями у людей и поиска возможных на нее воздействий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Asolkar S.V., Sivaprasad N., Deshpande A., Shah K.B., Mani R.S. Radioimmunoassay of human growth hormone and its application in pituitary dysfunction studies. *J. Radioanal. Chem.* 1981; 65(1–2): 297–305.
2. Bartke A. Somatic growth, aging, and longevity. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017; 29: 3–14.
3. Anisimov V.N., Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF -1 signaling in aging and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 87(3): 201–23.
4. Bodart G., Farhat K., Charlet-Renard C., Salvatori R., Geenen V., Martens H. The somatotrope growth hormone-releasing hormone/growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in immunoregulation and immunosenescence. *Front. Horm. Res.* 2017; 48: 147–59.
5. Rudman A.F., Feller A.G., Nagraj H.S. Gergans G.A., Lalitha P.Y., Goldberg A.F. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323(1): 1–6.
6. Papadakis M.A., Grady D., Black D. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124(8):708–16.
7. Duran-Ortiz S., Brittain A.L., Kopchick J.J. The impact of growth hormone on proteomic profiles: a review of mouse and adult human studies. *Clin. Proteomics.* 2017; 14: 24.
8. François J.C., Aïd S., Chaker Z., Lacube P., Xu J., Fayad R. et al. Disrupting IGF signaling in adult mice conditions leanness, resilient energy metabolism, and high growth hormone pulses. *Endocrinology.* 2017; 158(7): 2269–83.
9. Sun L.Y., Fang Y., Patki A., Koopman J.J., Allison D.B., Hill C.M. et al. Longevity is impacted by growth hormone action during early postnatal period. *Elife.* 2017; 6: e24059.
10. De Mello-Coelho V., Cutler R.G., Bunbury A., Tammara A., Mattson M.P., Taub D.D. Age-associated alterations in the levels of cytotoxic lipid molecular species and oxidative stress in the murine thymus are reduced by growth hormone treatment. *Mech. Ageing Dev.* 2017; 167: 46–55.
11. Clemmons D.R. Growth hormone should be used only for approved indications. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(2): 409–11.
12. Bartke A., List E.O., Kopchick J.J. The somatotropic axis and aging: Benefits of endocrine defects. *Growth Horm. IGF Res.* 2016; 27: 41–5.
13. Bartke A. Can growth hormone (GH) accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice. *Neuroendocrinology.* 2003; 78(4): 210–6.
14. Bartke A., Darcy J. GH and ageing: pitfalls and new insights. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 31(1): 113–25.
15. Rollo C.D., Carlson J., Sawada M. Accelerated aging of giant transgenic mice is associated with elevated free radical processes. *Canadian Journal of Zoology.* 1996; 74: 606–20.
16. Darcy J., McFadden S., Bartke A. Altered structure and function of adipose tissue in long-lived mice with growth hormone-related mutations. *Adipocyte.* 2017; 6(2): 69–75.

17. Masternak M.M., Darcy J., Victoria B., Bartke A. Dwarf mice and aging. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 155: 69-83.
18. Gesing A., Wiesenborn D., Do A., Menon V., Schneider A., Victoria B. et al. A long-lived mouse lacking both growth hormone and growth hormone receptor: a new animal model for aging studies. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2017; 72(8): 1054-61.
19. Corpas E., Harman S.M., Blackman M.R. Human growth hormone and human aging. *Endocrine Reviews.* 1993; 14: 20-39.
20. Fabris N., Pierpaoli W., Sorkin E. Lymphocytes, hormones and ageing. *Nature.* 1972; 240(5383): 557-9.
21. Shire J.G. Growth hormone and premature ageing. *Nature.* 1973; 245(5422): 215-6.
22. Silberberg R. Vertebral aging in hypopituitary dwarf mice. *Gerontologia.* 1973; 19(5): 281-94.
23. Darcy J., Bartke A. Functionally enhanced brown adipose tissue in Ames dwarf mice. *Adipocyte.* 2017; 6(1): 62-7.
24. Duran-Ortiz S., Noboa V., Kopchick J.J. Disruption of the GH receptor gene in adult mice and in insulin sensitive tissues. *Growth Horm. IGF Res.* 2018;38: 3-7.
25. Basu R., Qian Y., Kopchick J.J. Mechanisms in endocrinology: Lessons from growth hormone receptor gene-disrupted mice: are there benefits of endocrine defects? *Eur. J. Endocrinol.* 2018;178(5): R155-81.
26. Laron Z., Kauli R., Lapkina L., Werner H. IGF -1 deficiency, longevity and cancer protection of patients with Laron syndrome. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2017; 772: 123-33.
27. Jung S., Boie G., Doerr H.G., Trollmann R. Oxygen-sensitive regulation and neuroprotective effects of growth hormone-dependent growth factors during early postnatal development. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 312(4): R539-48.
28. Aguiar-Oliveira M.H., Bartke A. Growth hormone deficiency: health and longevity. *Endocr. Rev.* 2018; 12: 326-33.
29. Reddy S.S.K., Chaiban J.T. The endocrinology of aging: a key to longevity "great expectations". *Endocr.Pract.* 2017; 23(9): 1107-16.
30. Bartke A., Quainoo N. Impact of growth hormone-related mutations on mammalian aging. *Front Genet.* 2018; 9: 586.
31. Brown-Borg H.M., Rakoczy S.G. Catalase expression in delayed and premature aging mouse models. *Exp. Gerontol.* 2000; 35(2): 199-212.
32. Hauck S.J., Bartke A. Effects of growth hormone on hypothalamic catalase and Cu/Zn superoxide dismutase. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28(6): 970-8.
33. Brown-Borg H.M., Johnson W.T., Rakoczy S.G. Expression of oxidative phosphorylation components in mitochondria of long-living Ames dwarf mice. *Age (Dordr.).* 2012; 34(1): 43-57.
34. Salmon A.B. Fibroblast cell lines from young adult mice of long-lived mutant strains are resistant to multiple forms of stress. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289(1): E23-9.
35. Tang Y., Purkayastha S., Cai D. Hypothalamic microinflammation: a common basis of metabolic syndrome and aging. *Trends Neurosci.* 2015; 38(1): 36-44.
36. Selman C. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science.* 2009; 326(5949): 140-4.
37. Wijsman C.A. Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity. *Aging Cell.* 2011; 10(1): 114-21.
38. Johnson S.C., Rabinovitch P.S., Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature.* 2013; 493(7432): 338-45.
39. Neff F. Rapamycin extends murine lifespan but has limited effects on aging. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(8): 3272-91.
40. Vitale G., Barbieri M., Kamenetskaya M., Paolisso G. GH/ IGF -1/ insulin system in centenarians. *Mech. Ageing Dev.* 2017; 165: 107-14.
41. Sadagurski M., Cady G., Miller R.A. Anti-aging drugs reduce hypothalamic inflammation in a sex-specific manner. *Aging Cell.* 2017; 16(4): 652-60.
42. Greer K.A., Hughes L.M., Masternak M.M. Connecting serum IGF-1, body size, and age in the domestic dog. *Age (Dordr.).* 2011; 33(3): 475-83.
43. Kienzle E., Moik K. A pilot study of the body weight of pure-bred client-owned adult cats. *Br. J. Nutr.* 2011; 106(Suppl 1): S113-5.
44. Brosnahan M.M., Paradis M.R.. Demographic and clinical characteristics of geriatric horses: 467 cases (1989-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003; 223(1): 93-8.
45. Holzenberger M. IGF-1 signaling and effects on longevity. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2011; 68: 237-49.
46. Taguchi A, Wartschow LM, White MF. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science.* 2007; 317(5836): 369-72.

Поступила 24.10.19
Принята к печати 29.10.19