

РОЛЬ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА



© Е.Л. Соркина¹, В.В. Чичкова^{1*}, И.А. Скляник¹, М.В. Шестакова¹, Г.А. Мельниченко¹, А. Баркан²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Мичиганский университет, Энн-Арбор, Мичиган, США

Точные физиологические основы подавления секреции гормона роста пероральным приемом глюкозы на сегодняшний день остаются неизвестными, несмотря на широкое применение перорального глюкозотолерантного теста в эндокринологии. Отсутствие подавления гормона роста глюкозой встречается примерно у трети пациентов с акромегалией, а также при других расстройствах. В настоящее время известно, что на секрецию гормона роста воздействуют различные факторы, такие как возраст, пол, индекс массы тела и перераспределение жировой ткани. Также появляются данные о влиянии на секрецию гормона роста не только избыточной массы тела, но и переизбытка. Как известно, оба этих состояния связаны с гиперинсулинемией, что определяет возможность ее преимущественной роли в подавлении секреции гормона роста. Целью данного обзора является обсуждение накопленных данных об изолированном влиянии на секрецию гормона роста гипергликемии и гиперинсулинемии, а также других метаболических регуляторов и состояний, влияющих на его сигналинг. Понимание патофизиологических основ этих механизмов необходимо для дальнейших исследований роли глюкозы и инсулина в метаболической регуляции секреции гормона роста. При этом важно учитывать, что исследования на животных моделях затруднены межвидовыми различиями в ответе гормона роста на нагрузку глюкозой, и единственной возможной доступной моделью у здоровых людей авторам представляется использование гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *гормон роста; инсулин; глюкоза; пероральный глюкозотолерантный тест.*

THE ROLE OF GLUCOSE AND INSULIN IN THE METABOLIC REGULATION OF GROWTH HORMONE SECRETION

© Ekaterina L. Sorkina¹, Valentina V. Chichkova^{1*}, Igor A. Sklyanik¹, Marina V. Shestakova¹, Galina A. Mel'nichenko¹, A. Barkan²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

The exact physiological basis for the suppression of growth hormone secretion by oral glucose intake remains unknown, despite the widespread use of the oral glucose tolerance test in endocrinology. Lack of growth hormone suppression by glucose occurs in about a third of patients with acromegaly, as well as in other disorders. It is currently known that the secretion of growth hormone is affected by various factors, such as age, gender, body mass index, and the redistribution of adipose tissue. There is also evidence of the impact of overeating as well as being overweight on the secretion of growth hormone. It is known that both of these conditions are associated with hyperinsulinemia, which determines the possibility of its predominant role in suppressing the secretion of growth hormone. The purpose of this review is to discuss the accumulated data on the isolated effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on growth hormone secretion, as well as other metabolic regulators and conditions affecting its signaling. Understanding of the pathophysiological basis of these mechanisms is essential for further research of the role of glucose and insulin in the metabolic regulation of growth hormone secretion. However, the studies in animal models are complicated by interspecific differences in the response of growth hormone to glucose loading, and the only possible available model in healthy people may be the hyperinsulinemic euglycemic clamp.

KEYWORDS: *growth hormone; insulin; glucose; oral glucose tolerance test.*

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА В НОРМЕ — ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

Гормон роста (ГР), или соматотропин, — это однопептидный полипептид, состоящий из 191 аминокислоты. ГР стимулирует физический рост и развитие людей и животных, а также играет важную роль в поддержании нормального функционирования организма, оказывая различные метаболические эффекты, участвуя в процессах репродукции и старения [1, 2]. Основным метабо-

лическим действием ГР является стимуляция липолиза и окисления липидов [3–5].

ГР вырабатывается соматотрофными клетками передней доли гипофиза в пульсовом режиме: пик его секреции выпадает на поздние вечерние и ранние ночные часы (циркадный ритм), одновременно с наступлением фазы медленноволнового сна, а амплитуда и частота секреторных пульсов ГР модулируются различными факторами, такими как возраст, половые гормоны, состояние питания [6]. Классическая регуляция



секреции ГР осуществляется двумя гипоталамическими гормонами: рилизинг-гормоном ГР (ГРРГ) и соматостатином, которые оказывают на соматотрофы передней доли гипофиза стимулирующее и ингибирующее влияние соответственно (рис. 1). Пульсовые выбросы ГР вызываются аналогичными эпизодами гипоталамической секреции ГРРГ. Было показано, что пассивная иммунонейтрализация ГРРГ у крыс, как и блокада рецепторов ГРРГ специфическим антагонистом у людей, устраняет генерацию пульсов ГР [7, 8].

Базальная секреция ГР определяется массой соматотрофов и тонусом соматостатина. Соматостатин также снижает гипофизарный ответ ГР на ГРРГ [9], базальную секрецию ГР [10] и, вероятно, контролирует циркадный ритм секреции ГР [11]. Все известные стимуляционные тесты ГР (проба с инсулиновой гипогликемией, клонидином, аргинином, пиридоستيном, Л-ДОПА, рилизинг-пептидом-6 ГР) требуют наличия эндогенного ГРРГ для своего эффекта [12, 13]. Еще одним известным активатором секреции ГР является грелин — кишечный пептид и лиганд рецептора секретора ГР. Грелин также непосредственно способствует выработке ГР соматотрофами в дополнение к его стимулирующему воздействию на секрецию ГРРГ и, менее выраженному, — соматостатина [14]. Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) оказывает значительное ингибирующее влияние

на секрецию ГР по механизму отрицательной обратной связи с гипофизом и гипоталамусом. ИФР-1 может ингибировать как спонтанный, так и стимулированный ГРРГ выброс ГР и оказывать стимулирующее влияние на соматостатиновые нейроны [15]. На секрецию ГР оказывает влияние также целый ряд факторов, таких как нейропептиды, нейротрансмиттеры, периферические гормоны, такие как тироксин, глюкокортикоиды, половые стероиды, лептин и различные метаболические сигналы, — все это вместе формирует комплексную регуляцию секреции ГР [16–18]. Одними из ключевых факторов, оказывающих влияние на секрецию и сигналинг ГР, являются глюкоза и инсулин [19, 20].

ФУНКЦИИ СЕКРЕТОРНОГО ПРОФИЛЯ ГОРМОНА РОСТА

ГР выполняет две основные функции: стимуляцию роста посредством повышения синтеза ИФР-1 во всех тканях и регуляцию метаболизма (в первую очередь липолиза). При достаточном питании и в присутствии нормальной секреции инсулина метаболическая функция ГР не выражена, но при голодании (подавленная секреция инсулина) ГР становится главным регулятором метаболизма, поставляющим продукты липолиза, как энергетические субстраты, поддерживающие жизненные функции [21].

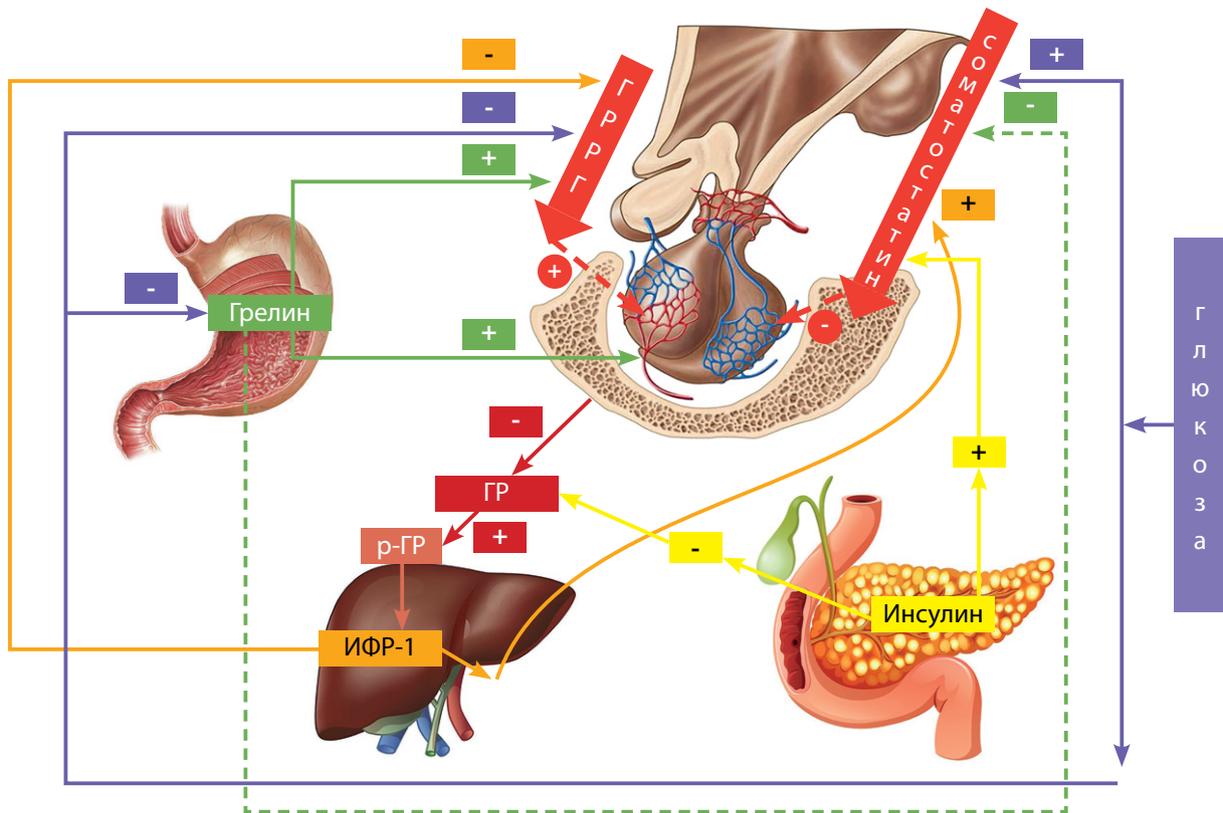


Рисунок 1. Модель физиологической регуляции секреции гормона роста (адаптировано из [19]).

ГР синтезируется, хранится и секретируется соматотрофными клетками передней доли гипофиза, получая стимуляцию ГРРГ из гипоталамуса. Чрезмерно высокий уровень ГР в крови дает отрицательную обратную связь гипоталамусу и гипофизу через ось ГР/рецептор-ГР/ИФР-1, предотвращая дальнейшую секрецию ГР. ГР в гипофизе регулируется соматостатином гипоталамуса. Инсулин может напрямую связываться с рецептором инсулина на соматотрофных клетках в гипофизе и ингибировать секрецию ГР [19]. Грелин стимулирует выработку ГРРГ, оказывает слабое тормозящее действие на соматостатин, а также непосредственно стимулирует секрецию ГР из соматотрофных клеток гипофиза. Для ГР-стимулирующего эффекта грелина абсолютно необходимо участие ГРРГ [13].

Примечание: - — торможение; + — стимуляция; ГР — гормон роста; р-ГР — рецептор гормона роста; ГРРГ — гормон роста-рилизинг-гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

Индукция тканевого ИФР-1 и, как результат этого, соматический рост также зависят от манеры презентации ГР (пульсовая или постоянная базальная) периферическим тканям. Эксперименты у крыс и людей выявили диаметрально противоположные ответы. У крыс только пульсовое введение ГР подняло уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) инсулиноподобного фактора роста-1 [22], в то время как этот эффект у людей был выражен только при постоянной инфузии ГР, а стимуляция липолиза была осуществлена именно пульсовым введением ГР, копирующим пульсовый образ эндогенной секреции ГР [22, 23].

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ГЛЮКОЗЫ, ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА СЕКРЕЦИЮ И СИГНАЛИНГ ГОРМОНА РОСТА

Влияние глюкозы на секрецию ГР было показано еще в начале 1960-х гг. и с тех пор подтверждено многими авторами. Так, хорошо известно, что гипогликемия оказывает стимулирующее действие на секрецию ГР, и поэтому проба с инсулиновой гипогликемией используется в клинической практике для оценки адекватности секреции ГР, в частности, для диагностики соматотропной недостаточности. В то же время пероральный прием глюкозы подавляет секрецию ГР и позволяет оценить ингибирующий контроль секреции ГР [24]. Тем не менее некоторые аспекты патогенетических основ влияния глюкозы на секрецию ГР еще только предстоит изучить.

Исследование данной проблемы на животных моделях затруднено межвидовыми различиями в ответе ГР на нагрузку глюкозой и на голодание. Так, если у людей резкое падение уровня глюкозы в крови стимулирует секрецию ГР, то у крыс оно либо не изменяет, либо подавляет ее [25]. При длительном воздействии высокой концентрации глюкозы на культивируемые клетки передней доли гипофиза крыс был сделан вывод, что непосредственно содержание глюкозы в окружающем растворе модулирует высвобождение ГР, а также снижает его ответ на соматостатин [26].

В последующих исследованиях на моделях крыс *in vivo* определили, что и острая гипо-, и гипергликемия стимулируют мРНК соматостатина, тогда как мРНК ГРРГ стимулируется только гипергликемией [27].

Хроническая гипергликемия, клинически проявляющаяся сахарным диабетом (СД), также оказывает противоположное воздействие на выработку ГР у людей и крыс.

При СД 2 типа (СД2) данные противоречивы. Спонтанная и стимулируемая ГРРГ секреция ГР может быть увеличена, в норме или снижена [28]. Одной из основных детерминант различий этого ответа является ожирение, при котором пациенты с СД2 демонстрируют значительно меньшую реакцию ГР на ГРРГ по сравнению с худыми людьми и пациентами с диабетом без ожирения [29, 30].

СД 1 типа сопровождается повышенной пульсовой секрецией ГР и усиленным выбросом ГР после введения ГРРГ [31, 32]. У грызунов СД, вероятно, снижает пульсирующую секрецию ГР и ослабляет его секреторный ответ на ГРРГ. Гипергликемия, по-видимому, напрямую влияет на соматотрофные клетки гипофиза, снижая высвобождение ГР в ответ на ГРРГ или увеличивая высвобождение

соматостатина [33–35]. Этот ослабленный ответ ГР восстанавливается после лечения антисывороткой к соматостатину или анестезией пентобарбиталом, которая, предположительно, подавляет высвобождение соматостатина [36]. При стрептозотоцин-индуцированном СД секреция ГР у крыс снижается вместе со снижением мРНК ГРРГ и мРНК соматостатина [37]. Однако важно отметить, что некоторое уменьшение выброса гормонов гипофизом при введении высоких доз стрептозотоцина может быть вторичным по отношению к токсическому разрушению соматотрофных клеток [38]. Суммируя вышеприведенные факты, можно сказать, что автоматическое использование данных, полученных у крыс (самой распространенной модели), для интерпретации динамики ГР у людей требует большой осторожности.

ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ И СОСТОЯНИЙ НА СЕКРЕЦИЮ ГОРМОНА РОСТА

Одним из регуляторов секреции ГР являются аминокислоты, в частности аргинин. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что болюсное введение аргинина повышает экспрессию гена ГР и индуцирует инсулинорезистентность [39].

Повышенные уровни свободных жирных кислот (СЖК) у тучных пациентов также играют роль в патогенезе гипосекреции ГР при ожирении. Для уточнения их роли Massarì M. и соавт. изучали влияние снижения уровня СЖК плазмы, индуцированного пероральным приемом антилипидического препарата (аципимокса), на ответ ГР на ГРРГ самостоятельно или в сочетании с аргинином. Полученные данные свидетельствовали о том, что острое снижение уровня СЖК в плазме крови у больных ожирением восстанавливает их соматотропную реактивность, в то время как на секрецию ГР у здоровых лиц оно не влияет [40]. Недостаточно изученными являются парадоксальные реакции ГР на повышение СЖК: их фармакологическое повышение блокирует секрецию ГР [41], в то время как при голодании вследствие гипогликемии их эндогенное повышение сопровождается стимуляцией секреции ГР [42].

Во многих исследованиях продемонстрирована обратная связь уровней ГР и индекса массы тела [43], особенно при ожирении (при индексе массы тела более 30 кг/м²) [44]. В целом исследования секреции ГР при ожирении показали снижение как спонтанной [45], так и стимулированной секреции ГР [46]. Однако, согласно полученным позже данным Anderwald С.Н. и соавт., именно инсулинорезистентность, а не индекс массы тела, оказывает существенное влияние на уровни ГР — как тощачковые, так и в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) [47].

Важно отметить, что у пациентов с нарушением секреции ГР как при акромегалии, так и при дефиците ГР нарушена чувствительность к инсулину, причем это никак не связано с жировыми отложениями. При акромегалии наблюдается снижение количества жировой массы и повышение инсулинорезистентности, а мыши с изолированным дефицитом ГР характеризуются лучшей чувствительностью к инсулину, несмотря на избыток жировой массы. У людей с дефицитом ГР определяется увеличение количества жировых отложений в составе

тела и уменьшение массы свободного жира, но результаты относительно чувствительности к инсулину противоречивы, так как предполагается существование других факторов, влияющих на инсулинорезистентность [48].

Также имеются данные о подавлении секреции ГР не только при ожирении, но и на фоне перекармливания [49]. Как известно, оба этих состояния связаны с гиперинсулинемией, что демонстрирует возможность ее преимущественной роли в подавлении секреции ГР. В экспериментах с перекармливанием установлено, что избыточное потребление пищи в течение 2 дней, еще до появления какого-либо прибавления веса, подавляет секрецию ГР, что на ранних стадиях ослабляет резистентность к инсулину и гиперлипидемию и, в свою очередь, снижает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [49].

ГОРМОН РОСТА И ИФР-1: ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

С целью подтверждения прямой связи между секрецией ГР и ИФР-1 Hartman M.L. и соавт. в своих работах проводили исследование с введением рекомбинантного ИФР-1 (рИФР-1) человека мужчинам в состоянии эугликемии, голодавшим на протяжении 32 ч, для усиления секреции ГР. В результате инфузии рИФР-1 человека скорость секреции ГР снизилась через ½ мин и оставалась подавленной после этого. В процессе инфузии физиологического раствора (в контрольной группе) скорость секреции ГР оставалась повышенной. Сделан вывод, что секреция ГР, повышенного натошак, быстро подавляется в состоянии эугликемии с помощью низких доз инфузии рИФР-1 человека. Этот эффект рИФР-1, вероятно, опосредуется через рецепторы ИФР-1 независимо от его инсулиноподобного метаболического действия [50]. В других работах с голоданием и введением рИФР-1 Charman I.M., Hartman M.L. и соавт. определяли время восстановления секреции ГР после его подавления. Результаты работы показали, что ГР сыворотки крови был максимально подавлен в течение 2 ч и оставался подавленным в течение 2 ч после инфузии рИФР-1 человека. Тесная временная связь между секрецией после подавления ГР и падением концентрации свободного ИФР-1, а также отсутствие какой-либо связи с общими концентрациями ИФР-1 позволили предположить, что несвязанный (свободный) ИФР-1 является основным компонентом ИФР-1, ответственным за это подавление [51]. Важно отметить, что на подавление ГР после введения рИФР-1 человека влияет также возраст испытуемых. Charman I.M. и соавт. пришли к выводу, что способность экзогенного рИФР-1 подавлять концентрацию ГР в сыворотке крови снижается с увеличением возраста. Это говорит о том, что повышенная чувствительность к эндогенной отрицательной обратной связи ИФР-1 не является причиной снижения секреции ГР, которое происходит со старением [52].

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА СЕКРЕЦИЮ И СИГНАЛИНГ ГОРМОНА РОСТА

Молекулярные механизмы подавления инсулином секреции ГР на данный момент до конца не известны. Ранее было изучено влияние физиологических доз инсулина на уровни стимулированной трийодтиронином (T_3) мРНК ГР в опухолевых клетках гипофиза крысы. Инсулин

(7 нмоль/л) селективно подавлял стимулированные T_3 уровни мРНК ГР в опухолевых клетках гипофиза на 58%. Это подавляющее действие инсулина происходило независимо от синтеза белка и, по-видимому, опосредовано как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне [53, 54].

Известно, что контроль над транскрипцией генов обычно обеспечивается транскриптивными факторами, которые связываются с вышестоящими регуляторными элементами. Поскольку инсулин регулирует транскрипцию гена ГР, в некоторых исследованиях было продемонстрировано связывание инсулина через инсулин-индуцированный ДНК-связывающий белок с геном ГР человека, что предполагает транскриптивную роль инсулина в опосредовании экспрессии гена полипептидного гормона [55]. В исследованиях Prager и соавт. было проверено влияние инсулина на экспрессию трансфицированного гена ГР человека. Фрагмент гена ГР человека был размножен в рUC18 и трансфицирован кальций-фосфатным шоком в клетки HeLa и GC соответственно. Трансфицированные клетки, выращенные в свободной от сыворотки среде в течение 72 ч, экспрессировали человеческий ГР. Результаты показали, что инсулин (0,7–7 нМ) подавлял как базальную, так и стимулированную гидрокортизоном (100 нМ) экспрессию вновь синтезированного 22-кДа ГР в зависимости от дозы. Инсулин (7 нМ) также подавлял базальные и гидрокортизон-стимулированные транскрипты мРНК ГР в трансфицированных клетках. Промотор ГР определял чувствительность к инсулину через репортерный ген хлорамфениколацетилтрансферазы. Следовательно, cis-действующие регуляторные последовательности, находящиеся в 5'-фланкирующей области пары 497 оснований гена ГР человека, по-видимому, необходимы для ответа гена ГР человека на сигнал инсулина [56]. Также в последнее время обсуждается роль инсулина, синтезированного в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, в регуляции секреции ГР гипофизом. Таким образом, патогенетическая связь между секрецией ГР и инсулином не вызывает сомнений, однако фундаментальные основы этой связи требуют дальнейшего изучения [57].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА НА ПОДАВЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА: РОЛЬ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Несмотря на то что влияние перорального приема глюкозы на секрецию ГР описано уже более 50 лет назад [24], точный механизм этого воздействия до сих пор остается неизученным. Стандартизированный ПГТТ с 75 г глюкозы — это широко распространенный метод диагностики нарушений углеводного обмена, таких как нарушенная толерантность к глюкозе и СД, но он также используется для подтверждения или исключения диагноза при клиническом подозрении на акромегалию [58]. Подавление ГР в ПГТТ ниже 1 нг/мл через 2 ч после нагрузки в настоящее время считается критерием исключения акромегалии в дополнение к уровням ИФР-1 в пределах возрастных референсных значений [59].

Предполагается, что подавление ГР в ПГТТ связано с глюкозозависимым повышением уровня соматостатина.

Это предположение основывается на данных о том, что у здоровых людей секреция ГР в ответ на ГРРГ или секреторный ГР уменьшается после перорального приема глюкозы [60, 61]. Кроме того, ингибитор ацетилхолинэстеразы пиридогистимин нивелирует подавление ГР глюкозой, предположительно, путем супрессии секреции соматостатина гипоталамусом [62].

Позже было высказано предположение о роли грелина в регуляции эффекта глюкозы на ГР [63]. По результатам многофакторного анализа в исследовании Pena-Bello L. и соавт., грелин оказался единственным предиктором тощаковых и пиковых уровней ГР на фоне пероральной нагрузки глюкозой у женщин [64]. Интересно, что некоторые авторы продемонстрировали отсутствие связи максимального подавления ГР именно с приемом глюкозы, выявив аналогичное снижение уровня ГР после приема воды и даже при случайных измерениях, показав, что глюкоза скорее ингибирует спонтанные выбросы ГР [65, 66].

Несмотря на недостаточное изучение патофизиологических основ этого процесса, недавно появилось предположение о нарушении взаимодействия между соматостатином и ГРРГ, а также была показана связь между эктопической гипофизарной экспрессией рецептора глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида и парадоксальной реакцией гормона роста на ПГТТ [67]. Наименее выраженное подавление ГР в ПГТТ наблюдается в подростковом возрасте [68]. Уровни секреции ГР снижаются с возрастом — на 14% каждые 10 лет, начиная с 20-летнего возраста [45], а также было показано, что с возрастом снижаются и уровни максимально подавленного ГР в ПГТТ [69]. Наиболее вероятно это связано с относительным дефицитом ГРРГ и грелина и усиленной секрецией соматостатина у пожилых людей [70]. Для женщин, по сравнению с мужчинами, характерно менее выраженное подавление ГР в ПГТТ как в здоровой популяции [71], так и среди пациентов с акромегалией [72]. Предполагается, что это связано с исходно более высоким базальным уровнем ГР у женщин, что было показано в некоторых исследованиях [73, 74]. У пациентов с приобретенной липодистрофией вследствие высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции не наблюдалось обратного повышения уровня ГР во время 2-часового ПГТТ, что предполагает влияние перераспределения подкожной жировой клетчатки на более длительную супрессию ГР [75].

Однако самый простой начальный вопрос о механизме действия ПГТТ никогда не был задан: какой компонент его является патогенетическим: инсулин или глюкоза? У здоровых людей пероральный прием глюкозы сопровождается повышением уровней глюкозы и инсулина и подавлением уровня ГР в сыворотке крови на 2–3 ч, а затем наблюдается отсроченное повышение уровня ГР через 3–5 ч после приема глюкозы [76]. Таким образом, дифференциация специфических ингибирующих эффектов инсулина и глюкозы на ГР становится практически невозможной. Проведение ПГТТ у больных СД 1 типа с отсутствующей секрецией инсулина может быть более информативным, но этические ограничения подобного эксперимента очевидны. Гиперинсулинемический нормогликемический клэмп может быть единственной реалистически доступной моделью.

Фундаментальные механизмы, контролирующие секрецию ГР и его действие, до сих пор недостаточно изу-

чены и противоречивы. Механизмы регуляции секреции ГР фармакологическими препаратами были освещены в множествах исследований с допаминергическими, адренергическими, холинергическими препаратами [77, 78]. Так как все они имеют нейронные гипоталамические точки приложения, их исследования позволили судить о нейрорегуляции секреции ГРРГ и, в меньшей степени, соматостатина [79]. Использование антагониста к рецептору ГРРГ [7] и другие физиологические протоколы [12] уже продемонстрировали эффект этих препаратов на секрецию ГРРГ и соматостатина. Их релевантность к физиологической, эндогенной регуляции секреции ГР остается под сомнением: в обычной жизни мы не регулируем выбросы или подавление ГР введением допаминергических или антидопаминергических лекарств, β -блокаторов или антихолинергического пиридогистимина. Парадоксально, но регуляция ГР метаболическими факторами, постоянно присутствующими в нашем организме, никогда не изучалась с достаточной научной точностью. Каким образом пероральный прием глюкозы подавляет ГР — за счет повышения глюкозы или за счет повышения инсулина — это один из примеров. Мы предполагаем, что этот вопрос может быть решен с использованием клэмп-технологий, что никогда не применялось. Это крайне релевантно для понимания роли ГР в патогенезе СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ использованной литературы позволил сделать вывод, что, несмотря на то, что влияние глюкозы на секрецию ГР известно с середины прошлого столетия, конкретные механизмы подавления секреции ГР пероральным приемом глюкозы остаются неизвестными. Патогенетическая связь между секрецией ГР и секрецией инсулина как при нагрузке глюкозой, так и при других состояниях, характеризующихся инсулинорезистентностью, не вызывает сомнений, однако требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание межвидовые различия в ответе ГР на нагрузку глюкозой, оценить изолированное влияние гиперинсулинемии на регуляцию секреции ГР представляется возможным только во время проведения гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Исследование причинно-следственной связи и влияния различных факторов на результат при проведении ПГТТ поможет глубже понять механизм секреции ГР, что, в свою очередь, позволит более точно интерпретировать результаты, в том числе и для больных с «парадоксальным ответом».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-75-00068.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Frank SJ. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor I, and Growth: Local Knowledge. *Endocrinology*. 2007;148(4):1486-1488. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-0064>
- Lichanska AM, Waters MJ. How growth hormone controls growth, obesity and sexual dimorphism. *Trends Genet*. 2008;24(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.10.006>
- Raben MS, Hollenberg CH. Effect of growth hormone on plasma fatty acids. *J Clin Invest*. 1959;38(3):484-488. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI103824>
- Møller N, Jørgensen JOL, Alberti KGMM, et al. Short-Term Effects of Growth Hormone on Fuel Oxidation and Regional Substrate Metabolism in Normal Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1179-1186. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1179>
- Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические эффекты гормона роста // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №4. — С. 55-59. [Vorotnikova S, Pigarova E, Dzeranova L. Metabolicheskie efekty hormona rosta. *Obesity and metabolism*. 2011;8(4):55-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5308>
- Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):285-300. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.22>
- Ocampo-Lim B. Nocturnal growth hormone (GH) secretion is eliminated by infusion of GH-releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4396-4399. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.81.12.4396>
- Jaffe CA. Suppression of Growth Hormone (GH) Hypersecretion due to Ectopic GH-Releasing Hormone (GHRH) by a Selective GHRH Antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):634-637. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.82.2.634>
- Goldenberg N, Barkan A. Factors Regulating Growth Hormone Secretion in Humans. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(1):37-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2006.11.003>
- Dimaraki EV, Jaffe CA, Bowers CY, et al. Pulsatile and nocturnal growth hormone secretions in men do not require periodic declines of somatostatin. *Am J Physiol Metab*. 2003;285(1):E163-E170. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2002>
- Jaffe CA. Nocturnal augmentation of growth hormone (GH) secretion is preserved during repetitive bolus administration of GH-releasing hormone: potential involvement of endogenous somatostatin—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3321-3326. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.80.11.3321>
- Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli. *J Clin Invest*. 1996;97(4):934-940. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118516>
- Pandya N. Growth Hormone (GH)-Releasing Peptide-6 Requires Endogenous Hypothalamic GH-Releasing Hormone for Maximal GH Stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1186-1189. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.83.4.1186>
- Carreira MC, Crujeiras AB, Andrade S, et al. Ghrelin as a GH-Releasing Factor. *Endocr Dev*. 2013;25:49-58. doi: <https://doi.org/10.1159/000346052>
- Bermann M, Jaffe CA, Tsai W, et al. Negative feedback regulation of pulsatile growth hormone secretion by insulin-like growth factor I. Involvement of hypothalamic somatostatin. *J Clin Invest*. 1994;94(1):138-145. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117299>
- Carro E, Señarís RM, Seoane LM, et al. Role of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone and Somatostatin on Leptin-Induced GH Secretion. *Neuroendocrinology*. 1999;69(1):3-10. doi: <https://doi.org/10.1159/000054397>
- Fernández-Pérez L, de Mirecki-Garrido M, Guerra B, et al. Sex steroids and growth hormone interactions. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(4):171-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2016.04.006>
- Birzniece V, Sata A, Ho KK. Growth hormone receptor modulators. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(2):145-156. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-008-9089-x>
- Qiu H, Yang JK, Chen C. Influence of insulin on growth hormone secretion, level and growth hormone signalling. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(5):541-556. doi: <https://doi.org/10.13294/j.aps.2017.0062>
- Kim S, Park M. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(3):145-152. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>
- Sakharova A, Horowitz J, Surya S, et al. Role of Growth Hormone in Regulating Lipolysis, Proteolysis, and Hepatic Glucose Production during Fasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2755-2759. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0079>
- Isgaard J, Carlsson L, Isaksson O, et al. Pulsatile Intravenous Growth Hormone (GH) Infusion to Hypophysectomized Rats Increases Insulin-Like Growth Factor I Messenger Ribonucleic Acid in Skeletal Tissues More Effectively than Continuous GH Infusion. *Endocrinology*. 1988;123(6):2605-2610. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-123-6-2605>
- Surya S, Horowitz J, Goldenberg N, et al. The Pattern of Growth Hormone Delivery to Peripheral Tissues Determines Insulin-Like Growth Factor-1 and Lipolytic Responses in Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2828-2834. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0638>
- Roth J, Glick SM, Yalow RS, et al. Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. *Metabolism*. 1963;12:577-579.
- Okada K, Suzuki N, Sugihara H, et al. Effects of hyper- and hypoglycemia on blood growth hormone level in free-feeding rats with anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus. *Brain Res*. 1995;699(1):33-41. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00849-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00849-1)
- Renier G, Serri O. Effects of acute and prolonged glucose excess on growth hormone release by cultured rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*. 1991;54(5):521-525. doi: <https://doi.org/10.1159/000125947>
- Murao K, Sato M, Mizobuchi M, et al. Acute effects of hypoglycemia and hyperglycemia on hypothalamic growth hormone-releasing hormone and somatostatin gene expression in the rat. *Endocrinology*. 1994;134(1):418-423. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.134.1.7903934>
- Giustina A. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human. *Endocr Rev*. 1998;19(6):717-797. doi: <https://doi.org/10.1210/er.19.6.717>
- Giustina A, Bresciani E, Tassi C, et al. Effect of pyridostigmine on the growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in lean and obese type II Diabetic patients. *Metabolism*. 1994;43(7):893-898. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(94\)90273-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90273-9)
- Kopelman PG, Mason AC, Noonan K, Monson JP. Growth hormone response to growth hormone releasing factor in diabetic men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28(1):33-38. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb01200.x>
- Hayford J, Danney M, Hendrix J, et al. Integrated concentration of growth hormone in juvenile-onset diabetes. *Diabetes*. 1980;29(5):391-398. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.29.5.391>
- Ismail I, Scanlon M, Peters J. Cholinergic control of growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone in insulin dependent diabetics: evidence for attenuated hypothalamic somatostatinergic tone and decreased GH autofeedback. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(2):149-157. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb00987.x>
- Patel YC, Wheatley T, Zingg HH. Increased blood somatostatin concentration in streptozotocin diabetic rats. *Life Sci*. 1980;27(17):1563-1570. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(80\)90565-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90565-2)
- Ndon JA, Giustina A, Wehrenberg WB. Hypothalamic regulation of impaired growth hormone secretion in diabetic rats. 1. Studies in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 1992;55(5):500-505. doi: <https://doi.org/10.1159/000126163>
- Joanny P, Peyre G, Steinberg J, et al. Effect of diabetes on in vivo and in vitro hypothalamic somatostatin release. *Neuroendocrinology*. 1992;55(5):485-491. doi: <https://doi.org/10.1159/000126161>
- Tannenbaum GS. Growth hormone secretory dynamics in streptozotocin diabetes: evidence of a role for endogenous circulating somatostatin. *Endocrinology*. 1981;108(1):76-82. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-108-1-76>
- Olchovsky D, Bruno JF, Wood TL, et al. Altered pituitary growth hormone (GH) regulation in streptozotocin-diabetic rats: a combined defect of hypothalamic somatostatin and GH-releasing factor. *Endocrinology*. 1990;126(1):53-61. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-126-1-53>

38. Liu K, Paterson AJ, Konrad RJ, et al. Streptozotocin, an O-GlcNAcase inhibitor, blunts insulin and growth hormone secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;194(1-2):135-146. doi: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00155-7](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00155-7)
39. de Castro Barbosa T, Lourenço Poyares L, Fabres Machado U, et al. Chronic oral administration of arginine induces GH gene expression and insulin resistance. *Life Sci*. 2006;79(15):1444-1449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.04.004>
40. Maccario M, Procopio M, Grotto S, et al. Effects of acipimox, an antilipolytic drug, on the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in obesity. *Metabolism*. 1996;45(3):342-346. doi: [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(96\)90288-7](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(96)90288-7)
41. Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C, et al. Free fatty acids block growth hormone (GH) releasing hormone-stimulated GH secretion in man directly at the pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(4):634-642. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-65-4-634>
42. Ho PJ, Friberg RD, Barkan AL. Regulation of pulsatile growth hormone secretion by fasting in normal subjects and patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):812-819. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517371>
43. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1254-1262. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2084>
44. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Growth hormone nadir during oral glucose load depends on waist circumference, gender and age: normative data in 231 healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):234-240. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03896.x>
45. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(5):1081-1088. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-1081>
46. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, et al. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med*. 1984;311(22):1403-1407. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198411293112203>
47. Anderwald C-H, Tura A, Gessl A, et al. Whole-Body Insulin Sensitivity Rather than Body-Mass-Index Determines Fasting and Post-Glucose-Load Growth Hormone Concentrations. Wöfl S, ed. *PLoS One*. 2014;9(12):e115184. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115184>
48. Garmes HM, Castillo AR. Insulin signaling in the whole spectrum of GH deficiency. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(6):582-591. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-399700000188>
49. Cornford AS, Barkan AL, Hinko A, et al. Suppression in growth hormone during overeating ameliorates the increase in insulin resistance and cardiovascular disease risk. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(10):E1264-E1272. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00320.2012>
50. Hartman ML, Clayton PE, Johnson ML, et al. A low dose euglycemic infusion of recombinant human insulin-like growth factor I rapidly suppresses fasting-enhanced pulsatile growth hormone secretion in humans. *J Clin Invest*. 1993;91(6):2453-2462. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI116480>
51. Chapman IM, Hartman ML, Pieper KS, et al. Recovery of growth hormone release from suppression by exogenous insulin-like growth factor I (IGF-I): evidence for a suppressive action of free rather than bound IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2836-2842.
52. Chapman IM, Hartman ML, Pezzoli SS, et al. Effect of aging on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor-I negative feedback. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(9):2996-3004. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4223>
53. Yamashita S, Melmed S. Insulin regulation of rat growth hormone gene transcription. *J Clin Invest*. 1986;78(4):1008-1014. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI112654>
54. Yamashita S, Melmed S. Effects of insulin on rat anterior pituitary cells. Inhibition of growth hormone secretion and mRNA levels. *Diabetes*. 1986;35(4):440-447. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.35.4.440>
55. Prager D, Gebremedhin S, Melmed S. An insulin-induced DNA-binding protein for the human growth hormone gene. *J Clin Invest*. 1990;85(5):1680-1685. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI114620>
56. Prager D, Melmed S. Insulin regulates expression of the human growth hormone gene in transfected cells. *J Biol Chem*. 1988;263(32):16580-16585. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)37429-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)37429-5)
57. Kim K, Lee J, Cho JH, Kim E-K. Insulin synthesized in the paraventricular nucleus of the hypothalamus regulates body length by modulating pituitary growth hormone production. *IBRO Reports*. 2019;6:S390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2019.07.1239>
58. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-2573. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra062453>
59. Plöckinger U. Medical therapy of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:268957. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/268957>
60. Masuda A, Shibasaki T, Nakahara M, et al. The effect of glucose on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(3):523-526. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-60-3-523>
61. Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):265-271. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01595.x>
62. Peñalva A, Burguera B, Casabiell X, et al. Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses the inhibitory effect of hyperglycemia on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in man: does acute hyperglycemia act through hypothalamic release of somatostatin?. *Neuroendocrinology*. 1989;49(5):551-554. doi: <https://doi.org/10.1159/000125166>
63. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(3):325-328. doi: <https://doi.org/10.1042/cs1030325>
64. Pena-Bello L, Pertega-Diaz S, Outeiriño-Blanco E, et al. Effect of Oral Glucose Administration on Rebound Growth Hormone Release in Normal and Obese Women: The Role of Adiposity, Insulin Sensitivity and Ghrelin. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121087. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121087>
65. Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, et al. Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(3):771-776. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-3-771>
66. Grotto S, Razzore P, Gaia D, et al. Three-hour spontaneous GH secretion profile is as reliable as oral glucose tolerance test for the diagnosis of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2):123-127. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345139>
67. Hage M, Kamenický P, Chanson P. Growth Hormone Response to Oral Glucose Load: From Normal to Pathological Conditions. *Neuroendocrinology*. 2019;108(3):244-255. doi: <https://doi.org/10.1159/000497214>
68. Misra M, Cord J, Prabhakaran R, et al. Growth hormone suppression after an oral glucose load in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4623-4629. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1244>
69. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, et al. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3142-3147. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8631>
70. Russell-Aulet M, Jaffe CA, Demott-Friberg R, et al. In vivo semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3490-3497. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6063>
71. Verrua E, Filopanti M, Ronchi CL, et al. GH response to oral glucose tolerance test: a comparison between patients with acromegaly and other pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E83-E88. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1115>
72. Colao A, Amato G, Pedroncelli AM, et al. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(6):532-538. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345496>
73. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):374-381. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-72-2-374>

74. Freda PU, Landman RE, Sundeen RE, et al. Gender and age in the biochemical assessment of cure of acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(3):163-171. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1015314906972>
75. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, et al. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(4):244-253. doi: <https://doi.org/10.1080/00365540410019381>
76. Yalow RS, Goldsmith SJ, Berson SA. Influence of physiologic fluctuations in plasma growth hormone on glucose tolerance. *Diabetes*. 1969;18(6):402-408. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.18.6.402>
77. Sandret L, Maisson P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327-1335. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
78. Devesa J, Diaz MJ, Tresguerres JA, et al. Evidence that alpha 2-adrenergic pathways play a major role in growth hormone (GH) neuroregulation: alpha 2-adrenergic agonism counteracts the inhibitory effect of muscarinic cholinergic receptor blockade on the GH response to GH-releasing hormone, while alpha 2-adrenergic blockade diminishes the potentiating effect of increased cholinergic tone on such stimulation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(2):251-256. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-73-2-251>
79. Low LCK. Growth Hormone-Releasing Hormone: Clinical Studies and Therapeutic Aspects. Seoane LM, ed. *Neuroendocrinology*. 1991;53(1):37-40. doi: <https://doi.org/10.1159/000125793>

Рукопись получена: 09.09.2020. Одобрена к публикации: 21.01.2021. Опубликовано online: 10.02.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чичкова Валентина Валерьевна**, клинический ординатор [**Valentina V. Chichkova**, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6229-7274>; eLibrary SPIN: 9386-8320; e-mail: chichkova0303@gmail.com

Соркина Екатерина Леонидовна, к.м.н., с.н.с. [Ekaterina L. Sorkina, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7006-0664>; eLibrary SPIN: 7777-0248; e-mail: sorkina@bk.ru

Скляник Игорь Александрович, н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., проф., академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Баркан Ариэль, д.м.н., профессор медицины и нейрохирургии, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета [Ariel Barkan, MD, Professor of Medicine and Neurosurgery, Co-Director, Pituitary and Neuroendocrine Center, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Internal Medicine, Department of Neurosurgery, University of Michigan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5453-0248>; e-mail: abarkan@umich.edu

ЦИТИРОВАТЬ:

Соркина Е.Л., Чичкова В.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Баркан А. Роль глюкозы и инсулина в метаболической регуляции секреции гормона роста // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 52-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12660>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sorkina EL, Chichkova VV, Sklyanik IA, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, Barkan A. The role of glucose and insulin in the metabolic regulation of growth hormone secretion. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):52-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12660>