

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Корякин М. В., Кацяя Г. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 6—9.
2. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1996. — Т. 61, № 6. — С. 984—992.
3. Blason-Lauber A., Zachmann M., Schoenle E. J. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 1446—1454.
4. Considine R. V., Cooksey R. C., Willams I. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3551—3556.
5. Costa A., Poma A., Martignoni E. et al. // Neuroreport. — 1997. — Vol. 8. — P. 1131—1134.
6. Filer J. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1407—1413.
7. Glasgow A., Haidan A., Hilbers U. et al. // Ibid. — P. 4459—4466.
8. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Szombathly, 1993. — P. 407—426.
9. Kolaczynski J. W., Nyce M. R., Considine R. V. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 5. — P. 699—701.
10. Laughlin G. A., Morales A. G., Yen S. S. C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1692—1696.
11. Malenstrom R., Gregoire F. N., Stanhope K. L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 993—996.
12. Mantzoros C. S., Dunaif A., Flier J. S. // J. Clin. Endocrinol. — 1976. — Vol. 82. — P. 1687—1691.
13. Mueller W. M., Gregoire F. M., Stambope K. L. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 551—558.
14. Murakami T., Iida M., Shima K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 214. — P. 1260—1267.
15. Pagano G., Gavallp-Perin P., Cassader M. et al. // J. Clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1814—1820.
16. Sawchenko P. E. // J. Comp. Neurol. — 1998. — Vol. 402. — P. 435—441.
17. Segal K. R., Landt M., Klein S. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 891—897.
18. Sliker L. J., Sloop K. W., Surface P. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 5301—5304.
19. Spinedi E., Gaillard R. C. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 129. — P. 4016—4020.
20. Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcote S. L. // WHO Matched Reagent Programme Method Manual. — 16-th Ed. — London, 1992.
21. Swartz M. W., Seeley R. L., Campfield L. A. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 1101—1106.
22. Weinshtein S. P., Paquin T., Pritsker A., Haber R. S. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 441—445.

Поступила 12.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-056.52-053.2-07:616.154:577.17

О. В. Бородина, Е. А. Одуд, А. В. Тимофеев, Э. П. Касаткина

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ЛЕПТИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ<sup>1</sup>

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО, НПЦ медицинской биотехнологии (дир. — проф. С. М. Дудкин) Минздрава РФ

Целью исследования явилось изучение базальной секреции лептина и ее взаимосвязи с секрецией инсулина у детей и подростков с ожирением и с нормальной массой тела. Исследовали 66 детей и подростков в возрасте 11—16 лет, в том числе 48 лиц с ожирением. Оценивали антропометрические показатели, концентрации лептина в сыворотке крови натощак и динамику концентраций инсулина и глюкозы в ходе 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе. У детей и подростков с ожирением базальный уровень лептина был достоверно выше, чем у сверстников с нормальной массой тела. Абдоминально-висцеральная форма ожирения характеризовалась более высоким уровнем лептина, чем глютеофеморальная. Выявлены возрастные и половые особенности продукции лептина у детей и подростков при ожирении. Установлена связь продукции лептина с антропометрическими показателями. У детей и подростков с ожирением обнаружены положительная корреляция базального уровня лептина с суммарной секрецией инсулина на протяжении перорального теста и отрицательная корреляция базального уровня лептина с индексом чувствительности к инсулину.

The purpose of the study was to examine baseline leptin secretion and its association with insulin secretion in children and adolescents with obesity and in those having normal body weight. Sixty-six children and adolescents aged 11-16 years, including 48 individuals with obesity, were examined. Anthropometric indices, fasting serum leptin concentrations, and the time course of changes during a three-hour oral glucose test were assessed. In obese children and adolescents, the baseline level of leptin was significantly higher than in normally weighing children and adolescents of the same age. Abdominovisceral obesity showed a higher level of leptin than gluteofemoral obesity. Age- and gender-specific features of leptin production were revealed in obese children and adolescents. There was an association of leptin production with anthropometric indices. Children and adolescents with obesity showed a positive correlation of the baseline level of leptin with overall insulin secretion during the oral test and a negative correlation of the baseline level of leptin with the insulin sensitivity index.

Лептин — гормон, секретируемый липоцитами, — регулирует секрецию ряда нейромедиаторов в гипоталамусе и таким образом влияет на энергетические, метаболические и нейроэндокринные процессы в организме [1]. Нарушение продукции и действия лептина играет немаловажную роль в патогенезе ожирения [2]. У некоторых больных с тяжелым ожирением имеется генетически детерми-

нированный дефицит лептина, однако у большинства лиц с ожирением уровень лептина повышен [1]. Доказано, что избыточная продукция лептина при ожирении связана со снижением чувствительности лептиновых рецепторов [1—3]. В то же время лептинорезистентность может быть обусловлена и другими причинами, ведущими среди которых являются хроническая гиперинсулинемия и (или) инсулинорезистентность [8]. Опубликованные данные о взаимоотношениях лептина и инсулина при ожирении противоречивы и требуют уточнения. Поэтому определение взаимосвязи между секреци-

<sup>1</sup>Настоящее исследование проведено при поддержке ООО "Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ" (Германия).

ей и эффектами инсулина и лептина является одним из актуальных научных направлений.

Целью нашего исследования явились изучение половых и возрастных особенностей базальной секреции лептина у детей и подростков с ожирением и анализ взаимосвязи между секрецией лептина и инсулина.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 66 детей и подростков в возрасте 11–16 лет. Основную группу составили дети и подростки, страдающие ожирением, с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 95-ую перцентиль для данного возраста и пола. В контрольную группу включили детей и подростков с нормальной массой тела. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

ИМТ рассчитывали по формуле

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (в кг)} / \text{рост}^2 \text{ (в м)}.$$

Для определения характера распределения жира использовали показатель отношения окружности талии — ОТ (в см) к окружности бедер — ОБ (в см). При значениях ОТ/ОБ > 0,85 у девочек и > 0,9 у мальчиков констатировали абдоминальный тип ожирения [11]. Стадию полового развития оценивали по Таннеру [10].

Лабораторное обследование включало в себя измерение уровня лептина в сыворотке крови натощак, а также измерение уровней инсулина в сыворотке и уровней глюкозы в плазме в ходе 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Нагрузка при ПТТГ составляла 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела (но не более 75 г) в 200 мл водного раствора. Кровь из вены брали натощак (0 мин) и через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин после приема глюкозы.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число обследованных	48	18
Возраст, годы*	13,2 ± 1,56	13,2 ± 1,8
Отношение полов, м/ж	22/26	6/12
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	29 ± 4,2	18,6 ± 2,2
Число обследованных с абдоминально-висцеральной формой ожирения	26	0
девочки (ОТ/ОБ > 0,85)	14	0
мальчики (ОТ/ОБ > 0,9)	12	0
Распределение по стадиям полового развития:		
девочки:		
2	6 (12,5)	2 (11)
3	3 (7)	3 (17)
4	12 (25)	5 (28)
5	5 (10,5)	2 (11)
мальчики:		
2	7 (14,5)	2 (11)
3	4 (8)	2 (11)
4	7 (14,5)	1 (5,5)
5	4 (8)	1 (5,5)

Примечание. \* — данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . В скобках — процент.

Концентрации инсулина и лептина в сыворотке определяли иммуноферментным методом с применением набора реагентов фирмы "DRG Diagnostics Inc." (США), концентрацию глюкозы в плазме — колориметрическим методом с применением набора реагентов фирмы "Вектор-Бест" (Россия).

Для оценки секреторной активности  $\beta$ -клеток и чувствительности к инсулину рассчитывали следующие показатели: 1) площадь под кривой секреции инсулина ( $S_{\text{INS}}$ ), которую выражали в мкЕд/л/мин; 2) индекс инсулинорезистентности ( $\text{НОМА}_R$ ) по формуле [9]

$$\text{НОМА}_R = G_0 \cdot \text{INS}_0 / 22,5,$$

где  $G_0$  — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л),  $\text{INS}_0$  — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл); 3) индекс чувствительности к инсулину (ISI) по формуле [9]

$$\text{ISI} = 10\,000 / (G_0 \cdot \text{INS}_0 \cdot G_M \cdot \text{INS}_M)^{-2},$$

где  $G_0$  — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л),  $\text{INS}_0$  — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл),  $G_M$  — средняя концентрация глюкозы в ходе ПТТГ (в ммоль/л),  $\text{INS}_M$  — средняя концентрация инсулина в ходе ПТТГ (в мкЕд/мл).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Biostat (© ИД "Практика", Москва).

### Результаты и их обсуждение

Общепризнано, что у взрослых с ожирением уровень лептина гораздо выше, чем у лиц с нормальной массой тела [5, 6, 8]. Та же закономерность обнаружена и при обследовании детей и подростков с ожирением [2]. Наши данные согласуются с результатами предшествующих исследований: в основной группе средняя концентрация лептина натощак оказалась намного выше, чем в контрольной группе ( $16,37 \pm 11,3$  и  $3,1 \pm 3,6$  нг/мл соответственно;  $p = 0,01$ ). Кроме того, мы выявили положительную, статистически значимую корреляцию между уровнем лептина и ИМТ ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,002$ ).

Данные литературы о зависимости уровня лептина от формы ожирения противоречивы [5]. Наше исследование показывает, что у детей и подростков абдоминальная форма ожирения характеризуется более высоким уровнем лептина, чем глютеофеморальная ( $20,1 \pm 13,7$  и  $13,6 \pm 6,8$  нг/мл соответственно;  $p = 0,04$ ).

Известно, что у взрослых в регуляции секреции лептина участвуют половые гормоны: андрогены ингибируют, а эстрогены стимулируют продукцию лептина [3]. Поэтому уровень лептина у женщин выше, чем у мужчин [6]. При сравнении уровней лептина у мальчиков и девочек контрольной группы мы установили, что у мальчиков уровень лептина достоверно ниже, чем у девочек ( $0,58 \pm 0,2$  и  $4,17 \pm 1,03$  нг/мл соответственно;  $p = 0,03$ ). В основной группе средние уровни лептина у мальчиков и девочек не различались ( $16,13 \pm 10,2$  и  $18,08 \pm 12,1$  нг/мл соответственно).

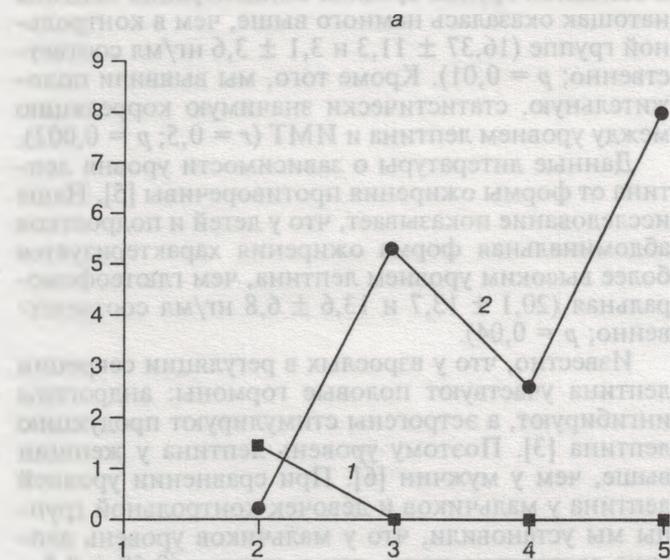
**Таблица 2**  
Базальные уровни лептина в основной и контрольной группах в зависимости от стадии полового развития ( $M \pm \sigma$ )

Стадия полового развития	Концентрация лептина в сыворотке, нг/мл			
	основная группа		контрольная группа	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
2-я	18,7 ± 13,8	17,1 ± 10,6	1,45 ± 0,5	0,2 ± 0,1
3-я	14,3 ± 4,7	14,9 ± 5,2	0	5,3 ± 4,5
4-я	13,4 ± 10,2	15 ± 8	0	2,6 ± 2,8
5-я	15,2 ± 11,5	30,2 ± 18,5 $p = 0,04^*$	0	8 ± 1,4

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* — значения получены с помощью критерия Манна—Уитни.

Анализ зависимости уровней лептина от стадии полового развития в контрольной группе выявил ряд закономерностей (табл. 2, см. рисунок, а). У мальчиков максимальный уровень лептина зарегистрировали на 2-й стадии полового развития. На 3—5-й стадии лептин у мальчиков не определялся. У девочек уровень лептина возрастал от II к V стадии полового развития. Эти результаты сходны с результатами R. Garcia-Mayo и соавт., изучавших секрецию лептина у большого числа детей с нормальной массой тела на разных стадиях пубертатного развития [7]. W. Blum и соавт. также показали, что на всех стадиях пубертата уровень лептина у здоровых мальчиков ниже, чем у здоровых девочек [4].

Анализ зависимости уровней лептина от пола и возраста в основной группе выявил ряд особенностей секреции лептина при ожирении (см. табл. 2; рисунок, б). Дети с ожирением независимо от пола на 2—4-й стадии полового развития имели близкие уровни лептина. Достоверные половые различия уровней лептина были зарегистрированы только на 5-й стадии, когда у девочек отмечались максимальные уровни лептина. У мальчиков продукция лепти-



Зависимость базального уровня лептина в сыворотке у детей и подростков с нормальной массой тела (а) и с ожирением (б) от стадии полового развития.

1 — мальчики; 2 — девочки.

По осям ординат — уровень лептина (в нг/мл); по осям абсцисс — стадия полового развития по Таннеру.

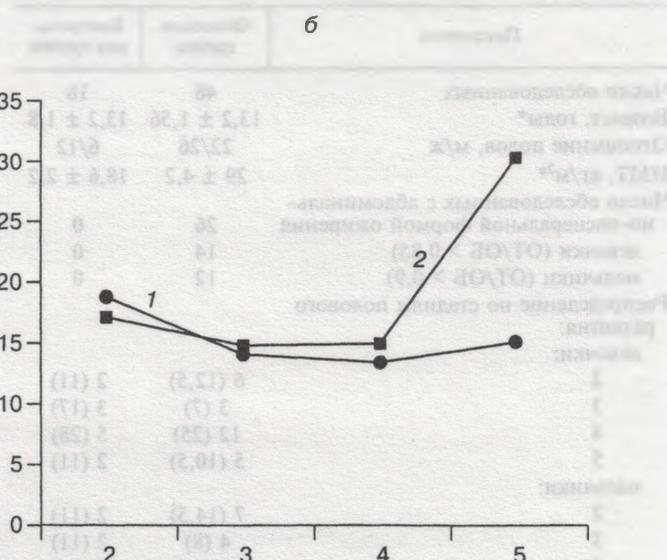
**Таблица 3**  
Уровни лептина и показатели секреции инсулина в основной и контрольной группах ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Концентрация лептина натощак, нг/мл	16,37 ± 11,3	3,1 ± 3,6 $p = 0,01^*$
Концентрация инсулина натощак, мкЕд/мл	19,9 ± 8,7	13,6 ± 6,7 $p = 0,01^*$
HOMA <sub>R</sub>	4,4 ± 2,3	2,9 ± 1,6 $p = 0,01^*$
ISI	56,4 ± 4,3	76,2 ± 5,5 $p = 0,008^*$
S <sub>INS</sub> , мкЕд/мл/мин	74,9 ± 48,3	46,7 ± 21 $p = 0,009^*$

на на всех стадиях пубертата держалась приблизительно на одном уровне и не снижалась по мере полового созревания (в отличие от сверстников с нормальной массой тела) (см. табл. 2). Мы предполагаем, что нивелирование продукции лептина у мальчиков с ожирением в пубертатном периоде обусловлено нарушением метаболизма половых гормонов, а именно относительным избытком эстрогенов [2].

Наряду с половыми гормонами стимулятором секреции лептина является инсулин [3]. Поэтому многие авторы считают, что гиперлептинемия при ожирении вызвана гиперинсулинемией. Действительно, в ряде работ была обнаружена положительная корреляция между уровнями лептина и инсулина, особенно выраженная при ожирении. Однако в других работах корреляции между уровнями лептина и инсулина не выявили, что послужило основанием для другой точки зрения, отрицающей связь гиперлептинемии и гиперинсулинемии [5].

Наши результаты показывают, что у детей и подростков с ожирением наряду с высоким уровнем лептина отмечается и значительное повышение продукции инсулина (табл. 3). При этом усиливается не только базальная, но и стимулированная глюкозой секреция инсулина. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между уровнем



лептина и базальным уровнем инсулина и между уровнем лептина и  $\text{HOMA}_R$ . В то же время между уровнем лептина и  $S_{\text{INS}}$  обнаружили положительную ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ), а между уровнем лептина и  $\text{ISI}$  — отрицательную корреляцию ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,006$ ). Эти результаты позволяют предполагать, что гиперлептинемия у детей и подростков с ожирением, как и гиперинсулинемия, связана с инсулинорезистентностью и может служить дополнительным маркером этого состояния.

## Выводы

1. Ожирение у детей и подростков сопровождается значительным усилением базальной продукции лептина. Абдоминально-висцеральная форма ожирения характеризуется более высоким уровнем лептина, чем глутеофеморальная.

2. У мальчиков и девочек с нормальной массой тела уровни лептина различаются на всех стадиях пубертатного периода. У детей и подростков с ожирением половые различия уровней лептина проявляются только на 5-й стадии, что может быть связано с нарушением баланса половых гормонов.

3. У детей и подростков с ожирением повышение базального уровня лептина коррелирует с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину. Таким образом, гиперлептинемия у детей и подростков может рассматриваться как дополнительный маркер инсулинорезистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Манцорос Х. С. // *Международ. журн. мед. практики.* — 2000. — № 9. — С. 57–67.
2. Солнцева А. В. // *Мед. новости.* — 2001. — № 9. — С. 29–31.
3. Терещенко И. В. // *Пробл. эндокринолог.* — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 40–46.
4. Blum W. F., Englaro P., Hanitsch S. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2904–2910.
5. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
6. Friedman J. M. // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56. — P. 38–46.
7. Garcia-Mayor R. V., Andrade M. A., Rios M. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2849–2855.
8. Ronnema T., Karonen S. N., Rissanen A. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126. — P. 26–31.
9. Stumvoll M., Mitracou A., Pimenta W. et al. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 295–301.
10. Tanner J. W., Davies P. W. S. // *J. Pediatr.* — 1985. — Vol. 107. — P. 317.
11. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series N 854. — Geneva, 1995.

Поступила 11.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.3-06:616.441]-078.33

В. В. Фадеев, С. В. Лесникова, Г. А. Мельниченко

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН — НОСИТЕЛЬНИЦ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ<sup>1</sup>

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

С целью выявления факторов риска развития гестационной гипотироксинемии у женщин — носительниц антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) во время беременности проведено исследование, в которое были включены 73 женщины на разных сроках беременности в соответствии со следующими критериями: отсутствие нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) при первичном обследовании; повышение уровня АТ-ТПО более 100 мЕд/л; отсутствие данных о патологии ЩЖ в прошлом. В контрольную группу вошли 128 беременных женщин без патологии ЩЖ. При оценке функции ЩЖ у женщин с АТ-ТПО, которые получали и не получали физиологические дозы йода, каких-либо различий к концу беременности не выявлено. Отношение шансов развития гипотироксинемии во время беременности у женщин с уровнем АТ-ТПО более 100 мЕд/л составило 3,14. В подгруппе женщин с АТ-ТПО и увеличением объема ЩЖ во II триместре беременности уровень  $\text{fT}_4$  был значимо ниже, а уровень ТТГ — значимо выше, чем в контрольной группе. С помощью логистического регрессионного анализа было показано, что наиболее значимым предиктором развития гипотироксинемии у женщин с АТ-ТПО во время беременности является относительно высокий уровень ТТГ на ранних сроках гестации. Сделан вывод о целесообразности рассмотрения вопроса о превентивной терапии левотироксином у женщин — носительниц АТ-ТПО с увеличенным объемом ЩЖ и относительно высоким для ранних сроков беременности уровнем ТТГ (более 2 мЕд/л).

To define risk factors for gestational hypothyroxinemia in females carrying thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab) during pregnancy, a study was performed, which included 73 females at different periods of pregnancy in accordance with the following criteria: the lack of impaired dysfunction of the thyroid gland (TG) on primary examination; elevated TPO Ab levels (more than 100 mEU/l); no history of TG pathology. The control group comprised 128 pregnant females without TG pathology. Evaluation of TG function in females with TPO Ab who received and did not the physiological doses of iodine revealed that the function did not differ by the end of pregnancy. The odds ratio for hypothyroxinemia in pregnant females with more than 100 mEU/l of TPO Ab was 3.14. In a subgroup of females with TPO Ab and the enlarged TG in the second trimester, the level of  $\text{fT}_4$  was significantly lower and that of thyroid-stimulating hormone (TSH) was significantly higher than those in the control group. Logistic regression analysis indicated that a relatively high level of TSH in early gestation was most significant in females with TPO Ab. It is concluded that it is expedient to consider whether preventive levothyroxine therapy is performed in females who carry TPO Ab with the enlarged TG and with TSH level that is relatively high (more than 2 mMe/l) for early pregnancy.

<sup>1</sup>Работа выполнена при спонсорской поддержке компании "Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмБХ" (Германия).