

## РОЛЬ ЛЕПТИНА И НЕЙРОПЕПТИДА Y В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НЕРВНОЙ АНОРЕКСИЕЙ

*В. О. Андреева*

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии*

Проводилось определение содержания лептина и нейропептида Y в сыворотке крови у пациенток с нервной анорексией, у девушек-подростков с аналогичным индексом массы тела без расстройств пищевого поведения и в контрольной группе. Выявлено снижение уровня лептина у пациенток на аноректическом этапе и гиперпродукция лептина на этапе редукции нервной анорексии, а также отсутствие зависимости концентрации лептина от индекса массы тела. Гиполептинемия аноректического этапа сопровождалась снижением концентрации нейропептида Y. Это свидетельствует о формировании резистентности к низкому уровню лептина, что может быть обусловлено как нарушением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, так и гипoinsулинемией.

*Ключевые слова:* лептин, нейропептид Y, нервная анорексия, репродуктивная дисфункция, девочки-подростки.

## THE ROLE OF LEPTIN AND NEUROPEPTIDE Y IN PATHOGENESIS OF REPRODUCTIVE DYSFUNCTIONS IN ADOLESCENT GIRLS WITH ANOREXIA NERVOSA

*V. O. Andreeva*

Serum leptin and neuropeptide Y levels have been determined in 2 studied groups of patients and in the control group. A decreased leptin level was found at the anorectic stage, and hyperproduction of leptin was found at the stage of reduction of anorexia nervosa. It was also determined that leptin level is not depend on BMI. Hypoleptinemia of anorectic stage was accompanied by a decreased neuropeptide Y level, which indicates formation of resistance to the low leptin level that may be caused by a disorder of leptin transport through the hematoencephalic barrier and by hypoinsulinemia.

*Key words:* leptin, neuropeptide Y, anorexia nervosa, reproductive dysfunction, adolescent girls.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), нервная анорексия (НА) (F 50,0) представляет собой расстройство, характеризующееся преднамеренным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом [3]. Вес тела сохраняется пациентками на уровне как минимум на 15 % ниже ожидаемого, индекс массы тела (ИМТ) составляет 17,5 кг/м<sup>2</sup> или ниже.

Аменорея — постоянный признак НА, который обусловлен резким снижением гонадотропинов по сравнению с препубертатным уровнем [1], но ее точный механизм неизвестен. Биохимические медиаторы, вовлеченные в этот процесс, включают в себя кортизол, лептин, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста и многие другие. Экспериментальные исследования подтверждают, что роль метаболического сигнала, регулирующего гонадотропную функцию гипофиза, играет лептин, вырабатываемый адипоцитами [4]. Лептин избирательно проникает в вентромедиальные ядра гипоталамуса, где посредством глюкагоноподобного пептида I вызывает продукцию тормозных сигналов, адресованных вентролатеральным центрам голода, где под их влиянием уменьшается выработка орексигенного нейропептида Y (NPY) [4]. NPY является одним из главных триггеров аппетита, стимулирует продукцию инсулина и накопление жира в адипоцитах [4]. В последнее время обсуждается его участие в регуляции репродуктивной функции за счет стимуляции выброса гонадотропин-рели-

зинг-гормона [4]. Известно, что при инсулинозависимом сахарном диабете, при котором имеет место инсулинопения и исхудание, секреция NPY понижена [2].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение роли лептина и NPY в патогенезе эндокринно-метаболических расстройств при НА.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное обследование проведено среди 187 девочек-подростков, общими симптомами для которых являлись дефицит массы тела, расстройства ритма менструаций, крайним проявлением которого являлась аменорея длительностью до 2 лет, а также отсутствие хромосомной или моноклонной патологии. В зависимости от результатов психиатрического обследования пациентки были разделены на 2 группы. В основную группу (группа 1) вошли 109 девочек-подростков с установленным диагнозом нервная анорексия, согласно критериям, изложенным в МКБ-10.

Группу сравнения (группа 2) составили 78 девочек-подростков с дефицитом массы тела (E44 по МКБ-10) и первичной олигоменореей (№ 91.3 по МКБ-10), которым диагноз НА поставлен не был.

Обе группы были разделены на две подгруппы. Группа 1 подразделялась на 2 подгруппы в зависимости от этапа заболевания. Во вторую подгруппу были объединены 59 пациенток, которые поступили в стационар на аноректическом этапе заболевания с

ИМТ = 15,6 (16,5; 14,5), затем набрали заданный вес (+ 3 единицы ИМТ), что было расценено как этап редукции НА. В первую подгруппу группы 1 вошли 109 пациенток: 59 девочек, продолжающих обследование и лечение, начатое на аноректическом этапе и 50 человек, впервые обратившихся на этапе редукции НА в связи с аменореей, несмотря на восстановление веса [ИМТ = 18,6 (19,85; 18,1)].

Группа 2 была разделена на две подгруппы в зависимости от ИМТ для адекватности сопоставления с клинико-лабораторными параметрами основной группы. Первую подгруппу группы 2 составляли 25 девочек с ИМТ = 17,8 (18,5; 17,7), вес которых находился между 25 и 10 центилями, что эквивалентно 1 стандартному отклонению и соответствует рубрике E44.1 МКБ-10 — легкая белково-энергетическая недостаточность. Во вторую подгруппу вошли 53 пациентки с ИМТ = 15,42 (16,3; 14,7), вес которых находился между 10 и 3 центилями, что эквивалентно 2 стандартным отклонениям и соответствует рубрике E44.0 МКБ-10 — умеренная белково-энергетическая недостаточность.

В группу контроля вошли 20 девочек-подростков с ИМТ = 20,3 (24,9; 18,5) и 20 женщин репродуктивного возраста (20—25 лет) с ИМТ = 20,5 (24; 18,8) без нарушений менструальной функции, не имевших отклонений в состоянии здоровья, обратившихся в консультативную поликлинику с целью прохождения профилактического осмотра. Возраст пациенток основной группы в среднем составлял 16 (18; 15) лет, во второй группе — 16 (17; 14,5) лет, в контрольной группе — 16 (17; 15,5) лет. Таким образом, возрастная характеристика обследованных пациенток во всех группах подростков была сопоставимой.

Исследование уровней лептина и NPY проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Peninsula laboratories (Канада) и ELISA (США). Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода  $p = 0,05$ . Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные в исследуемых группах даны в формате: Me (Kv 75 %, Kv 25 %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня лептина в контрольной группе показало, что его значения у здоровых девочек-подростков превышают показатели здоровых женщин в 1,9 раза ( $p = 0,000001$ ). По данным Perfetto F., Tarquini R. [10] у здоровых женщин индекс Л/ИМТ =  $0,63 \pm 0,36$  (нг/мл)/(кг/м<sup>2</sup>), ( $p < 0,009$ ), что согласуется с нашими результатами — в группе взрослых индекс Л/ИМТ составлял 0,48 (0,55; 0,39). В контрольной группе подростков данный показатель был

выше в 2,13 раза — 1,03 (1,53; 0,82), что указывало на наличие относительной гиперлептинемии. Таким образом, выявленная нами относительная гиперлептинемия у девочек из контрольной группы может являться не только одним из факторов, инициирующим пубертат, но и одной из характеристик 2-й фазы физиологического пубертатного периода (табл.).

### Концентрация лептина и нейрпептида Y в крови обследованных больных

Группа	Подгруппа	Лептин, нг/мл	NPY, (нг/мл)/(кг/м <sup>2</sup> )	Л/ИМТ, (нг/мл)/(кг/м <sup>2</sup> )
1-я	1-я n = 109	21,25 (27,52; 10,725)	0,034 (0,045; 0,02)	0,95 (1,46; 0,58)
	2-я n = 59	3,57 (9,57; 1,89)	0,0325 (0,058; 0,02)	0,29 (0,66; 0,17)
2-я	1-я n = 25	13,35 (22,72; 10,07)	0,092 (0,13; 0,04)	0,77 (1,54; 0,54)
	2-я n = 53	15,15 (25,17; 8,57)	0,035 (0,067; 0,02)	1,11 (1,49; 0,52)
1-я группа после восстановления м/ц n = 44		31,95 (40,9; 22,7)	0,037 (0,113; 0,018)	1,63 (1,8; 1,26)
Контрольная группа n = 20		18,4 (30,75; 14,98)	0,016 (0,023; 0,01)	1,03 (1,53; 0,82)
Контрольная группа (женщины) n = 20		20,3 (18,5; 24,9)	9,8 (12,25; 7,35)	0,48 (0,55; 0,39)

При сравнении сывороточных концентраций NPY в контрольных группах взрослых и подростков выявлено, что у взрослых данный показатель в 4,4 раза выше ( $p \leq 0,05$ ), а сывороточная концентрация лептина в 1,9 раза ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем у подростков. Интересным, на наш взгляд, было исследование соотношения Л/NPY, которое у взрослых было в 8,2 раза меньше, чем у подростков ( $p \leq 0,05$ ), что еще раз указывает на относительную гиперлептинемию и соответственно низкий уровень NPY в пубертатном периоде. Проведение корреляционного анализа позволило установить умеренную взаимосвязь между уровнем лептина и ИМТ ( $p = 0,522408$  при  $p = 0,010550$ ), а также тесную корреляционную связь между лептином и соотношением лептин/ИМТ ( $p = 0,972078$  при  $p = 0,000001$ ) в контрольной группе девочек-подростков.

При исследовании NPY во второй подгруппе мы выявили его высокие значения, превышающие показатели контрольной группы в 2,2 раза ( $p = 0,002332$ ), при этом в сравниваемых значениях лептина отмечалась обратная закономерность — показатели контроля в 1,21 раза превышали результаты 2-й подгруппы 2-й группы ( $p = 0,034420$ ).

При сопоставлении результатов исследования NPY в двух подгруппах группы сравнения установлено, что значения 1-й подгруппы выше, чем во 2-й — в 2,6 раза ( $p = 0,030691$ ) и ниже, чем в контроле в 1,38 раза ( $p = 0,046946$ ), а уровень NPY в 5,78 раза превышал показатели контрольной группы ( $p = 0,000076$ ). Это соответствовало нормальным физиологическим механизмам регуляции в системе липостата по принципу отрицательной обратной связи. Если результаты исследований секреции леп-

тина нам позволили сделать вывод о физиологической гиперлептинемии пубертатного периода, то выявленные значения NPY свидетельствуют о постоянстве гипоталамического контроля над взаимоотношениями лептин — NPY в системе липостата в подростковом периоде жизни.

Уровень лептина на аноректическом этапе был в 4,24 раза ниже, чем в подгруппе сравнения, следовательно, ему должны были соответствовать более высокие значения NPY, но показатели NPY не различались между вторыми подгруппами 1-й и 2-й групп ( $p = 0,613357$ ). Абсолютная гиполептинемия аноректического этапа сопровождалась относительно низким уровнем NPY. Данный феномен, по нашему мнению, свидетельствует о формировании резистентности к низкому уровню лептина на аноректическом этапе НА, возможно, за счет нарушения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер. Учитывая, что, с одной стороны, выработка лептина в организме стимулируется инсулином [2], а на аноректическом этапе превалируют контринсулярные механизмы эндокринно-метаболической адаптации к голоданию, то гиполептинемия данного этапа обусловлена гипоинсулинемией. С другой стороны, под действием высоких концентраций NPY в норме возрастает продукция инсулина [4]. Таким образом, низкий уровень NPY на аноректическом этапе можно считать реакцией адаптации, позволяющей отсрочить инсулиновые эффекты на фоне дефицита питания и формирование порочного круга в регуляции системы липостата. Сниженная выработка NPY в центре голода на фоне гиполептинемии свидетельствует об относительной недостаточности действия лептина на гипоталамус. Проведение корреляционного анализа в данной группе выявило обратную тесную связь между лептином и NPY ( $\rho = -0,893361$  при  $p = 0,000001$ ).

Несмотря на изменения показателей лептина, связанные с этапом НА, значения нейропептида Y не имели статистически обоснованных различий между подгруппами 1-й группы ( $p = 0,600293$ ). Результаты наших исследований не совпадают с данными Oswiecimska J., et al. (2005) [9], выявившими снижение показателей нейропептида Y у пациенток в динамике набора веса. При сопоставлении значений исследуемого показателя в 1-й подгруппе 1-й группы и контрольной группе выявлено, что значения NPY у пациенток на этапе редукции превышают показатели контроля в 2,125 раза ( $p = 0,002365$ ). При этом в данных подгруппах отсутствовали статистически обоснованные различия в значениях ИМТ ( $p = 0,170545$ ) и лептина ( $p = 0,319296$ ).

Восстановление менструальной функции происходило на фоне увеличения уровня лептина в 1,5 раза по сравнению с этапом редукции НА ( $p = 0,03941$ ). При этом показатели NPY не имели

статистически обоснованных различий между данными этапами заболевания ( $p = 0,600166$ ). В норме высокому уровню лептина должны были соответствовать значения NPY, не превышающие показатели контроля. Повышенный уровень как лептина, так и нейропептида Y у пациенток на этапах редукции НА и восстановления менструального цикла, по нашему мнению, свидетельствовал как и на аноректическом этапе об относительной недостаточности действия лептина на гипоталамус. То есть, несмотря на увеличение уровня лептина, центр голода продолжал активную выработку нейропептида Y, что, на наш взгляд, свидетельствовало о формировании вторичной лептинрезистентности. По данным Дедова И. И. и Мельниченко Г. А. [4], гиперлептинемия в сочетании с высоким уровнем нейропептида Y приводит к усилению экспрессии *ob* гена, что, в свою очередь, приводит к повышению продукции адипоцитами лептина. Продолжающаяся активная выработка нейропептида Y в центре голода на фоне гиперпродукции лептина свидетельствует о невозможности гипоталамусом воспринимать лептиновый сигнал, по всей видимости, за счет отсутствия адекватного количества лептиновых рецепторов [4]. Frieling H., et al. [5] выявили значительное повышение уровня гомоцистеина у пациенток с НА, что является маркером гибели нейронов, приводящей к атрофическим изменениям некоторых отделов мозга. В исследованиях Holtkamp K., et al. [6] показано, что при достижении определенной концентрации лептина в сыворотке (25—30 нг/мл) дальнейшее ее повышение не сопровождается параллельным увеличением концентрации лептина в ткани мозга и спинномозговой жидкости. Этот феномен может играть определенную роль в развитии резистентности к лептину [8]. Kaye W. H., et al. [7] высказали мнение о том, что постоянно высокий уровень нейропептида Y может способствовать усугублению тяжести множественных расстройств при НА, в том числе и менструальной функции. Интересен такой факт: многие больные ожирением родились недоношенными или маловесными, однако в дальнейшем быстро набирали вес, а в подростковом периоде уже имели его избыток [4]. По данным Дедова И. И. и Мельниченко Г. А. [4], этот феномен объясняется внутриутробным недостатком лептина, мешающим формированию нормальных функциональных взаимосвязей между жировой тканью и гипоталамусом. Гипотетически можно интерполировать данный факт на пациенток, находящихся на этапе редукции нервной анорексии, перенесших дефицит лептина и, вероятно, утративших нормальную взаимосвязь между лептином и его гипоталамическими рецепторами, либо имеющих дефект транспортных механизмов через гематоэнцефалический барьер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данного фрагмента исследования сделан следующий вывод. У пациенток с аменореей, перенесших дефицит лептина на аноректическом этапе НА, происходит утрата отрицательной обратной связи между уровнем лептина и выработкой гипоталамического НPY, что косвенно указывает на функциональное поражение гипоталамуса и приводит к формированию лептинрезистентности на этапе редукции НА, продолжающейся даже после восстановления менструального цикла.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков. — М.: МИА 2000. — С. 226—230.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. — СПб.: ЭЛБИ, 2001. — 688 с.
3. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). — М., 1999.

4. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: МИА, 2004.

5. Frieling H., Wilhelm J., Fiszler R. // J. of Neural Transmission. — 2005. — № 112 (7). — P. 979—985.

6. Holtkamp K., Hebebrand J., Mika C. // J. of Neural Transmission. — 2003. — № 110. — P. 427—435

7. Inui A. // Molecular Psychiatry. — 2001. — № 6. — P. 620—624.

8. Mantzoros C. S. // Annals of the New York Academy of Science. — 2000. — № 900. — P. 174—183.

9. Oswiecimska J., Ziara K., Geisler G. // Neuro-Endocrinol-Letters. — 2005. — № 26 (4). — P. 301—304.

10. Perfetto F., Tarquini R., Simonini G. // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2005. — № 64. — P. 149—152

## Контактная информация

Андреева Вера Олеговна — д. м. н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Росмедтехнологий», e-mail vandreyeva@mail.ru.