

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ У ПОДРОСТКОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Кулешова Д. К.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков
darya.kuleshova@gmail.com

При нейроэндокринном ожирении у взрослых пациентов возрастает интенсивность свободнорадикального окисления в организме, что приводит к появлению у них оксидативного стресса [1, 2], который способствует формированию глубоких перестроек со стороны обмена веществ в тканях внутренних органов [3, 4]. Одной из причин стимуляции свободнорадикальных процессов при ожирении является понижение эффективности функционирования антиоксидантной системы в организме больных [5, 6]. Вместе с тем, до настоящего времени все еще отсутствуют четкие представления о механизмах нарушения функционирования антиоксидантной системы при нейроэндокринном ожирении. Еще в меньшей мере известно о тонких механизмах развития оксидативного стресса при ожирении на этапе полового созревания, когда в организме происходят существенные изменения в системе эндокринной регуляции метаболизма. В то же время следует заметить,

что изучение особенностей формирования данной патологии в подростковом возрасте представляет особый интерес, так как именно среди данного контингента населения Украины в последние годы отмечается рост заболеваемости нейроэндокринным ожирением [7, 8]. При этом увеличение заболеваемости нейроэндокринным ожирением среди подростков способствует росту числа больных с метаболической патологией в зрелом возрасте. Все это диктует необходимость разработки новых эффективных подходов к лечению и профилактике ожирения в подростковом возрасте, что можно достичь лишь при детальном выяснении молекулярных механизмов его развития. Учитывая вышеизложенное, целью работы явилось выяснение возможной роли отдельных гормонов в регуляции общей антиоксидантной активности крови у подростков с нейроэндокринным ожирением, находящихся на разных стадиях полового созревания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены у 80 мальчиков — подростков раннего (13–15 лет) и позднего (16–18 лет) пубертатного возраста. Обследуемые каждой возрастной группы в свою очередь были разделены на три подгруппы: 1 — контрольные (без соматической патологии, с нормальной массой тела),

2 — подростки с нейроэндокринным ожирением без инсулинорезистентности (ИР), 3 — подростки с нейроэндокринным ожирением и сопутствующей ему ИР. Подростки 2 и 3 подгрупп имели I–II степень ожирения.

Инсулинорезистентность выявляли путем оценки величины индекса НОМА [9].

Содержание инсулина в крови измеряли радиоиммунологическим методом с помощью наборов Insulin(e)IRMAKIT (Beckman Coulter). У всех обследуемых измеряли уровень суточной экскреции с мочой катехоламинов и мелатонина [10].

Для оценки общей антиоксидантной активности крови в сыворотке измеряли скорость индуцированного восстановлен-

ным железом перекисного окисления липидов [11].

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакетов прикладных программ Excel и «SPSS Statistics 17,0», с помощью непараметрического метода Wilcoxon-Mann-Whitney. Различия между данными считались достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что содержание инсулина у подростков контрольной группы в возрасте раннего и позднего пубертата находится на одинаковом уровне (см. рис.). У 16–18-летних подростков с нейроэндокринным ожирением без ИР концентрация инсулина в крови была повышена (на 37%) по сравнению с таковой у сверстников контрольной группы. При ожирении на фоне ИР у подростков позднего пубертатного возраста содержание инсулина в крови было на 128% выше, чем в контроле.

У подростков раннего пубертатного возраста (13–15 лет) с ожирением без ИР не выявлено увеличение уровня инсулина в крови ($P > 0,05$). В то же время у этих пациентов с нейроэндокринным ожирением на фоне ИР содержание данного гормона в крови было повышено (на 147%) по сравнению с контрольной группой.

Факт возникновения гиперинсулинемии при нейроэндокринном ожирении хорошо известен [12]. Однако в нашем исследовании показано, что на этапе полового созревания появляются некоторые возрастные особенности в ее формировании. Обнаружено, в частности, что гиперинсулинемия при нейроэндокринном ожирении появляется только в позднем пубертате. По всей вероятности, это связано с продолжительностью манифестации заболевания. В случае сопутствующей ожирению инсулинорезистентности повышение концентрации инсулина в крови имеет компенсаторный характер и уже в меньшей мере отражает участие данного гормона в регуляции синтеза триацилглицеролов в жировой ткани. Можно предположить, что возникновение инсулинорезистентности является своеобразной

защитной реакцией со стороны эндокринной системы, направленной на торможение стимулирующего действия инсулина на синтез триацилглицеролов, а значит и на ограничение увеличения массы жировой ткани при ожирении.

Параллельно с повышением секреции инсулина в организме подростков с нейроэндокринным ожирением наблюдалось усиление продукции катехоламинов. На это, в частности, указывает увеличение у них уровня экскреции адреналина и норадреналина с мочой (см. табл.). Из данных, представленных в таблице, следует, что направленность изменения уровня суточной экскреции норадреналина у подростков с ожирением, осложненным либо неосложненным ИР, аналогична характеру сдвигов содержания инсулина в крови. У 13–15-летних пациентов с нейроэндокринным ожирением на фоне ИР одновременно с повышением экскреции норадреналина на 61% возрастает уровень экскреции адреналина по сравнению с контролем. В то же время у подростков 16–18 лет с нейроэндокринным ожирением, как на фоне ИР, так и без нее, подобного сдвига в уровне экскреции адреналина не возникает.

Увеличение секреции и, соответственно, экскреции катехоламинов при ожирении приобретает характер компенсаторного сдвига, направленного на стимуляцию гидролиза триацилглицеролов в адипоцитах. Принимая во внимание данный факт, следует заметить, что они в то же время подвержены спонтанному неферментативному окислению кислородом с образованием свободнорадикальных продуктов, способных инициировать в организме цепные сво-

**Уровень суточной экскреции адреналина и норадреналина с мочой
у подростков разного возраста с нейроэндокринным ожирением
на фоне инсулинорезистентности и без нее ($M \pm \sigma$)**

Показатель	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
Ранний пубертат (13–15 лет)			
Адреналин, нмоль/сут.	29,5 ± 7,5 (n = 5)	35,0 ± 14,0 (n = 7)	47,6 ± 17,5* (n = 6)
Норадреналин, нмоль/сут.	144,3 ± 49,0 (n = 5)	188,7 ± 52,8 (n = 5)	241,9 ± 80,5* (n = 6)
Поздний пубертат (16–18 лет)			
Адреналин, нмоль/сут.	25,8 ± 3,6 (n = 3)	30,0 ± 8,3 (n = 8)	35,0 ± 14,5 (n = 5)
Норадреналин, нмоль/сут.	118,6 ± 16,6 (n = 3)	160,9 ± 20,8* (n = 6)	181,1 ± 48,2* (n = 5)

Примечание. * — статистически значимые различия с подгруппой 1 ($p < 0,05$).

боднорадикальные процессы [13, 14]. В этой связи катехоламины выступают в качестве прооксидантных факторов, предопределяющих возникновение оксидативного стресса. Можно предположить, что при увеличении их секреции в организме срабатывают регуляторные механизмы, направленные на повышение эффективности функционирования антиоксидантной системы. Особое значение при этом может иметь усиление продукции мелатонина [15, 16]. К тому же из-

вестно, что гиперинсулинемия способствует повышению секреции данного гормона. Реализация подобного эффекта может быть связана со стимуляцией синтеза соматомедина инсулином [17]. Принимая во внимание вышеизложенное, нами было проведено изучение уровня суточной экскреции мелатонина с мочой у подростков исследованных групп.

Из данных, представленных на рис., следует, что у 13–15-летних пациентов с ожи-

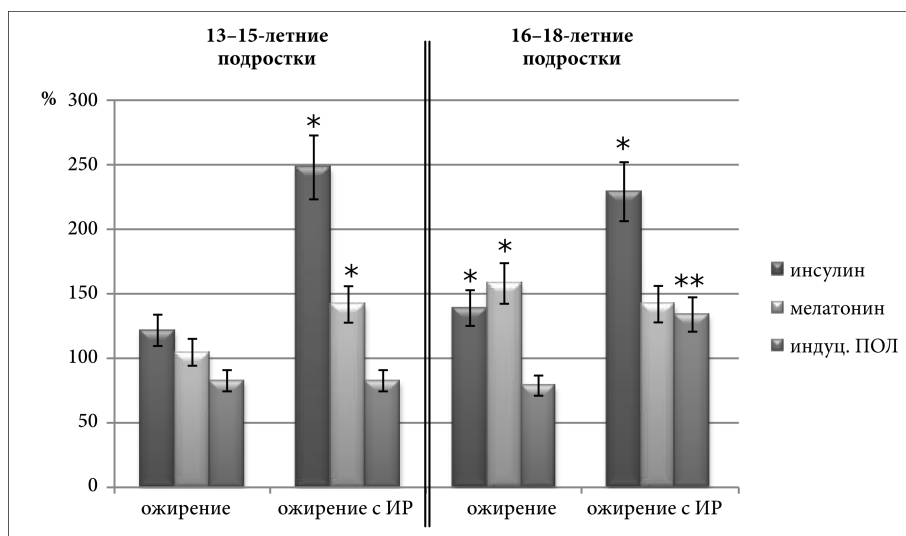


Рис. Процентное соотношение содержания инсулина, общей антиоксидантной активности и экскреции мелатонина у обследуемых подростков разных возрастных групп (величина показателя в контрольной группе принята за 100%).

* — $P < 0,05$ к величине показателя контрольных сверстников;

** — $P < 0,05$ к величине показателя сверстников с ожирением.

рением на фоне ИР возрастает уровень экскреции мелатонина на 41 % по сравнению с таковым у здоровых сверстников. В то же время у подростков этой возрастной группы с нейроэндокринным ожирением без ИР подобного сдвига не возникает. Аналогичный сдвиг, связанный с увеличением экскреции мелатонина, выявляется и у подростков 16–18 лет с ожирением на фоне ИР.

Полученные результаты указывают на то, что в условиях повышения секреции норадреналина при ожирении одновременно возрастает секреция мелатонина. Ввиду того, что подобный сдвиг направлен на ограничение прооксидантных эффектов норадреналина, можно думать о его адаптивном значении. Вместе с тем, у подростков позднего пубертатного возраста с нейроэндокринным ожирением на фоне ИР подобный сдвиг не возникает, что может предопределять понижение у них антиоксидантной активности крови. Высказанное предположение согласуется с результатами исследований, посвященных изучению скорости индуцированного ПОЛ в крови, величина которой зависит от ее общей антиоксидантной активности (см. рис.).

Из представленного рисунка видно, что скорость индуцированного ПОЛ у подростков позднего пубертатного возраста с ожирением на фоне ИР возрастает на 71 % по сравнению с таковой у сверстников с неосложненным ожирением. Это указывает на понижение у них антиоксидантной активности крови и подтверждает ранее высказанное предположение.

Таким образом, у подростков раннего пубертатного возраста с нейроэндокринным ожирением I–II степени без ИР не происходит существенного увеличения секреции инсулина, катехоламинов и мелатонина. На исходном уровне у них остается и величина антиоксидантной активности крови. В то же время ситуация с состоянием гормональной секреции в организме подростков позднего пубертатного возраста с ожирением без ИР существенно изменяется. У них происходит повышение секреции инсулина, в ответ на

которое усиливается продукция норадреналина и мелатонина. Обладая мощным антиоксидантным действием [15, 16], мелатонин тормозит реализацию негативных эффектов катехоламинов в плане формирования оксидативного стресса. В результате возникновения подобных изменений при нейроэндокринном ожирении без ИР формируются предпосылки для предупреждения глубоких сдвигов со стороны метаболизма в тканях внутренних органов.

Один из возможных путей ограничения действия инсулина на липогенез при ожирении связан с возникновением ИР. Следует заметить, что при ее формировании в раннем пубертатном возрасте у подростков возникает комплекс сдвигов со стороны секреции изученных гормонов, аналогичный таковому у подростков позднего пубертатного возраста с ожирением без ИР. Как следствие этого, у них на исходном уровне поддерживается величина антиоксидантной активности крови. В то же время у 16–18-летних подростков с сопутствующей ожирению ИР увеличение секреции инсулина и норадреналина не сопровождается компенсаторным повышением продукции мелатонина. В результате у них понижается антиоксидантная активность крови, усиливаются проявления прооксидантных эффектов норадреналина, таким образом формируются предпосылки для возникновения оксидативного стресса. Все это указывает на то, что при нейроэндокринном ожирении на фоне ИР у подростков позднего пубертатного возраста тормозится реализация адаптивных механизмов гормональной регуляции антиоксидантных систем в организме, в результате чего у них возникают условия для усиления тяжести течения заболевания. Причины ограничения реализации адаптивных механизмов со стороны гормональной регуляции систем защиты организма от оксидативного стресса в позднем пубертатном возрасте при нейроэндокринном ожирении неясны. Их изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

1. У подростков раннего пубертатного возраста с нейроэндокринным ожирением на фоне инсулинорезистентности либо без нее не изменяется общая антиоксидантная активность.
2. Гиперинсулинемия у подростков позднего пубертатного периода с нейроэндокринным ожирением на фоне инсулинорезистентности имеет компенсаторный характер.
3. При увеличении секреции инсулина и норадреналина в организме подростков с ожирением увеличивается продукция мелатонина. У подростков позднего пубертата с ожирением на фоне инсулинорезистентности продукция мелатонина снижается.
4. У подростков позднего пубертатного периода с нейроэндокринным ожирением и инсулинорезистентностью снижается антиоксидантная активность крови на фоне уменьшения секреции мелатонина, что отражает нарушение у них механизмов адаптации гормональной регуляции антиоксидантной системы в организме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fernandes-Sanches A, Madrigal-Santillan E, et al. *Int J Mol Sci* 2011; 12:3117-3132.
2. Olusi S. *Int J Obesity* 2002; 29(9):1156-1164.
3. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. *J Physiol Biochem* 2012; 68(1): 130-139.
4. Xu XJ, Gauthier MS, Hess DT, et al. *J Lipid Res* 2012; 4:792-801.
5. Molnar D, Decsi T, Koletsko B. *Intern J Obesity* 2004; 28:1197-1202.
6. Erdeve O, Siklar Z, Kocaturk P. *Biol Trace Elem Res* 2004; 3:219-228.
7. Aver'yanov AP. *Mezhdunar Endokrinol Zhurn* 2009; 22(4):90-98.
8. Bol'shova EV. *Zdorov'ya Ukrayiny* 2007; 18:38-39.
9. Budrejko OA, Nikitina LD. Diagnostyka insulinozystentnosti u ditej ta pidlitkiv z ozhyrinnyam. *Kyiv*, 2011:24 p.
10. Davydov VV, Kashkald DA, Goloborod'ko AV. Normy sodержaniya biologicheski aktivnykh veschestv u detey i podrostkov: Spravochnik. *Kharkiv: Fedorko*, 2008:132 p.
11. Esterbauer H, Cheeseman KH. *Meth Enzymol* 1990; 186:407-421.
12. Khizhnyak OO. *Mezhdunar Endokrinol Zhurn* 2007; 10(4):43-47.
13. Polidori MC, Savino K, Alunni G, et al. *Free Radical Biol Med* 2002; 32(2):148-152.
14. Kazymyrko V, Mal'tsev V. *Zdorov'ya Ukrayiny* 2004; 98:41-43.
15. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, et al. *Acta Biochim Pol* 2003; 50:1129-1146.
16. Geins MA, Vargas MA, Gomez TF, et al. *Gen Compar End* 2010; 166: 72-82.
17. Kogawa M, Takano K, Asakawa K, et al. *Acta Endocrinol* 1983; 103: 385-390.

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ У ПІДЛІТКІВ З НЕЙРОЕНДОКРИНИМ ОЖИРІННЯМ

Кулешова Д. К.

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
darya.kuleshova@gmail.com*

Дослідження показало, що рівні інсуліну, мелатоніну та загальної антиоксидантної активності крові у підлітків з нейроендокриним ожирінням, ускладненим інсулінорезистентністю або без неї, мають свої особливості на різних стадіях статевого дозрівання. У підлітків з ожирінням та інсулінорезистентністю в ранньому пубертатному віці підвищені рівні інсуліну та мелатоніну, але їхня антиоксидантна активність не порушена. У підлітків пізнього пубертату з ожирінням без інсулінорезистентності підвищена секреція мелатоніну, що гальмує вплив оксидативного стресу на організм. Гіперінсулінемія у підлітків пізнього пубертату з ожирінням та інсулінорезистентністю має компенсаторний характер. Однак у них не підвищена секреція мелатоніну, але при цьому знижена антиоксидантна активність в крові, що створює передумови для погіршення перебігу захворювання.

К л ю ч о в і с л о в а: підлітки, нейроендокринне ожиріння, інсулінорезистентність, антиоксидантна активність крові.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ У ПОДРОСТКОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Кулешова Д. К.

*ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков
darya.kuleshova@gmail.com*

Исследование показало, что уровни инсулина, мелатонина и общей антиоксидантной активности крови у подростков с нейроэндокринным ожирением, осложненным инсулинорезистентностью либо без нее, имеют свои особенности на разных стадиях полового созревания. У подростков с ожирением и инсулинорезистентностью в раннем пубертатном периоде увеличены уровни инсулина и мелатонина, но их антиоксидантная активность не нарушена. У подростков позднего пубертата с ожирением, не осложненным инсулинорезистентностью, увеличивается секреция мелатонина, что тормозит влияние оксидативного стресса на организм. Гиперинсулинемия у подростков позднего пубертатного возраста с ожирением и инсулинорезистентностью имеет компенсаторный характер. Однако у них не увеличена секреция мелатонина, но при этом снижена антиоксидантная активность в крови, что создает предпосылки для ухудшения течения заболевания.

К л ю ч е в ы е с л о в а: подростки, нейроэндокринное ожирение, инсулинорезистентность, антиоксидантная активность крови.

THE HORMONAL REGULATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD IN ADOLESCENTS WITH NEUROENDOCRINE OBESITY

D. K. Kulieshova

*SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
darya.kuleshova@gmail.com*

The study showed that insulin levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood in adolescents with neuroendocrine obesity complicated by insulin resistance or without it, have their own characteristics at different stages of puberty. In adolescents with obesity and insulin resistance in early adolescence increased levels of insulin and melatonin, but their antioxidant activity is not compromised. Late puberty in adolescents with obesity, insulin resistance is not complicated, increases the secretion of melatonin, which inhibits the effects of oxidative stress on the body. Hyperinsulinemia in adolescents late puberty to obesity and insulin resistance is compensatory in nature on the part of the endocrine system. However, they have not increased the secretion of melatonin, and thus reduced the antioxidant activity of the blood, which creates conditions for the deterioration of the disease.

К e y w o r d s: adolescents, neuroendocrine obesity, insulin resistance, antioxidant activity of blood.