

ВЛИЯНИЕ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА НА ФОРМИРОВАНИЕ СТРУКТУР ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ЧЕРЕПА

Туаева М.С.¹, Ульяновская С.А.¹, Дианов О.А.², Баженов Д.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Тверь, e-mail: medina.tuaeva@mail.ru;

² Эндокринологический центр ГБУЗ Тверской области «КДБ № 2», Тверь, e-mail: dianol@list.ru

Формирование всех органов и систем организма человека, черепа и зубочелюстной системы в частности, находится под контролем желез эндокринной системы. Влияние на процессы роста и развития железы внутренней секреции осуществляют посредством гормонов. Недостаточная или избыточная деятельность структур эндокринной системы приводит к нарушению гормональной регуляции и развитию патологических состояний. Степень выраженности нарушений будет зависеть от длительности патологического состояния и времени его возникновения, а также от своевременной диагностики, адекватной профилактики и коррекции выявленных гормональных сдвигов в организме ребенка. В обзоре представлена современная информация о влиянии соматотропина на структуры черепа и челюстно-лицевой области. Как известно, соматотропный гормон (или гормон роста) влияет на формирование костной системы человека, и его недостаток проявляется в виде задержки роста и формирования костей, а избыточная продукция гормона определяется склонностью к акромегалии и гигантизму. Соматотропин оказывает большое влияние на процессы роста и развития, при его воздействии происходят стимуляция роста костей, рост в длину и дифференцировка внутренних органов человека, а также развитие мышечной ткани. Соматотропный гормон стимулирует рост хряща, синтез белка, липолиз, содействует инсулинорезистентности, увеличивает содержание глюкозы в крови, индуцирует митоз клеток. Ростостимулирующее влияние соматотропина опосредовано через инсулиноподобные факторы роста (ИПФР-1, ИПФР-2), которые синтезируются в печени под влиянием соматотропина.

Ключевые слова: гормон роста, челюстно-лицевая область, гипофизарный нанизм, акромегалия, нижняя челюсть.

INFLUENCE OF GROWTH HORMONE ON THE FORMATION OF THE STRUCTURES OF THE MAXILLOFACIAL REGION AND SKULL

Tuaeva M.S.¹, Ulyanovskaya S.A.¹, Dianov O.A.², Bajenov D.V.¹

¹ FGBOU VO «TGMU» Ministry of Health of Russia, Tver, e-mail: medina.tuaeva@mail.ru;

² Endocrinology centr GBUZ Tver region «KDB № 2» Tver, e-mail: dianol@list.ru

The formation of all organs and systems of the human body, and the skull and dentoalveolar system in particular, is under the control of the glands of the endocrine system. The influence on the growth and development of the endocrine gland is carried out through hormones. Insufficient or excessive activity of the structures of the endocrine system leads to disruption of hormonal regulation and the development of pathological conditions. The severity of violations will depend on the duration of the pathological condition and the time of its occurrence, as well as on timely diagnosis, adequate prevention and correction of the identified hormonal changes in the child's body. The review provides up-to-date information on the effect of growth hormone on the structures of the skull and maxillofacial region. As you know, somatotrophic hormone or growth hormone affects the formation of the human skeletal system and its deficiency manifests itself in the form of growth retardation and bone formation, and excess hormone production is manifested by a tendency to gigantism and acromegaly. Growth hormone plays an important role in the growth and development of the body, stimulates the linear growth of bones, the growth and differentiation of internal organs, the development of the muscular frame. Growth hormone stimulates cartilage growth, protein synthesis, lipolysis, promotes insulin resistance, increases blood glucose, and induces cell mitosis. The growth-stimulating effect of somatotropin is mediated by insulin-like growth factors IPFR and their associated proteins IPFR-1, IPFR-2.

Keywords: growth hormone, craniofacial region, pituitary dwarfism, acromegaly, mandible.

Формирование всех органов и систем организма человека, черепа и зубочелюстной системы в частности, находится под контролем желез эндокринной системы. Влияние на процессы роста и развития железы внутренней секреции осуществляют посредством

гормонов. Недостаточная или избыточная деятельность структур эндокринной системы приводит к нарушению гормональной регуляции и развитию патологических состояний. Степень выраженности нарушений будет зависеть от длительности патологического состояния и времени его возникновения, а также от своевременной диагностики, адекватной профилактики и коррекции выявленных гормональных сдвигов в организме ребенка. Как известно, соматотропный гормон (или гормон роста) влияет на формирование костной системы человека, и его недостаток проявляется в виде задержки роста (нанизм) и формирования костей, а избыточная продукция гормона выражается склонностью к гигантизму и акромегалии.

С 1990-х гг. в практической медицине используют рекомбинантные препараты гормона роста человека. При основе на материалах международного научного общества по изучению соматотропного гормона (2001) проводилось лечение порядка ста тысяч детей в мире рекомбинантным гормоном роста человека. Раньше в ряде стран использовали гипофизарный экстракт соматотропного гормона, полученный из трупного материала. Применение препаратов соматотропина, полученных путем генной инженерии, способствует успешному лечению пациентов при соматотропной недостаточности, при этом люди достигают нормальных показателей роста, повышается качество их жизни. В связи с этим изучение влияния соматотропного гормона на формирование черепа и структур челюстно-лицевой области актуально и имеет важное научно-практическое значение.

Цель исследования – оценка влияния соматотропного гормона гипофиза на формирование структур челюстно-лицевой области и черепа.

Материал и методы исследования – анализ современной литературы по проблеме исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Гормон роста и его эффекты на организм. Соматотропин (СТГ) оказывает большое влияние на процессы роста и развития, при его воздействии происходят стимуляция роста костей, рост в длину и дифференцировки внутренних органов человека, а также развитие мышечной ткани [1, с. 9]. Соматотропный гормон стимулирует развитие хрящевой ткани, синтез белка, липолиз, содействует инсулинорезистентности, увеличивает содержание глюкозы в крови, индуцирует митоз клеток. Ростостимулирующее влияние соматотропина опосредовано инсулиноподобными факторами роста (ИПФР) и их связанными белками (ИПФР-1, ИПФР-2), синтез которых происходит преимущественно в печени под действием соматотропного гормона [2, с. 36]. ИПФР-1 и ИПФР-2 имеют структуру, схожую с молекулой проинсулина. При этом они различаются по регуляции, рецепторам и биологическим эффектам.

Выработка соматотропина подавляется гипоталамическим релизинг-ингибирующим фактором гормона роста (соматостатином) и стимулируется релизинг-гормоном гормона роста (соматолиберин) [3, с. 86]. Гормон роста подвержен суточным циклическим изменениям (максимальная секреция отмечается ночью, в начале периода глубокого сна, (0,02–0,06 МЕ/кг/сут), что особенно выражено в детстве), с возрастом и при ожирении его секреция снижается. Кроме этого, стимуляция секреции гормона роста происходит под воздействием грелина, сна, физических упражнений, употребления белковой пищи. Подавление секреции соматотропина наблюдается при высоких концентрациях в крови гормона роста и ИПФР-1 (проявление принципа отрицательной обратной связи в системе «гипоталамус – аденогипофиз»), гипергликемии, высоком содержании в плазме крови свободных жирных кислот, недоедании, недостатке витаминов, микроэлементов, недостаточной двигательной активности, воздействии психологических факторов, хронических заболеваниях, под влиянием социальной среды, климато-географических условий [3, с. 83].

Молекулярная структура соматотропина включает одну полипептидную цепь, состоящую из 191 аминокислоты, с двумя дисульфидными мостиками, с молекулярной массой 22 кДа, который продуцируется ацидофильными эндокриноцитами передней доли гипофиза, составляющими 30–35% общего числа аденоцитов передней доли гипофиза и содержащими крупные плотные белковые гранулы, воспринимающие кислые красители, – соматотропоцитами, под контролем гипоталамуса [4, с. 258]. Гормон роста имеет плазменный период полужизни между 15-й и 20-й минутами после секреции или внутривенной инъекции. СТГ действует непосредственно на ткани через специфические рецепторы гормона роста или косвенно через продукцию инсулиноподобного фактора роста I и II типа – ИПФР-1 и ИПФР-2, которые называют соматомединами. В период внутриутробного развития ИПФР-1 и ИПФР-2 детерминируют рост и действуют независимо от гормона роста. ИПФР-1 синтезируется главным образом в печени, и его синтез зависит от гормона роста [5, с. 4], некоторая часть ИПФР-1 синтезируется в тканях организма, в которых он действует как локальный фактор роста под контролем эндокринной системы. В крови соматотропин вступает в контакт со связывающим белком (ИПФРСБ-3), проникает в печень, где активизирует выработку ИПФР-1 и ИПФР-2. К функции ИПФРСБ-3 относится увеличение продолжительности циркуляции ИПФР-1 и периода его полураспада до нескольких часов. Концентрация ИПФР-1 в сыворотке крови прямо коррелирует с содержанием гормона роста. Гормон роста и ИПФР-1 влияют на метаболизм костной ткани, включая воздействие на процессы моделирования и ремоделирования кости, оказывают выраженное влияние на метаболизм костных структур черепно-лицевой области и являются

основными регуляторами постнатального роста и развития [3, с. 85]. СТГ регулирует процессы белкового, углеводного, жирового и других видов обмена в организме. Низкая секреция соматотропина отмечается в препубертатном периоде, повышается в период полового созревания, когда созревает и формируется скелет, наращивается костная масса, и снова снижается в пожилом возрасте. На секрецию гормона роста оказывают влияние половые стероиды, гормоны щитовидной железы, а глюкокортикоиды ингибируют его секрецию [1, с. 8].

Влияние гормона роста на организм, развитие костной системы и черепа.

Существует множество причин, вызывающих нарушения морфологии черепно-лицевой области: дети с идиопатическим дефицитом гормона роста, гипофизарной карликовостью, низким гестационным возрастом и генетическими заболеваниями, такими как синдром Шерешевского–Тернера, синдром Рассела–Сильвера и др.

При избытке соматотропного гормона до закрытия зон роста костей, то есть в препубертатном периоде, развивается гигантизм. В постпубертатном периоде, после закрытия эпифизарных пластинок и прекращения роста костей в длину, избыточная продукция соматотропина приводит к акромегалии. У больных с акромегалией отмечаются отечность мягких тканей, увеличение размеров дистальных отделов конечностей, повышенная секреция потовых желез, огрубение черт лица, прогнатизм, увеличение языка; больные предъявляют жалобы на суставные боли, апноэ в ночное время, нарушается углеводный обмен, возникает артериальная гипертензия. Акромегалия, как правило, прогрессирует медленно, от первых проявлений заболевания до постановки диагноза может пройти до 8 лет [1, с. 9].

Недостаток гормона роста у детей вызван, чаще всего, генетическими нарушениями, что вызывает задержку роста и полового созревания. При нехватке соматотропного гормона у взрослых развивается повышенное отложение жира.

По результатам генетических и морфологических исследований установлено наличие генов *HESX1* и *LHX3*, контролирующих развитие гипофиза в диэнцефальном отделе головного мозга, а также гена *PROP1*, контролирующего созревание клеток передней доли гипофиза [6, с. 40]. Мутации вышеперечисленных генов вызывают недостаточную секрецию соматотропина или полигормональную недостаточность. При мутациях гена рецептора гормона роста и с утратой функции развивается синдром Ларона.

При дефиците гормона роста у детей отмечаются характерные черепно-лицевые признаки. В большинстве публикаций сообщается о ретро-положении нижней челюсти, широком угле гониона (*Go*), уменьшении длины переднего отдела основания черепа и относительно увеличенной высоте нижнего отдела лица. Непропорциональный рост верхней

и нижней челюстей, а также структур основания черепа приводит к ретрогнатии и резкому вертикальному наклону нижней челюсти. Верхняя челюсть менее подвержена воздействию гормона роста, в отличие от нижней челюсти. Также у детей с соматотропной недостаточностью часто наблюдаются такие признаки, как: позднее прорезывание зубов, склонность к открытому и дистальному прикусу, скученность зубов [7, с. 88].

Исследования Juloski et al. продемонстрировали, что соматотропин оказывает положительное влияние на рост челюстей. Фармакотерапия рекомбинантным гормоном роста, проводимая в течение не менее двух лет, положительно влияет на рост и развитие черепно-лицевой области, на продольный рост и ремоделирование кости, улучшает окклюзию и профиль лица [8, с. 1565].

Значительное количество работ посвящено изучению влияния гормона роста на черепно-лицевые структуры, в которых происходит эпифизарная оссификация, в частности на мышелковый отросток нижней челюсти [9, с. 627]. Нормальный прикус формируется при высокой степени координации процессов роста верхнечелюстного комплекса и нижней челюсти, характеризующихся соматическим типом роста с пубертатным скачком. При этом наблюдаются выраженные различия процессов роста и развития верхней и нижней челюстей. Морфологической основой роста нижней челюсти служат процессы поверхностной аппозиции и резорбции кости. Хрящ мышелкового отростка ветви нижней челюсти отличается некоторым своеобразием. При развитии нижней челюсти образуются хрящи, находящиеся в области угла челюсти, венечном и мышелковом отростках, проходящие эндохондральную оссификацию. В хряще мышелкового отростка нижней челюсти образование кости происходит со стороны, обращенной к височно-нижнечелюстному суставу (в отличие от эпифизов длинных трубчатых костей). Развитие лицевого скелета происходит из материала I и II висцеральных дуг. Основу I висцеральной (челюстной) дуги составляют нёбный хрящ, из которого развивается верхняя челюсть, и меккелев хрящ, из которого развивается нижняя челюсть. Верхняя и нижняя челюсти, молоточек, наковальня и стремечко, подъязычная кость развиваются из висцеральных дуг. Окостенение хрящевого черепа происходит с начала 3-го месяца внутриутробного периода, но некоторые кости перепончатого происхождения начинают окостеневать еще раньше. Первые точки окостенения закладываются на 7-й неделе в верхней и нижней челюстях. Слияние отдельных компонентов костей черепа, развивающихся из нескольких точек окостенения, не завершается к концу внутриутробного периода и происходит после рождения [10, с. 73].

В области мышелкового и венечного отростков, а также подбородка и угла челюсти из клеток надкостницы начинают формироваться участки вторичного хряща. Вторичные хрящи структурно отличаются от пластинки роста конечностей, прежде всего своими

поверхностными слоями, которые составляют перихондрий, где прехондробластические клетки секретируют коллаген I типа; коллаген II типа секретируется хондроцитами. Хрящи в подбородочном отделе и в области венечного отростка окостеневают довольно быстро, образуя подбородочные косточки. На первом году жизни они соединяются в области половин нижней челюсти и формируют единую кость. Хрящевая ткань головки нижней челюсти – это вторичная фиброзная хрящевая ткань. В плодном периоде развития человека хрящ мышцелкового отростка составляет его большую часть и часть ветви нижней челюсти. Затем он быстро уменьшается и у новорожденного представлен узкой зоной активного роста, расположенной книзу от суставного хряща, который покрывает головку нижней челюсти. У детей и в периоде полового созревания в области мышцелкового хряща наблюдается высокая пролиферативная активность, что приводит к увеличению высоты нижнечелюстной ветви. После прекращения периода роста мышцелковый хрящ полностью не исчезает, а представлен полосками неактивных хондроцитов. Рост вторичного хряща в нижнечелюстной кости контролируется СТГ, снижение его продукции приводит к микрогнатии. Использование современных методов исследования, таких как молекулярно-генетический анализ, позволяет выявить наличие рецепторов гормона роста и ИПФР-1 в слоях хондробластов мышцелковых отростков нижней челюсти. При недостатке гормона роста снижается митотическая активность за счет меньшего синтеза ИПФР-1, что приводит к меньшей эндохондральной оссификации [11, с. 586]. Следовательно, можно утверждать, что гормон роста отвечает за увеличение длины нижней челюсти. М.Н. Jung в 2017 г. было проведено ортодонтическое лечение пациента с использованием функционального аппарата в сочетании с терапией рекомбинантным гормоном роста, в результате чего наблюдалось подтвержденное клинически увеличение длины нижней челюсти [12, с. 405].

Е.И. Гончарова (2013) отмечает, что рост и развитие зубов связаны с ростом и развитием организма в целом. Это подтверждает увеличение роста человека и числа прорезавшихся зубов с возрастом, можно сказать, что эти процессы идут параллельно. Прорезывание зубов – уникальный процесс, так как их развитие происходит внутри другой ткани; перемещение зубов к краю альвеолярного отростка, прохождение их через костную ткань и слизистую оболочку представляют интерес для морфологов до сегодняшнего дня. Авторами отмечена связь патологии эндокринных органов с ростом зубов. После удаления гипофиза, при наличии гипофизарного нанизма и гипогенитализма, врожденного атиреоза и гипотиреоза, адипозогенитальной дистрофии наблюдаются задержка роста и замедленное прорезывание зубов. Соматотропный гормон регулирует рост на протяжении всего ростового периода, но в течение первых 3–5 лет действует вместе с гормонами щитовидной железы и глюкокортикоидами. Считается, что основным стимулятором гистогенеза

хрящевой, костной и зубных тканей выступает соматотропный гормон гипофиза. Гормон щитовидной железы влияет на дифференцировку тканей. В эксперименте было установлено, что при гипопизэктомии происходило прогрессивное снижение прорезывания зубов (на примере резцов), при этом на микроскопическом уровне наблюдались нарушения процессов амело- и дентиногенеза. В то же время введение СТГ крысам после гипопизэктомии приводило к нормализации включения метионина в белки зубов и костей, восстановлению роста хрящевой пластинки большеберцовой кости, при этом не наблюдалось его влияние на скорость прорезывания резцов. Это позволило авторам сделать вывод о том, что соматотропный гормон не оказывает выраженного влияния на регуляцию роста зубов, а ведущая роль в этом принадлежит гормонам щитовидной железы. Исследователи утверждают, что гормон роста влияет на процессы роста только в совокупности с тироксином, инсулином, глюкокортикоидами, половыми гормонами [13, с. 53].

Доктор W.R. Proffit обнаружил, что время прорезывания зуба совпадает со временем, когда уровень гормона роста у растущего ребенка наиболее высок [14, с. 61].

Заключение. Анализ литературы по теме исследования показал, что в мире патология желез внутренней секреции у детей часто привлекает внимание врачей-стоматологов, так как недостаток или избыток секреции гормонов приводит к изменению морфологии структур черепа и челюстно-лицевой области. Гормон роста играет важную роль при формировании структур лица. Дети с различными формами дефицита гормона роста или другими дефектами пути передачи сигнала гормона роста обычно не достигают своего полного потенциала размера и роста без адекватной гормональной терапии. Влияние терапии рекомбинантным гормоном роста на конечный рост зависит от продолжительности введения, дозы, частоты и возраста, в котором была начата терапия. Исследования клиницистов и молекулярных генетиков имеют разрозненный характер и требуют морфологической основы для полной характеристики происходящих процессов, что будет способствовать своевременной диагностике, профилактике и лечению как основного заболевания, так и проявлений в полости рта и деформаций челюстно-лицевой области.

Врачи-ортодонты должны принимать во внимание и понимать особенности роста черепа и лицевых костей у детей с дефицитом гормона роста до начала ортодонтического лечения и то, как различия между биологическим и костным возрастом могут повлиять на сроки и методы ортодонтического лечения.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.И., Липатенкова А.К. Современная нейроэндокринология //

Вестник РАМН. 2012. № 8. С. 7-10.

2. Кеттайл В.М., Арки А.Р. Патофизиология эндокринной системы. М.: Бином, 2009. С. 32-40.
3. Исмаилов С.И., Урманова Ю.М., Мавлонов У.Х., Ходжаева Ф.С., Джин СО-Рянг., Детская эндокринология. 2011. № 6 (38). С. 83-85.
4. Varun G., Chauhan Deepak, Datana Sanjeev, Agarwal S.S., Bhandari S.K. Growth hormone and its implications in orthodontics. Ejpnr. 2019. V. 6 (8). P. 257-260.
5. Growth hormone and craniofacial tissues. An update. The open Dentistry journal. 2015. V. 9. P. 1-8.
6. Чикулаева О.А. Молекулярно-генетические, гормональные и иммунологические особенности врожденной соматотропной недостаточности у детей. М., 2005. С. 40.
7. Wójcik Dorota, Ben´-Skowronek Iwona. Craniofacial morphology in children with Growth hormone deficiency and Turner syndrome. Diagnostics Jan. 2020. V. 10 (2). P. 88.
8. Juloski J., Glisic B., Scepan I., Milasin J., Mitrovic K., Babic M. Ontogenetic changes of craniofacial complex in Turner syndrome patients treated with growth hormone. Clin. Oral Investig. 2013. V. 17. P. 1563-1571.
9. Wang S., Ye .L, Li M., Zhan H., Ye R., Li Y., Zhao Z. Effects of growth hormone and functional appliance on mandibular growth in an adolescent rat model. Angle orthod. 2018. V. 88 (5). P. 624-631.
10. Оправин А.С., Ульяновская С.А., Болдуев В.А. Клиническая морфология головы и шеи: учебное пособие. Архангельск: Издательство Северного государственного медицинского университета, 2013. 300 с.
11. Ramirez-Yañez G.O., Young W.G., Daley T.J., Waters M.J. Influence of growth hormone on the mandibular condylar cartilage of rats. Arch Oral Biol. 2004. V. 49. P. 585-590.
12. Jung M.H. Fixed - functional appliance treatment combined with growth hormone therapy. American Journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2017. V. 152 (3). P. 402-412.
13. Гончарова Е.И., Рост и развитие зубов, их гормональная регуляция // Российский стоматологический журнал. 2013. № 1. С. 53-55.
14. Proffit W.R., Frazier-Bowers S.A. Orthod Craniofac. Mechanism and control of tooth eruption: overview and clinical implications. 2009. V. 12 (2). P. 59-66.