

# Значение серотонина крови для эффективного снижения массы тела у женщин с ожирением

Аникина Н.В.\*, Смирнова Е.Н.

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера  
Минздрава России  
(ректор – проф. И.П. Корюкина)

**Актуальность.** Ожирение – это нарушение энергетического равновесия, которое приводит к избыточному накоплению жира. В последние годы сделано множество важных открытий в этой области, включая обнаружение гормонов, вырабатываемых жировой тканью, и выявление множества центральных и периферических путей регуляции энергетического баланса.

**Цель.** Изучить уровень гормонов, влияющих на аппетит и энергообмен, у женщин с ожирением исходно и после снижения массы тела на фоне приема сибутрамина.

**Материалы и методы.** В исследование включено 56 женщин в возрасте  $42,9 \pm 9,5$  лет с ИМТ  $34,6 \pm 6,1$ . Всем пациенткам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Гормональное исследование включало определение серотонина, лептина, грелина, эндотелина-1, адипонектина.

**Результаты.** У женщин с ожирением выявлена гиперлептинемия, повышенный уровень серотонина. Уменьшение массы тела на фоне приема сибутрамина сопровождалось снижением уровня серотонина, лептина, грелина, эндотелина-1, повышением адипонектина.

**Выводы.** У пациенток с ожирением имеются значимо повышенные уровни лептина, серотонина, грелина по сравнению с женщинами нормального веса. Прием сибутрамина приводит к снижению серотонина, лептина, грелина и более эффективен у женщин с ИМТ менее 36,5.

*Ключевые слова:* ожирение, серотонин, серотонинрезистентность, лептин, грелин, эндотелин-1.

## The value of blood serotonin for effective weight loss in obese women

Anikina N.V.\*, Smirnova E.N.

Perm State Medical University named after Academician EA Vagner; Petropavlovskaya st, 26, Perm', Russian Federation, 614000

**Introduction.** Obesity is a disorder of energy balance, which leads to excessive accumulation of fat. In recent years, many important discoveries were made in this field, including the discovery of hormones produced by adipose tissue and the identification of many of the central and peripheral pathways of energy balance.

**Objective.** To study the levels of hormones that affect appetite and metabolism in women with obesity baseline and after weight loss while taking sibutramine.

**Materials and methods.** The study included 56 women aged  $42,9 \pm 9,5$  years, with a BMI of  $34,6 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination. Hormonal study included determination of serotonin, leptin, ghrelin, endothelin-1, adiponectin.

**Results:** In women with obesity we identified hyperleptinemia and increased serotonin levels. The decrease in body weight in patients receiving sibutramine was accompanied by lower levels of serotonin, leptin, ghrelin, endothelin-1, and increase of adiponectin.

**Conclusions:** Obese patients have significantly elevated levels of leptin, serotonin, ghrelin compared to women of normal weight. Sibutramine treatment leads to a decrease in serotonin, leptin, ghrelin and is more effective in women with a BMI less than 36,5 kg/m<sup>2</sup>.

*Keywords:* obesity, serotonin, serotonin resistance, leptin, ghrelin, endothelin-1.

\*Автор для переписки/Correspondence author – gigabit07@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2015331-35

## Введение

Ожирение – это нарушение энергетического равновесия, которое приводит к избыточному накоплению жира. В последние годы сделано множество важных открытий в этой области, включая обнаружение гормонов, вырабатываемых жировой тканью, и выявление множества центральных и периферических путей регуляции энергетического баланса.

Нейробиология ожирения становится быстроразвивающейся областью исследований, незаменимой для понимания патогенеза заболевания. Мозг играет ведущую роль в регуляции энергетического равновесия, поскольку он оказывает влияние на потребление пищи и расход энергии [1]. Системы мозга, контролирую-

щие потребление и расход энергии, подразделяются на анаболическую и катаболическую, каждая система включает в себя разные типы нейронов, способных контролировать как потребление энергии, так и ее расход. На работу данных систем влияют краткосрочные и долгосрочные сигналы, которые сообщают о состоянии запасов и тратах энергии. В результате чего происходит высвобождение биологически активных веществ, включая нейропептид Y, агутиподобный протеин, эндоканнабиноиды, кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, кортикотропин-рилизинг-гормон, тиреотропин-рилизинг-гормон и др. [2]. Ключевым регулятором пищевого поведения является грелин, ацилированный пептид, продуцируемый в желудке, а также в гипоталамусе. Этот пептид играет важную роль в регуляции голода и энергетического метаболизма, стимулируя прием пищи и провоцируя развитие ожирения. Лептин влияет на продукцию нейропептидов с аноректическим действием и на уровень пептидов, стимулирующих потребление пищи на уровне гипоталамуса [3]. Важную роль в формировании нормального энергетического гомеостаза играет серотонин. Данный моноамин регулирует периферический термогенез, что позволяет предположить необходимость его участия в дополнительном расходе энергии для снижения веса.

Значение содержания серотонина, грелина, лептина в формировании паттерна эффективного снижения массы тела при ожирении не известно. Для уточнения этого вопроса проведено настоящее исследование.

### Материалы и методы исследования

Проведено открытое контролируемое сравнительное нерандомизированное исследование динамики массы тела у женщин с ожирением. Набор в исследование женщин в возрасте от 18 до 65 лет с индексом массы тела (ИМТ) более 30 или более 27 с двумя факторами риска происходил в «Клинике эндокринологии и диабета» г. Перми с 2009 по 2011 гг. Обязательным было наличие согласия пациента.

В исследование не включались женщины с органическими причинами ожирения, с сердечной и дыхательной недостаточностью, с нарушениями ритма сердца, со стенокардией, с окклюзивной болезнью периферических артерий, после инфаркта миокарда или инсульта, с психическими заболеваниями, с тяжелыми нарушениями функции печени, почек, с закрытоугольной глаукомой.

Всего было включено 56 женщин в возрасте  $42,9 \pm 9,5$  лет с ИМТ  $34,6 \pm 6,1$ . По результатам первичного обследования оказалось, что менее половины пациенток – 41% имели «здоровое» ожирение, они составили 1 группу (23 человека). В группу 2 вошли 33 человека с биохимическими и гормональными нарушениями (гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипотиреоз, гиперпролактинемия), которые могли иметь значение в сохранении избыточного веса. У пациенток этой группы программа по снижению веса начиналась после достижения целевых значений измененных показателей.

Всем пациенткам после включения в исследование было рекомендовано индивидуальное сбалансированное по макронутриентам питание со снижением на 400–500 ккал от расчетной суточной калорийности и расширение физической активности, с контрольным посещением врача каждые 2 нед. Расчет калорийности суточного рациона в калориях проводился по стандартным формулам. Оценивалось пищевое поведение на основании опросников пищевого поведения (Dutch Eating Behaviour Questionnaire), с анализом дневников самоконтроля питания. При отсутствии снижения массы тела в течение 1 месяца на 2 кг назначался сибутрамин (редуксин) по 1 капсуле (10 мг) 1 раз утром в течение 6 мес.

Всем пациенткам исходно и после 6-месячного курса приема сибутрамина проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Гормональное исследование иммуноферментным анализом включало: определение серотонина с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (норма 80–350 нг/мл), лептина с использованием диагностического набора Leptin ELISA, DBC (норма 3,7–11,1 нг/мл), определение активности грелина набором реагентов BCM Diagnostics (норма 0–100 нг/мл), адипонектина с использованием набора Human Adiponectin ELISA Biovender (норма 1–21), исследование эндотелина-1 диагностическим набором Endotelin Biomedica Gruppe (норма 0–1 фмоль/мл). С целью уточнения значений изучаемых гормонов была исследована группа практически здоровых женщин без ожирения: ИМТ =  $25,2 \pm 1,5$ , ОТ =  $79,2 \pm 8,7$  см, ОБ =  $100,4 \pm 5,3$  см, ОТ/ОБ =  $0,8 \pm 0,1$ , средний возраст  $38,9 \pm 4,9$  лет. Кровь на серотонин забирали после ограничения в течение трех дней продуктов: чая, кофе, говядины, шоколада, цитрусовых, бобовых, сыров, курицы, яиц, риса, творога.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25; 75) (где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна-Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

### Результаты и обсуждение

Несмотря на компенсацию измененных показателей, к моменту включения в исследование группа 2 отличалась большими значениями ИМТ, глюкозы и дислипидемией (табл. 1).

DOI: 10.14341/OMET2015331-35

*Таблица 1*

Основные клинические и биохимические параметры в изучаемых группах (M±σ)

Параметры (единицы)	Группа 1, n=23	Группа 2, n=33	P
ИМТ	32,6±4,8	36,1±6,6	0,02
ОТ, см	101,0±13,3	104,5±13,8	0,3
ХС, ммоль/л	4,6±0,4	5,7±0,9	0,000005
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,3	1,4±0,3	0,4
ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,5	3,8±0,9	0,02
ТГ, ммоль/л	0,9±0,3	1,4±0,5	0,005
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,5	5,2±0,7	0,002

Содержание гормонов: лептина, грелина, серотонина у женщин с ожирением было значимо выше группы контроля (рис. 1).

При равных средних данных в группах женщин с ожирением по лептину и грелину средний показатель серотонина в группе 2 превышал не только нормальные значения, но и его уровень в 1 группе (табл. 2).

В работе Ю.В. Каракуловой изучалось содержание серотонина в плазме при головной боли. Их данные аналогичны нашим результатам. Мы воспользовались их классификацией и сформировали 3 группы в зависимости от референсных его значений: 1С – низкий уровень, ниже 180 нг/мл, 2С – нормальный (230–350 нг/мл) и 3С – высокий, более 350 нг/мл [4]. Проведено сравнение изучаемых показателей и их корреляционные отношения в зависимости от уровня серотонина (табл. 3).

Группа с уровнем серотонина <180 нг/мл характеризовалась относительно низкими значениями и других изучаемых гормонов: лептина, грелина, эндотелина-1, а также весом, ИМТ и ОТ. Прослеживаются четкие взаимоотношения уровня серотонина с лептином (R=0,6, p=0,003), грелином (R=0,6, p=0,007), с эндотелином-1 (R=0,5, p=0,03) и отрицательная связь с уровнем адипонектина (R=-0,5, p=0,03).

Нами выявлены однонаправленные высокой степени корреляции значения массы тела и ОТ или ОТ/ОБ с исходным содержанием серотонина (R=0,7; p=0,0000; R=0,5; p=0,01), грелина (R=0,8; p=0,00001; R=0,9,

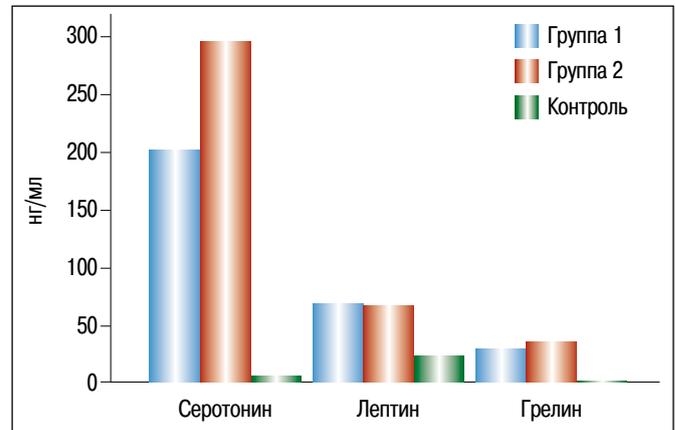


Рис. 1. Содержание гормонов у женщин в группах.

p=0,01), лептина (R=0,8; p=0,0000; R=0,9, p=0,000). Лабораторный показатель эндотелиальной дисфункции – эндотелин-1 – нарастал по мере увеличения ОТ/ОБ (R=0,6, p=0,006).

Интересно, что увеличение окружности бедер (ОБ) коррелировало с уменьшением серотонина (R=-0,4, p=0,05), эндотелина-1 (R=-0,7, p=0,04), лептина (R=-0,5, p=0,02), глюкозы (R=-0,5, p=0,02). Вероятно, этот факт может косвенно отражать уменьшение абдоминальной фракции при перераспределении жировой ткани. Также выявилась связь роста у женщины с величиной ОБ (r=0,8, p=0,0002).

Все пациентки 1С группы (с низким уровнем серотонина) через 6 месяцев включения в программу коррекции веса добились 5% уменьшения массы тела, а клинически значимого снижения (≥10% от исходной) достигли 71%. Половина женщин 2С группы (с нормальным серотонином) добилась 5% уменьшения массы тела, а клинически значимого снижения (≥10% от исходной) достигли 35%. В 3С группе (с высоким серотонином) 44% женщин смогли снизить вес на 5%, но клинически значимого снижения (≥10% от исходной) достигли только 11%. Перераспределение женщин по степени ожирения через 6 месяцев представлено на рисунке 2. Меньшая

*Таблица 2*

Содержание гормонов у женщин с ожирением в группах (M±σ)

	Группа 1, n=23	Группа 2, n=33	Контроль, n=14	P (1–2)	P (1–3)	p (2–3)
Серотонин, нг/мл	202,2±62,1	345,8±110	5,4±4,8	0,00007	0,0..	0,0..
Грелин, нг/мл	30,5±43	45,2±44	0,3±0,9	0,1	0,000006	0,0..
Лептин, нг/мл	75,9±42,4	74,6±43,6	23,3±11,0	0,8	0,000007	0,000002
Адипонектин, нг/мл	21,1±15	26,2±18,2	21,8±13,8	0,1	0,2	0,1
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,7±0,9	0,8±0,8	0,6±0,2	0,2	0,1	0,2

*Таблица 3*

Изучаемые параметры в группах с различным уровнем серотонина плазмы (M±σ)

	1С <180 (нг/мл) N=7	2С 180–350 (нг/мл) N=21	3С >350 (нг/мл) N=9	P (1–2)	P (1–3)	P (2–3)
Серотонин, нг/мл	168,1±24,3	274,0±26,9	457,8±103,3	0,000002	0,0001	0,0..
Грелин, нг/мл	28,1±51,7	29,2±44,0	58,4±37,4	0,1	0,1	0,09
Лептин, нг/мл	52,5±20,8	63,9±31,1	103,9±57,0	0,3	0,04	0,07
Адипонектин, нг/мл	14,6±11,9	25,5±21,4	26,1±13,7	0,4	0,2	0,5
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5±0,5	0,7±0,6	1,0±1,4	0,5	0,8	0,5
Вес, кг	81,6±11,0	88,3±10,6	98,8±13,3	0,1	0,01	0,07
ИМТ	30,9±2,5	33,0±4,6	36,5±7,4	0,1	0,07	0,2
ОТ, см	95,4±9,0	98,5±10,6	105,6±12,3	0,6	0,1	0,08
ОТ/ОБ, см	0,8±0,1	0,9±0,1	0,9±0,0	0,06	0,02	0,05

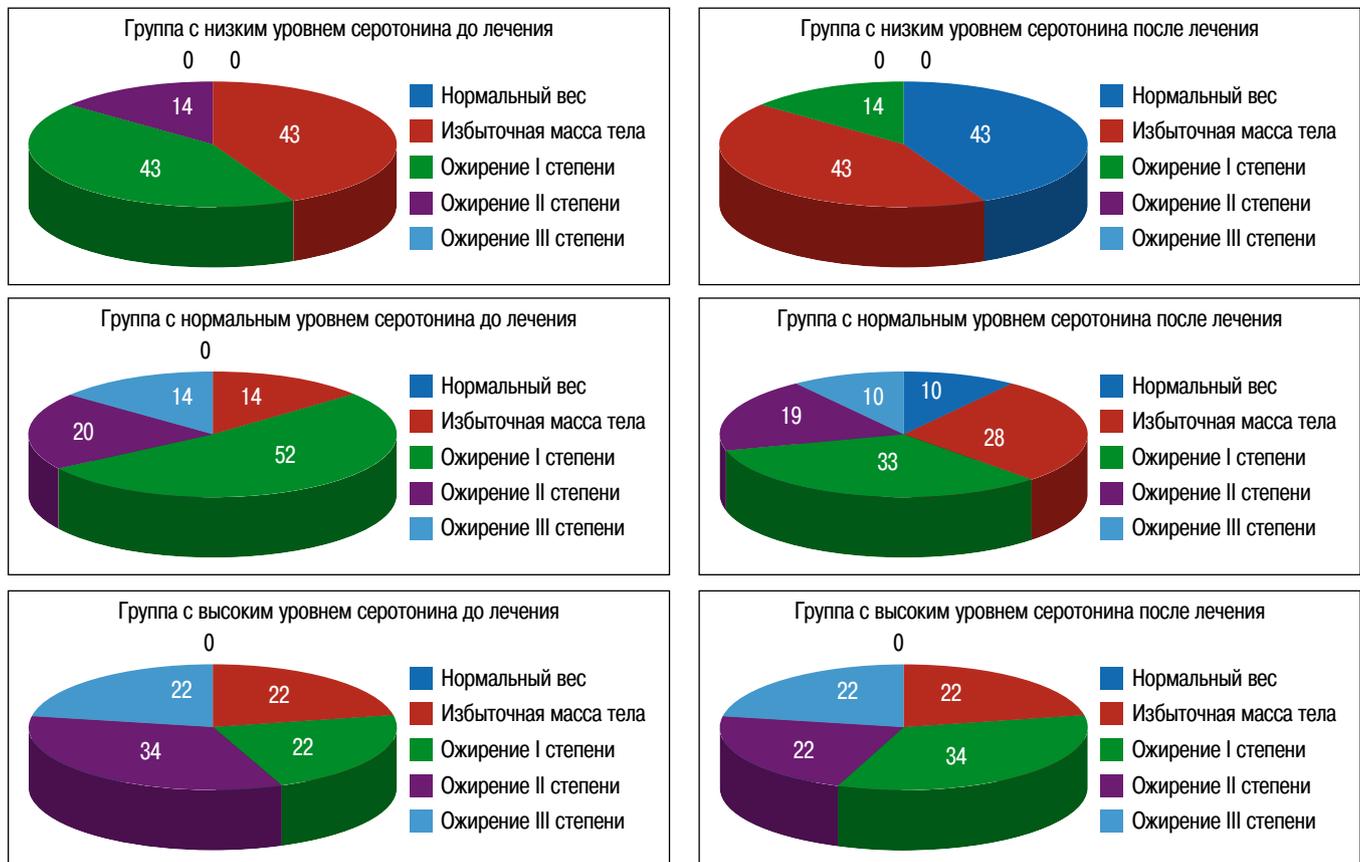


Рис. 2. Динамика веса у женщин с ожирением.

динамика отмечена в группе с высоким уровнем серотонина.

Снижение веса у женщин с ожирением на фоне применения сибутрамина привело к значимому снижению уровня лептина  $58,2 \pm 25,9$  до  $33,1 \pm 19,2$  ( $p=0,01$ ), что в физиологических условиях ведет к торможению аппетита, уменьшению потребления пищи и активации мобилизации жира из депо.

Выявленные нами корреляции лептина с возрастом ( $R=0,5$ ,  $p=0,01$ ), антропометрическими показателями: ИМТ ( $R=0,6$ ,  $p=0,007$ ), ОТ ( $R=0,6$ ,  $p=0,0007$ ), ОБ ( $R=0,4$ ,  $p=0,05$ ), ОТ/ОБ ( $R=0,5$ ,  $p=0,02$ ) подчеркивают важность начала коррекции веса как можно раньше.

Требует серьезного изучения взаимосвязь лептина с адипонектином. Выявлена прямая корреляция лептина и адипонектина ( $R=0,5$ ,  $p=0,008$ ) в группе 2. Имеются данные об увеличении уровня адипонектина крови при похудании [5]. У наших пациенток в группе 1 произошел рост уровня адипонектина на фоне приема сибутрамина ( $p=0,01$ ), достоверно снижалась масса тела ( $R=0,7$ ,  $p=0,03$ ), ОТ ( $R=0,9$ ,  $p=0,0005$ ), ОТ/ОБ ( $R=0,7$ ,  $p=0,01$ ), эндотелин-1 ( $R=0,8$ ,  $p=0,01$ ), холестерин ( $R=0,5$ ,  $p=0,04$ ), глюкоза ( $R=0,5$ ,  $p=0,04$ ) и эндотелином-1 ( $R=0,4$ ,  $p=0,04$ ) во всех группах. Уменьшение ИМТ, ОТ признается достоверным показателем снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако у женщин С3 группы (с высоким уровнем серотонина) вес, ОТ снизились достоверно при практически том же уровне лептина ( $p=0,4$ ), адипонектина ( $p=0,4$ ), эндотелина-1 ( $p=0,4$ ).

Снижение ИМТ у женщин с ожирением привело к снижению эндотелина-1. Выявлена связь между кон-

центрацией эндотелина-1 и степенью снижения веса ( $R=0,4$ ,  $p=0,03$ ) в группе 1.

У наших пациенток в группах 1С и 2С (с низким и нормальным содержанием серотонина) уровень грелина находился в пределах референсных значений и достоверно снизился при лечении сибутрамином до  $11,9 \pm 26,0$  нг/мл ( $p=0,01$ ,  $p=0,04$ ). Уровень грелина коррелировал с возрастом ( $R=0,5$ ,  $p=0,01$ ), ОТ ( $R=0,9$ ,  $p=0,0..$ ), ОТ/ОБ ( $R=0,7$ ,  $p=0,0004$ ), весом ( $R=0,8$ ,  $p=0,00001$ ), ХС ( $R=0,9$ ,  $p=0,0003$ ), ЛПНП ( $R=0,6$ ,  $p=0,05$ ), ТГ ( $R=0,8$ ,  $p=0,005$ ), серотонином ( $R=0,6$ ,  $p=0,007$ ), лептином ( $R=0,6$ ,  $p=0,001$ ), эндотелином-1 ( $R=0,7$ ,  $p=0,03$ ).

Грелин является одним из центральных гормонов насыщения на уровне гипоталамуса, он способствует появлению чувства голода и снижению скорости обмена веществ. Рецепторы грелина локализованы в тех же гипоталамических структурах, что и рецептор к лептину Ob-Rb, в том числе в дугообразных и вентромедиальных ядрах. Его высокий уровень может способствовать долгосрочному набору веса. Когда порог уровня грелина в организме снижен, понижается и аппетит. Возможно, что прием сибутрамина и раннее появление чувства сытости также способствуют уменьшению грелина, и дополнительно тормозится прием пищи.

Содержание серотонина у женщин с ожирением в 30 раз выше нормы, и большего эффекта в снижении веса добились женщины с относительно низким его уровнем.

A.Dahlstrom и K.Fuxe установили наличие в головном мозге серотонинергических нейронов. В настоящее время известно около 15 видов серотониновых рецепторов, однако не все они встречаются в голов-

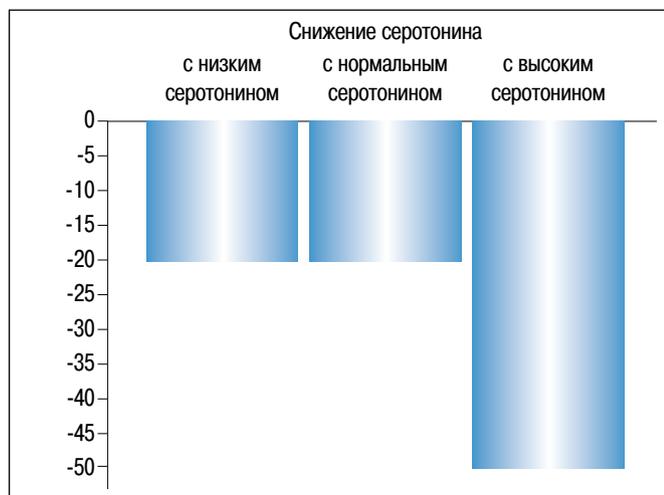


Рис. 3. Динамика уровня серотонина при лечении сибутрамином.

ном мозге человека. Рецепторы посредством ингибиторных G-белков сопряжены с аденилатциклазой, активность которой при их активации ингибируется. Они выполняют роль ауторецепторов, через которые осуществляется отрицательная обратная связь между уровнем экстранейронального и внутринейронального серотонина. Стимулирование центральных постсинаптических 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов вызывает длительную ги-

перактивность, антидепрессивный эффект и снижение аппетита. Наши данные позволяют высказать предположение о снижении чувствительности к серотонину при ожирении и развитии серотонинрезистентности. Вероятно, этим объясняется малая эффективность сибутрамина в данной группе пациенток.

### Выводы

1. Уровень серотонина плазмы у женщин с ожирением в 30 раз выше, чем у здоровых.
2. Более быстрое снижение веса наблюдалось у женщин с относительно низким содержанием серотонина (180 нг/мл). В этой же группе сохранялись физиологические взаимоотношения между гормональными и антропометрическими параметрами.
3. Женщины с очень высоким уровнем серотонина отличались наличием высоких уровней лептина, грелина, назначение сибутрамина у них было наименее эффективным.

Уменьшение риска сосудистых осложнений (увеличение адипонектина) и улучшение эндотелиальной функции (снижение эндотелина-1) происходит уже при 5% снижении массы тела.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-96027.

### Литература

1. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕД-пресс-Информ; 2007. [Roytberg GE. Metabolicheskiy sindrom. Moscow: MED-press-Infom; 2008. (In Russ)]
2. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: Медицинское информационное агентство; 2004. [Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty: Rukovodstvo dlya vrachey. Ed by. Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2004. (In Russ)]
3. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты. – Санкт-Петербург: Фолиант; 2012. [Verin VK, Ivanov W. Gormony i ikh efekty. Saint Peterburg: Foliant; 2012. (In Russ)]
4. Каракулова Ю.В. Головная боль напряжения. – Пермь; 2008. [Karakulova YuV. Golovnaya bol' napryazheniya. Perm; 2008.]
5. Yildiz BO, Suchard MA, Wong M-L, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(28):10434-9.

Аникина Наталья Вадимовна

ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России

Смирнова Елена Николаевна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии в ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России