

КИССПЕПТИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Лискина А. С., Васильева Е. Ю., Зазерская И. Е., Никитина И. Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лискина Анастасия Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anastoz@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2023
и принята к печати 05.04.2023.

Резюме

Актуальность. Нарушения менструального цикла (НМЦ) широко распространены среди девочек подросткового возраста. **Цель.** Изучение уровня кисспептина плазмы крови у девочек-подростков с ожирением и НМЦ. **Материалы и методы.** В исследование включены 80 девочек-подростков с ожирением. 1 группа — с НМЦ, 2 группа — без НМЦ. Включение в группы через 1 год и более после менархе. Лабораторное обследование включало оценку углеводного и липидного обмена, гормональное обследование. **Результаты.** Достоверных различий по SDS ИМТ между группами не выявлено ($p = 0,486$ и $p = 0,459$). Достоверно выше в 1 группе: нарушение толерантности к углеводам (НТУ), гипертриглицеридемия ($p = 0,022$), уровни кисспептина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ), индекса свободных андрогенов (ИСА) ($p = 0,001$, $p = 0,008$, $p = 0,026$, $p = 0,014$, $p = 0,027$ соответственно). Уровень эстрадиола в группе 2 был достоверно выше, чем в группе 1 ($p = 0,012$). По результатам ROC-анализа установлено оптимальное значение уровня кисспептина плазмы крови, равное 53,56 пг/мл. **Заключение.** Пациентки с ожирением и НМЦ имеют достоверно более высокие уровни кисспептина, а также ЛГ, АМГ, тестостерона, чем девочки-подростки с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ. Уровень кисспептина плазмы крови 53,56 пг/мл может быть использован в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска НМЦ у девочек с ожирением. Пациентки с ожирением и НМЦ достоверно чаще имеют НТУ и гипертриглицеридемию по сравнению с пациентками с ожирением без НМЦ.

Ключевые слова: девочки-подростки, кисспептин, менструальный цикл, нарушение менструального цикла, ожирение.

Для цитирования: Лискина А.С., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е., Никитина И.Л. Кисспептиновый сигналинг при нарушении менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Трансляционная медицина. 2023;10(3):154-165. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-154-165.

KISSPEPTIN SIGNALING IN MENSTRUAL DISORDERS IN OBESE ADOLESCENT GIRLS

Anastasia S. Liskina, Elena Yu. Vasilieva, Irina E. Zazerskaya,
Irina L. Nikitina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia S. Liskina,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: anastoz@mail.ru

Received 20 February 2023; accepted
05 April 2023.

Abstract

Background. Menstrual cycle disorders (MCD) are common among adolescent girls. **Objective.** To study the level of plasma kisspeptin in adolescent girls with obesity and MCD. **Design and methods.** The study included 80 adolescent girls with obesity. Group 1 — with MCD, group 2 — without MCD. Inclusion in groups 1 year or more after menarche. Laboratory examination included assessment of carbohydrate and lipid metabolism, hormonal examination. **Results.** There were no significant differences in SDS BMI between the groups ($p = 0.486$ and $p = 0.459$). Significantly higher in group 1: impaired carbohydrate tolerance (NTU), hypertriglyceridemia ($p = 0.022$), levels of kisspeptin, luteinizing hormone (LH), total testosterone, anti-muller hormone (AMH), free androgen index (ISA) ($p = 0.001$, $p = 0.008$, $p = 0.026$, $p = 0.014$, $p = 0.027$, respectively). The estradiol level in group 2 was significantly higher than in group 1 ($p = 0.012$). According to the results of the ROC analysis, the optimal value of the plasma kisspeptin level was found to be 53.56 pg/ml. **Conclusion.** Obese and MCD patients have significantly higher levels of kisspeptin, as well as LH, AMH, and testosterone than adolescent girls with similar severity of obesity without MCD. The plasma kisspeptin level is 53.56 pg/ml. It can be used as a new diagnostic criterion for predicting the risk of MCD in obese girls. Obese and MCD patients are significantly more likely to have NTU and hypertriglyceridemia compared to obese patients without MCD.

Key words: adolescent girls, kisspeptin, menstrual cycle, menstrual cycle disorder, obesity.

For citation: Liskina AS, Vasilieva EYu, Zazerskaya IE, Nikitina IL. Kisspeptin signaling in menstrual disorders in obese adolescent girls. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):154-165. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-154-165.

Список сокращений: АМГ — антимюллеров гормон, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГГГ-ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИСА — индекс свободных андрогенов, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МЦ — менструальный цикл, НМЦ — нарушение менструального цикла, НГТ — нарушение гликемии натощак, НТУ — нарушение толерантности к углеводам, ОГТТ — оральная глюкозотолерантная

тест, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, Т4 св. — свободный тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, SDS — Standart Deviation Score.

Введение

Совокупность физиологических процессов в организме ребенка, приводящих к полной соматической, психологической и половой зрелости, определяют как половое развитие или созревание. Репродуктивная система человека играет ключе-

вую роль в обеспечении фертильности и поддержании вида. Убедительное количество эпидемиологических данных свидетельствуют о том, что нарушения полового созревания становятся все более частыми, лежащие в основе механизмы остаются в значительной степени неизвестными, но растущая распространенность нарушений полового созревания в сочетании с различными формами избыточности питания является основанием для продолжения исследований в этом направлении [1, 2].

Половое созревание находится под контролем сложных регуляторных сетей, которые воздействуют на центры мозга, управляющие репродуктивной осью [3]. Эти сети чувствительны к более ранним событиям, таким как дифференциация полов в мозге, и динамически регулируются множеством гормональных факторов и сигналов окружающей среды, которые необходимы для точной настройки темпа полового созревания [4].

В настоящее время хорошо изучены механизмы регуляторной активности отделов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ-оси), активация и реактивация которых приводит к последовательной смене стадий полового развития. С нейробиологической точки зрения отличительной чертой начала полового созревания является усиление нейросекреторной активности нейронов гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) в базальном переднем мозге, что, в свою очередь, максимально активирует гонадотропную ось для полного созревания гонад. Эпизодическая секреция ГнРГ является обязательной для правильной стимуляции высвобождения гонадотропина, она осуществляется путем взаимодействия между широким спектром возбуждающих и тормозных афферентов, выступающих в качестве генераторов импульса гонадолиберина [3, 5]. Пубертатные изменения пульсирующей секреции гонадолиберина вызваны согласованными модификациями

транссинаптических и глиальных входов в нейронную сеть гонадолиберина, что в итоге приводит к запуску полового созревания. Хотя природа такой сети нейрональных передатчиков была частично выяснена в последние годы, наше понимание всего набора регуляторных сигналов, которые проецируются на нейроны ГнРГ, а также их эффектов и основных механизмов действия остается неполным. Точно так же молекулярные механизмы, посредством которых эти сигналы интегрируются на уровне нейронов ГнРГ для определения конкретных паттернов пульсирующей секреции, все еще плохо изучены. Изучение регуляторных процессов, определяющих пубертатную реактивацию ГГГ-оси, продолжается.

Исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, существенно расширили понимание нейроэндокринных и молекулярных механизмов, управляющих наступлением полового созревания [6]. Одним из важных открытий последнего десятилетия явилась разработка новой концепции старта пубертата [7, 8]. Всего десять лет назад открытие облигатной роли кисспептина в половом созревании человека произвело революцию в современном понимании нейроэндокринной регуляции репродукции человека. Кисспептин, гипоталамический пептид, кодируемый геном Kiss-1, является новым нейромодулятором, который действует выше ГГГ-оси и чувствителен к обратной связи с половыми стероидами и метаболическим сигналами. Секреция ГнРГ в гипоталамусе человека регулируется кисспептином и его рецептором, а также разрешающими или противоположными сигналами, опосредованными нейрокинином В и динорфином, действующими на их соответствующие рецепторы. Эти три супра-гонадотропин регулятора составляют систему нейронов кисспептина, нейрокина В и динорфина (KNDy) и играют ключевую роль в наступлении и прогрессировании пубертата [9, 10].

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the studied groups

172-185	Количество пациентов n (количество человек)	Стадия полового развития по Таннер	SDS ИМТ	Возраст на момент старта менархе, M±m, лет	Возраст на момент включения в исследование, M±m, лет
Группа 1	40	IV	+ 2 и > SDS	11,8±1,59	15,4±1,46
Группа 2	40	IV	+2 и > SDS	11,7±1,31	15,2±1,67
p*			(p=0,459)	(p=0,810)	(p=0,722)

Примечание: p* — среднее значение, сравнение между группами

Многие экспериментальные исследования, проведенные на грызунах, показали, что система Kiss-1 очень восприимчива к изменениям энергетического баланса и реагирует на стимулирующее действие лептина [11]. Состояние отрицательного энергетического баланса и связанные с ним метаболические нарушения подавляют гипоталамическую экспрессию гена Kiss-1. Некоторые исследования показали, что ожирение увеличивает выработку и экспрессию генов Kiss-1, в то время как другие исследования не обнаружили никаких изменений или даже выявили снижение экспрессии гена Kiss-1 среди лиц с ожирением [12, 13]. Состояние нарушенного энергетического гомеостаза и метаболического расстройства должно значительно ухудшить экспрессию гена Kiss-1 и изменить чувствительность оси ГнРГ к стимуляции лептином. Однако не было достигнуто общего согласия относительно того, как ожирение влияет на функцию лептина и кассептина в репродуктивной системе. Поэтому целью данного исследования явилось изучение изменения уровня кассептина плазмы крови у девочек-подростков с ожирением [14]. Правильное становление овуляторного МЦ в процессе полового созревания девочки-подростка является важнейшим и завершающим этапом развития женской репродуктивной системы. Учитывая возрастающее количество пациенток, обращающихся по поводу различных вариантов НМЦ, представилось актуальным и практически значимым проведение аналитического исследования для уточнения ассоциации НМЦ с метаболическими, гормональными и регуляторными кассептиновыми механизмами [15].

Материалы и методы

В исследование были включены 80 девочек подросткового возраста с ожирением. Ожирение было диагностировано при значениях индекса массы тела (ИМТ) более 2 стандартных отклонений Standart Deviation Score (SDS). У всех пациенток степень полового созревания по шкале Tanner была равна IV. В группу 1 вошли 40 пациенток, которые имели НМЦ, в группу 2 вошли 40 пациенток, имевших регулярный МЦ (табл. 1).

Критерием включения в группу 1 было наличие НМЦ, а именно: МЦ длительностью больше 35 дней, отсутствие менструаций в течение 6 месяцев. Критерием включения в группу 2 было отсутствие нарушений МЦ. Критериями исключения для обеих групп являлось наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, аномалий строения половых органов, очевидных эндокринных нарушений (гипотиреоз, синдром Кушинга, врожденная дисфункция коры надпочечников, гор-

монально активные образования надпочечников, декомпенсированный сахарный диабет 1 типа, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза). Включение в исследование для обеих групп проводилось не ранее, чем через 12 месяцев от менархе.

Пациенткам проводили измерение роста, веса, расчет ИМТ. Проводился сбор наследственного анамнеза, анамнеза жизни, анализ данных дневников МЦ, стандартное клиническое обследование.

Лабораторное обследование включало оценку метаболических и гормональных параметров. Был определен уровень глюкозы и инсулина плазмы крови утром натощак, проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), рассчитан индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Для оценки показателей липидного обмена было определено содержание общего холестерина, триглицеридов, лептина. При оценке гормонального профиля определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, пролактина, антимюллерова гормона (АМГ). Определяли сывороточные уровни 17(ОН) прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСВП), общего тестостерона, выполнен расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле: (общий тестостерон/ГСВП) *100 %. Определение уровня гонадотропных гормонов, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола проведено с учетом фазы МЦ. Концентрацию кассептина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора Elisa для Kisspeptin 1 (KISS1) (CEC559Hu) (Cloud-Clone Corp) методом иммуноферментного конкурентного ингибирования. Методы определения других лабораторных показателей представлены в таблице 2.

Для статистического анализа полученных данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики с использованием следующих видов анализа: попарное сравнение с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ с применением критерия корреляции Пирсона. Оценка дискриминационных свойств уровня кассептина в плазме крови при дифференцировке девочек-подростков с ожирением и НМЦ и девочек-подростков с ожирением без НМЦ была проведена с использованием ROC-анализа с определением AUC под кривой (данные представлены в виде медианы с расчетом доверительного интервала (ДИ) колебания значений). Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$). Для анализа данных использовалось программное обеспечение jamovi 1.0.7.0. [16].

Таблица 2. Методики обследования пациенток в исследуемых группах

Table 2. Methods of examination of patients in the study groups

Исследуемый параметр, ед.измерения	Количество проб (n*)	Референтный интервал	Метод определения	Анализатор
Оценка параметров углеводного обмена				
гликемия натощак, ммоль/л	n=80	3,89–5,5	глюкозоксидазный метод	Abbott Architect 8000
ОГТТ**, ммоль/л	n=80	3,89–7,8	глюкозоксидазный метод	Abbott Architect 8000
Инсулин, пмоль/л	n=80	17,8–173,0	иммуноферментный метод	Roche Diagnostics Cobas e411
Оценка параметров липидного обмена				
Общий холестерин, ммоль/л	n=80	2,96–5,17	иммуноферментный метод	Roche Diagnostics Cobas Integra 400
Триглицериды, ммоль/л	n=80	0,00–1,69	иммуноферментный метод	Roche Diagnostics Cobas Integra 400
Лептин, нг/мл	n=80	-	иммуноферментный метод	ручной планшетный метод
Оценка гормонального статуса				
ТТГ***, мМЕ/л	n=80	0.350–4.940	иммунохемилюминесцентный метод	Abbott Architect 2000
свободный Т4, пмоль/л	n=80	9.0–19.0	иммунохемилюминесцентный метод	Abbott Architect 2000
ЛГ****, мМЕ/мл	n=80	2,4–12,6	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
ФСГ*****, мМЕ/мл	n=80	3,5–12,5	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
эстрадиол, пг/мл	n=80	12,4–233	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
пролактин, нг/мл	n=80	4.79–23.30	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
Киспептин, пг/мл	n=80	-	иммуноферментный метод	
Оценка уровня андрогенов				
общий тестостерон, нмоль/л	n=80	0.29–1.67	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
ГСПГ*****, нмоль/л	n=80	30.30–177.00	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
17(ОН)прогестерон, нг/мл	n=80	0,1–0,68	иммуноферментный анализ	ручной планшетный метод
АМГ*****, нг/мл	n=80	-	иммунохимический метод	Beckman Access

Примечание: n* — количество проб, ОГТТ** — оральная глюкозотолерантная проба; ТТГ*** — тиреотропный гормон; ЛГ**** — лютеинизирующий гормон; ФСГ***** — фолликулостимулирующий гормон; ГСПГ***** — глобулин, связывающий половые гормоны; АМГ***** — антимюллеров гормон.

Результаты

Средний возраст пациенток на момент включения в исследование в группе 1 составил $15,4 \pm 1,46$ года, в группе 2 — $15,2 \pm 1,67$ года. Средний возраст менархе у девочек-подростков группы 1 составил $11,8 \pm 1,59$ года, группы 2 — $11,7 \pm 1,31$ года. По возрасту на момент включения в исследование, а также возрасту менархе пациентки обеих групп были сопоставимы ($p = 0,722$ и $p = 0,810$ соответственно). Оказалось, что НМЦ у пациенток группы 1 в 53 % случаев представлено олигоменореей, в 47 % случаев — вторичной аменореей.

Был проведен сравнительный анализ распределения по тяжести ожирения у пациенток исследуемых групп. Среднее значение SDS ИМТ в группе 1 составило $2,9 \pm 0,69$, в группе 2 среднее значение SDS ИМТ составило $3,08 \pm 0,82$. По SDS ИМТ пациентки не имели значимых различий ($p = 0,459$). Распределение пациенток по степени ожирения представлено на рисунке 1. Как следует из рисунка, статистически значимых различий в распределении по степени ожирения у пациенток обеих групп выявлено не было ($p = 0,486$). 70 % пациенток в группе 1 имели ожирение I и II степени, 25 % —

Таблица 3. Качественный сравнительный анализ представленности нарушения углеводного и липидного обмена в исследуемых группах

Table 3. Qualitative comparative analysis of the prevalence of carbohydrate and lipid metabolism disorders in the study groups

Представленность признака	Группа 1	Группа 2	Критерий Хи-квадрат	p^{**}
НТУ*, встречаемость признака (%)	15 %	2,5 %	$\chi^2=2,44$	$p=0,048$
Гипертриглицеридемия, встречаемость признака (%)	37,5 %	15 %	$\chi^2=5,23$	$p=0,022$

Примечание: НТУ* — нарушение толерантности к углеводам; p^{**} — различия по исследуемому параметру.

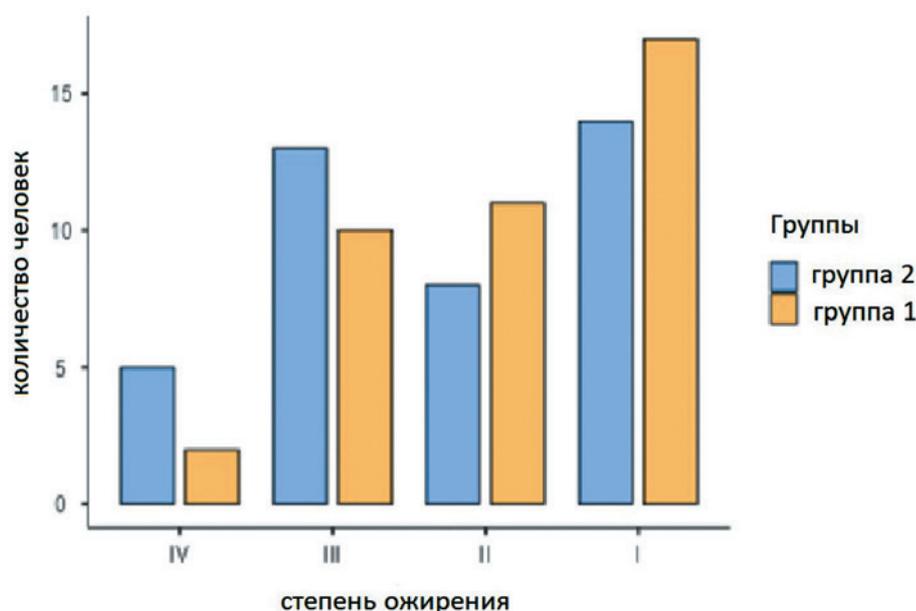


Рис 1. Распределение пациенток по степени ожирения в исследуемых группах, различия недостоверны ($p=0,486$)

Figure 1. Distribution of patients according to the degree of obesity in the study groups, the differences are not significant ($p=0.486$)

III степени и 5 % — ожирение IV степени. В группе 2 ожирение было представлено в 55 % случаев I и II степенью, в 32 % — III степенью и в 13 % — IV степенью.

На первом этапе проведена оценка параметров углеводного обмена. Достоверных различий в значениях инсулина плазмы крови натощак, по уров-

ню гликемии натощак и после углеводной нагрузки, индексу инсулинорезистентности HOMA-IR получено не было ($p = 0,135$, $p = 0,450$, $p = 0,142$, $p = 0,392$ соответственно). Цифровые значения представлены в таблице 3. В группе 1 отмечалось большее количество пациенток, имеющих нарушение толерантности к углеводам (НТУ),

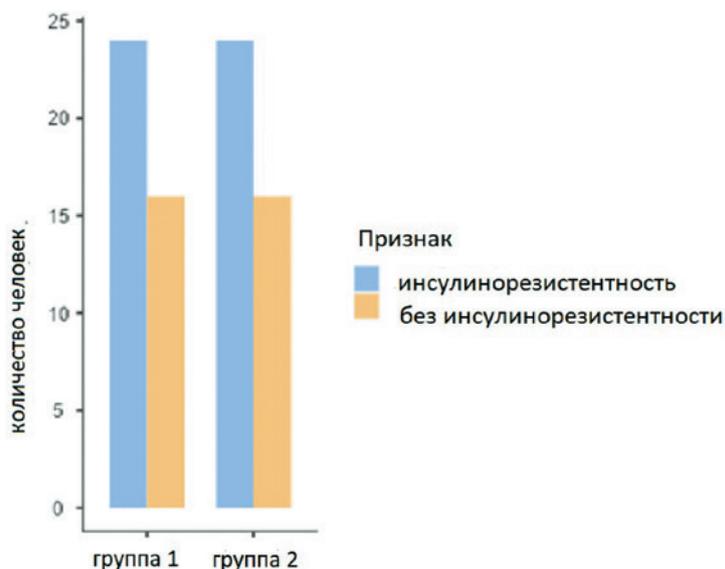


Рис. 2. Выраженность инсулинорезистентности в исследуемых группах, различия недостоверны ($p=1,000$)

Figure 2. The severity of insulin resistance in the study groups, the differences are not significant ($p=1,000$)

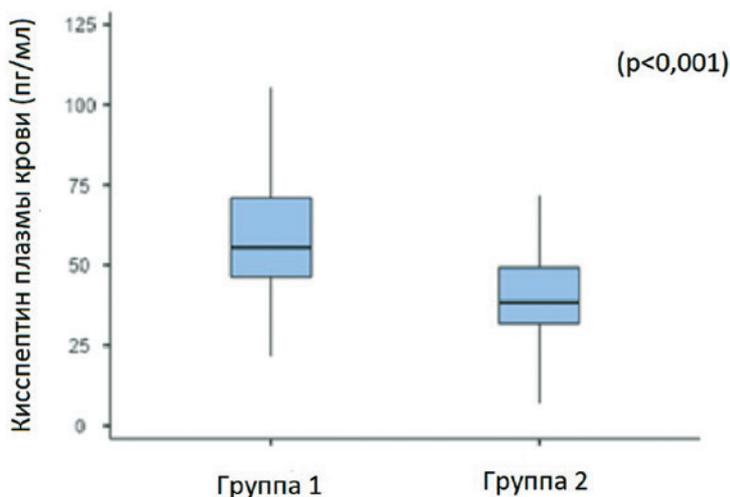


Рис. 3. Различия по уровню кисспептина плазмы крови в исследуемых группах, различия достоверны ($p=0,001$)

Figure 3. Differences in the blood plasma kisspeptin level in the studied groups, the differences are significant ($p=0.001$)

по сравнению с группой 2 (15 % в группе 1 против 2,5 % в группе 2, $p = 0,048$) (табл. 4). При этом инсулинорезистентность отмечалась более чем у половины пациенток в каждой из исследуемых групп (в группе 1 — 60 %, в группе 2 — 60 %), при отсутствии достоверных различий между ними ($p = 1,00$) (рис. 2).

При оценке параметров липидного обмена наиболее значимые изменения были получены по уровню триглицеридов. Значения триглицеридов, а также частота гипертриглицеридемии были статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p = 0,037$ и $p = 0,022$ соответственно). Количество девочек, имевших гипертриглицеридемию, было значимо больше в группе 1 по сравнению с группой 2 (37,5 % в группе 1 против 15 % в группе 2, $p = 0,022$). При этом уровни лептина и общего холестерина в обеих группах были представлены сопоставимо и не имели достоверных различий ($p = 0,189$ и $p = 0,086$ соответственно).

По результатам оценки гормонального профиля получены следующие данные. Уровни ЛГ, общего тестостерона, АМГ, а также ИСА были достоверно выше у пациенток в группе 1, чем в группе 2 ($p = 0,008$, $p = 0,026$, $p = 0,014$, $p = 0,027$ соответственно). Напротив, уровень эстрадиола в группе 2 был достоверно выше, чем таковой в группе 1 ($p = 0,012$). Достоверных различий в уровнях ТТГ,

св. Т4, 17(ОН) прогестерона, ГСПГ, ФСГ, пролактина в исследуемых группах не получено.

Сравнительный анализ уровней кисспептина плазмы крови в исследуемых группах представлен на рисунках 3 и 4. Как следует из рисунка 3, уровень кисспептина в группе 1 был достоверно выше, чем в группе 2 ($p = 0,001$). Медиана значений кисспептина плазмы крови в группе 1 составила 55,4 пг/мл, в группе 2 — 38,3 пг/мл соответственно. По результатам ROC-анализа площадь под кривой AUC составила 0,772 (95 % ДИ: 0,669–0,875). Оптимальным значением, обеспечивающим баланс между чувствительностью (55 %) и специфичностью (87,5 %), явился уровень кисспептина плазмы крови, равный 53,56 пг/мл.

Для оценки взаимосвязи кисспептина с гормональными и метаболическими параметрами проведен корреляционный анализ. Были установлены прямые корреляции между уровнем кисспептина плазмы крови и уровнем общего тестостерона ($p = 0,024$) (рис. 5), ИСА ($p = 0,001$) (рис. 6), 17(ОН) прогестерона ($p = 0,048$) (рис. 7). Также отмечалась обратная корреляция между уровнем кисспептина плазмы крови и ГСПГ ($p = 0,045$) (рис. 8).

Обсуждение

При планировании исследования проводилось клиническое наблюдение за фактом НМЦ у раз-

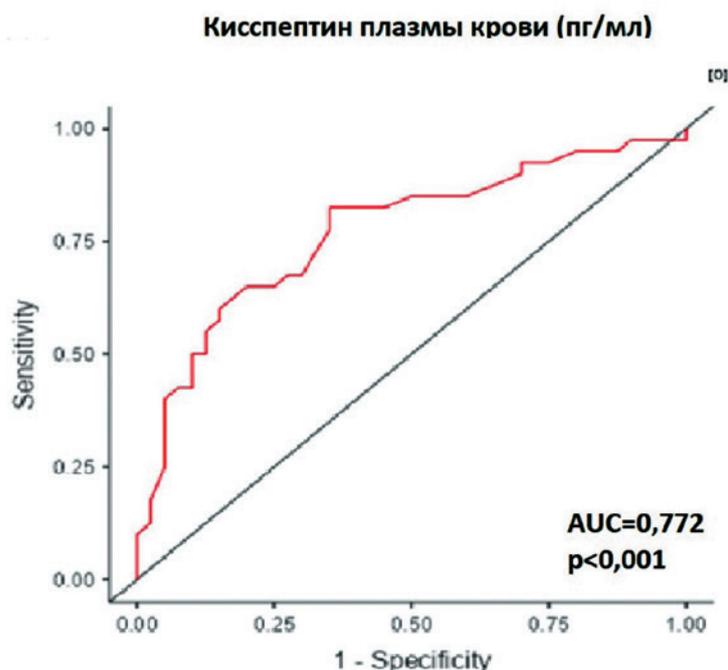


Рис. 4. ROC-анализ уровня кисспептина плазмы крови в исследуемых группах

Figure. 4. ROC-analysis of the blood plasma kisspeptin level in the studied groups

личных девочек-подростков пубертатного возраста. Нами было сделано наблюдение, что НМЦ практически не встречались у девочек-подростков с нормальной массой тела. НМЦ были ассоциированы с очевидными эндокринными нарушениями, хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, аномалиями строения половых органов. Это обусловило набор пациенток среди девочек, имеющих ожирение. Однако при сравнительном анализе включенных в данное исследование де-

вочек-подростков с ожирением не было получено достоверных различий по значениям ИМТ, SDS ИМТ, степени ожирения. Следовательно, сам факт ожирения не оказывал влияния на наличие НМЦ. Дальнейший поиск был сосредоточен на изучении других вероятных причин и механизмов НМЦ.

Полученные нами результаты показали, что девочки-подростки с ожирением и НМЦ достоверно чаще имели НТУ и гипертриглицеридемию по сравнению со сверстницами с ожирением

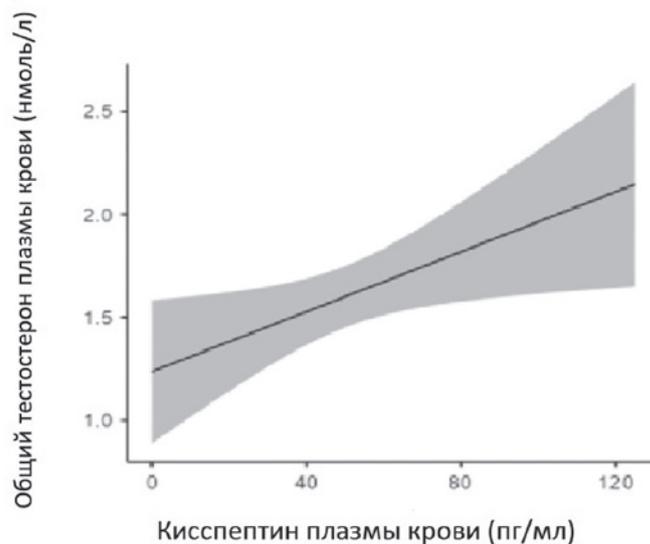


Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем кисспептина и общим тестостероном плазмы крови ($p=0,024$)

Figure 5. Relationship between the kisspeptin level and total testosterone in blood plasma ($p=0.024$)

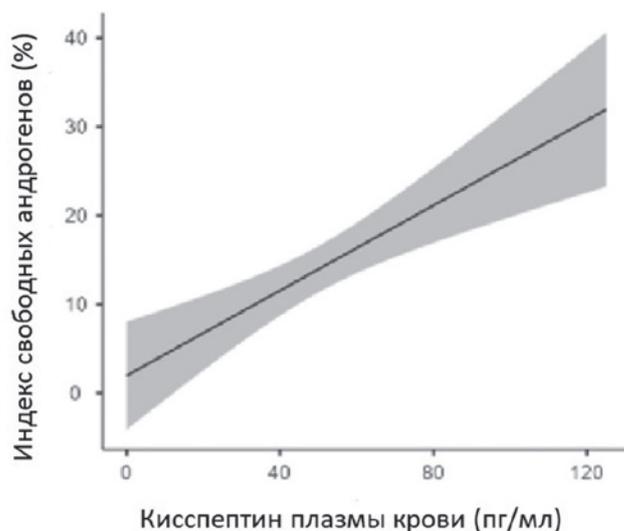


Рис. 6. Взаимосвязь между уровнем кисспептина плазмы крови и индексом свободных андрогенов ($p=0,001$)

Figure 6. Correlation between the blood plasma level kisspeptin and the index of free androgens ($p=0.001$)

и без НМЦ. Установлено, что значения уровня ЛГ, общего тестостерона, ИСА, АМГ были значительно выше в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ. И, напротив, уровень эстрадиола был

существенно выше в группе девочек с ожирением без НМЦ.

В Международном консорциуме по диагностике синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)

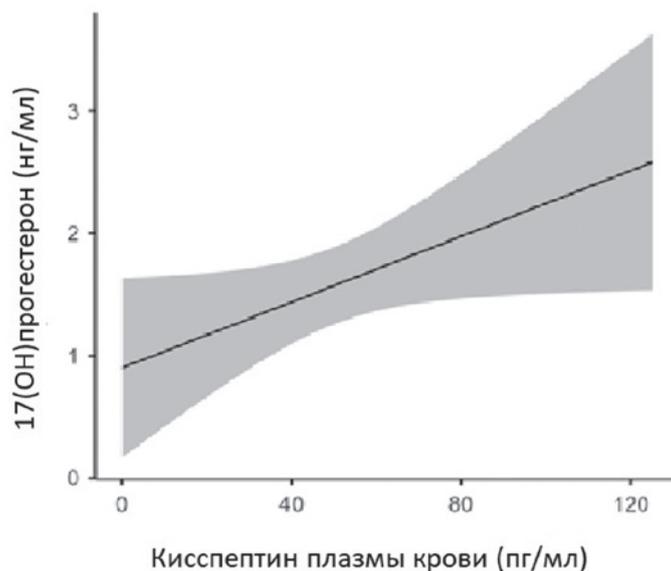


Рис. 7. Взаимосвязь между уровнем киссептина и 17(ОН) прогестерона плазмы крови ($p=0,048$)

Figure 7. Correlation between the kisspeptin level and 17(OH) progesterone in blood plasma ($p=0.048$)

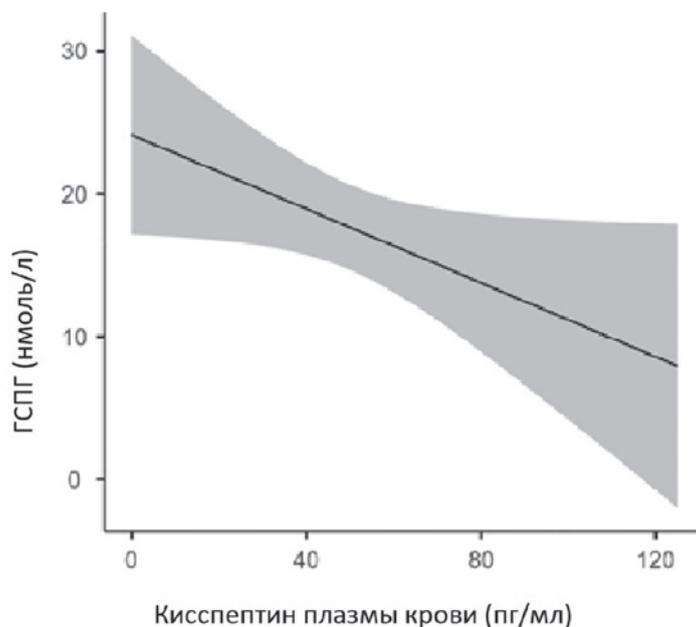


Рис. 8. Взаимосвязь между уровнем киссептина и глобулином, связывающим половые гормоны плазмы крови ($p=0,045$)

Figure 8. Relationship between the kisspeptin level and sex hormone-binding globulin in blood plasma ($p=0.045$)

в подростковом возрасте выделены лабораторные и клинические признаки гиперандрогенемии [17]. В проведенном нами исследовании в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ отмечалось повышение уровня андрогенов за счет ИСА при повышенном уровне ЛГ и более низком уровне эстрадиола. Это позволило предположить, что в данной группе имеют место предикторы СПКЯ в подростковом возрасте. Диагностика СПКЯ в подростковом возрасте до настоящего времени вызывает много вопросов и является предметом активных дискуссий. Диагностические критерии, характерные для взрослых женщин, не в полной мере могут быть применены для диагностики СПКЯ у подростков, так как ряд этих состояний может быть вариантом физиологического развития девочек подросткового возраста.

Нейроэндокринные механизмы надгипоталамической регуляции становления репродуктивной функции продолжают представлять высокий исследовательский интерес. Так, кисспептин, как один из основных участников нейропептидной регуляции, продолжает активно изучаться [18]. Представилось интересным исследовать как плазменный уровень кисспептина в ассоциации с НМЦ, так и взаимосвязи уровня кисспептина с другими изучаемыми нами гормональными и метаболическими параметрами. В проведенном нами исследовании получены данные о статистически значимом более высоком уровне кисспептина плазмы крови в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ, чем в группе девочек-подростков с ожирением без НМЦ. Более того, уровень кисспептина имел прямую корреляцию с уровнем общего тестостерона, ИСА, 17(ОН)прогестерона и обратную — с уровнем ГСПГ. Было найдено оптимальное значение кисспептина плазмы крови, которое может быть использовано в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска НМЦ у девочек-подростков с ожирением. Таким образом, можно констатировать, что полученные данные свидетельствуют о существенном повышении уровня кисспептина плазмы крови при патологии полового развития девочек. Ранее подобные данные были получены в работах в отношении подростков мужского пола, где также было подтверждено существенное повышение уровня кисспептина плазмы крови при отсутствии старта пубертата у мальчиков подросткового возраста в декретированные сроки [19]. Таким образом, полученные нами данные в группе девочек-подростков подтвердили значительное повышение уровня кисспептинов плазмы крови в случае патологии полового развития, представленной НМЦ.

Заключение

Пациентки с ожирением и НМЦ имеют достоверно более высокие уровни кисспептина, а также ЛГ, АМГ, тестостерона плазмы крови, чем девочки-подростки с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ. Уровень кисспептина плазмы крови 53,56 пг/мл может быть использован в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска НМЦ у девочек-подростков с ожирением. Девочки-подростки с ожирением и НМЦ достоверно чаще имеют нарушенную толерантность к углеводам и гипертриглицеридемию по сравнению со сверстницами с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования / Source of funding

Государственное задание номер 2021-42 «Разработка нового лекарственного препарата для лечения мужского гипогонадизма» Научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. / State task number 2021-42 “Development of a new drug for the treatment of male hypogonadism” of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Federal Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia.

Список литературы / References

1. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin — the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(8):407–420. DOI: 10.1038/s41574-020-0363-7.
2. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(1):193–197. DOI: 10.1097/01.AOG.0000451757.51964.98.
3. Tena-Sempere M. Kisspeptin signaling in the brain: recent developments and future challenges. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 314(2):164–169. DOI: 10.1016/j.mce.2009.05.004.
4. Avendaño MS, Vazquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(6):737–763. DOI: 10.1093/humupd/dmx025.

5. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(3):254–264. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
6. Acevedo-Rodriguez A, Kauffman AS, Cherrington BD, et al. Emerging insights into hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signalling. *J Neuroendocrinol.* 2018; 30(10):e12590. DOI: 10.1111/jne.12590.
7. Lomniczi A, Ojeda SR. The Emerging Role of Epigenetics in the Regulation of Female Puberty. *Endocr Dev.* 2016; 29:1–16. DOI: 10.1159/000438840.
8. Nikitina IL, Bayramov AA, Khoduleva YN, et al. Kisspeptins in physiology and pathology of sex development — new diagnostic and therapeutic approaches. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2014; 12(4):3–12. In Russian [Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н. и др. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014; 12(4):3–12]. DOI: 10.17816/RCF1243-12.
9. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(3):265–274. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0.
10. Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, et al. Kisspeptin/GPR54 System: What Do We Know About Its Role in Human Reproduction? *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49(4):1259–1276. DOI: 10.1159/000493406.
11. Uenoyama Y, Inoue N, Maeda KI, et al. The roles of kisspeptin in the mechanism underlying reproductive functions in mammals. *J Reprod Dev.* 2018; 64(6):469–476. DOI: 10.1262/jrd.2018-110.
12. Vazquez MJ, Velasco I, Tena-Sempere M. Novel mechanisms for the metabolic control of puberty: implications for pubertal alterations in early-onset obesity and malnutrition. *J Endocrinol.* 2019; 242(2):R51–R65. DOI: 10.1530/JOE-19-0223.
13. Perdices-Lopez C, Avendaño MS, Barroso A, et al. Connecting nutritional deprivation and pubertal inhibition via GRK2-mediated repression of kisspeptin actions in GnRH neurons. *Metabolism.* 2022; 129:155141. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155141.
14. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143(3):393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666.
15. Bhide P, Pundir J, Homburg R, et al. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(5):563–572. DOI: 10.1111/aogs.13574.
16. Navarro DJ, Foxcroft DR. Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners. 2022. (Version 0.75) DOI: 10.24384/hgc3-7p15.
17. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88(6):371–395. DOI: 10.1159/000479371.
18. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol.* 2018; 48:37–49. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.07.008.
19. Nikitina IL, Yuchlina YuN, Vasileva EY, et al. Kisspeptin regulation of male sex development: possibilities of diagnosis and treatment of delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology.* 2018; 64(5):280–285. In Russian [Никитина И.Л., Юхлина Ю.Н., Васильева Е.Ю. и др. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме. *Проблемы эндокринологии.* 2018; 64(5):280–285]. DOI: 10.14341/probl9360.

Информация об авторах:

Лискина Анастасия Сергеевна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна, заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Anastasia S. Liskina, Assistant of the Department of Children's Diseases with a clinic of the Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasileva, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Irina E. Zazerskaya, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Irina L. Nikitina, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of Children's Diseases with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.