



# Определение уровня лептина и растворимого рецептора лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

Ю. А. Лызикова<sup>1</sup>, М. В. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельская городская клиническая больница № 2, г. Гомель, Беларусь

## Резюме

**Цель исследования.** Оценить уровни лептина и растворимого рецептора лептина у пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия.

**Материалы и методы.** В исследование включено 90 пациентов, из них 70 с гиперпластическими процессами эндометрия составили основную группу, 20 с морфологически нормальным эндометрием включены в группу сравнения. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определена концентрация лептина и растворимого рецептора лептина, изучены клинико-anamnestические характеристики заболевания.

**Результаты.** При сравнении уровня лептина в сыворотке крови не получено значимых различий между группами: в основной группе уровень гормона составил 6,01 (3,64; 7,50) нг/мл, в группе сравнения — 6,44 (3,55; 10,11) нг/мл ( $z = 0,61$ ,  $p = 0,54$ ). Уровень растворимого рецептора лептина у пациенток основной группы был значимо ниже и составил 8531 (5697; 15895) пг/мл, в группе сравнения — 16181 (10696; 20251) пг/мл ( $z = 2,614$ ,  $p = 0,008$ ).

**Заключение.** Для пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия характерно снижение уровня растворимого рецептора лептина, в то время как уровень лептина не имеет значимых различий по сравнению с аналогичным показателем у пациенток без патологии эндометрия. Выявленное состояние обуславливает дефект передачи сигнала от лептинового рецептора и снижение транспорта гормона, приводящее к нарушению биологического действия лептина. Установленный уровень растворимого рецептора лептина  $< 14769$  пг/мл, в комплексе с ультразвуковым методом исследования, позволит повысить эффективность диагностических мероприятий по выявлению гиперпластических процессов эндометрия.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, лептин, растворимый рецептор лептина

**Вклад авторов:** Лызикова Ю.А.: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Смирнова М.В.: сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить метод персонализированного лечения гиперпластических процессов эндометрия женщин», № госрегистрации 20201765 от 05.11.2020 г.

**Для цитирования:** Лызикова Ю.А., Смирнова М.В. Определение уровня лептина и растворимого рецептора лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):22–26. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-03>

## Measurement of leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes

Yuliya A. Lyzikova<sup>1</sup>, Maryna V. Smirnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel City Clinical Hospital No. 2, Gomel, Belarus

## Abstract

**Objective.** To measure leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes.

**Materials and methods.** 90 patients were included in the study, 70 with hyperplastic endometrial processes made up the main group, 20 with morphologically normal endometrium were included in the comparison group. The concentration of leptin and the soluble leptin receptor in the blood serum was measured by the method of enzyme immunoassay, the clinical and anamnestic characteristics of the disease were studied.

**Results.** There were no significant differences between the groups when comparing serum leptin levels: in the study group, the hormone level was 6,01 (3,64;7,50) ng/ml, in the comparison group — 6,44 (3,55;10,11) ng/ml ( $z = 0,61$ ,  $p = 0,54$ ). The level of soluble leptin receptor was significantly lower in patients in the main group and was 8531 (5697; 15895) ng/ml, and 16181 (10696; 20251) ng/ml in the comparison group ( $z = 2,614$ ,  $p = 0,008$ ).

**Conclusion.** Patients with endometrial hyperplastic processes are characterized by a decreased level of the soluble leptin receptor, whereas a leptin level has no significant differences compared to those in patients without endometrial pathology. The identified condition causes a defect in the signal transmission from the leptin receptor and a decrease in the hormone transport, leading to a disruption of the biological action of leptin. The established level of soluble leptin receptor  $< 14769$  pg/ml, in combination with ultrasound examination, will increase the efficiency of diagnostic measures to detect endometrial hyperplastic processes.

**Keywords:** *endometrial hyperplastic processes, leptin, soluble leptin receptor*

**Author contributions.** Lyzikova Yu.A.: research concept and design, statistical data processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Smirnova M.V. collecting material and creating a database, obtaining experimental data.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was sponsored by the Innovation Fund of the Gomel Regional Executive Committee within the framework of the project “To develop and implement a method of personalized treatment of endometrial hyperplastic processes in women”, state registration number 20201765 of 05.11.2020.

**For citation:** Lyzikova YuA, Smirnova MV. Determination of leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):22–26. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-03>

## Введение

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия обусловлена высокой частотой их встречаемости, особенно в пременопаузальном возрасте, возможностью рецидивирования и малигнизации [1]. Развитие заболевания связывают с ожирением и метаболическим синдромом, которые повышают риск развития нескольких типов рака, включая рак эндометрия [2, 3, 4, 5]. Точные механизмы, связывающие ожирение с патологией эндометрия, сложны и недостаточно изучены. Предыдущие попытки объяснить влияние ожирения на канцерогенез эндометрия были сосредоточены главным образом на повышенных уровнях циркулирующих в сыворотке эстрогенов и дефиците прогестерона [6]. В то же время установлено, что жировая ткань также является эндокринным органом, который вырабатывает и секретирует полипептидные гормоны, среди которых наиболее распространены лептин. Лептин положительно коррелирует с запасами жировой ткани и состоянием питания (передаванием) и играет важную роль в энергетическом балансе и контроле аппетита, при этом его концентрация в крови не является постоянной. Секреция лептина имеет пульсирующий характер сходно с тем, как это наблюдается при секреции гонадолиберина гипоталамическими нейронами [7]. Характер регуляторного влияния лептина зависит от концентрации адипокина: в низкой концентрации он оказывает стимулирующее воздействие — повышает активность ароматазы, увеличивая тем самым синтез эстрадиола, повышает продукцию прогестерона; в высоких

концентрациях лептин оказывает ингибирующее влияние — подавляет базальный синтез эстрадиола и прогестерона фолликулярными клетками [7].

При изучении экспрессии рецептора лептина в эндометрии у пациенток с патологией эндометрия установлено, что его влияние на пролиферацию и инвазию раковых клеток эндометрия прямо пропорционально количеству рецепторов в ткани. Установлено, что экспрессия рецептора лептина в эндометрии регулируется половыми гормонами. Отмечено, что метформин может проявлять противораковую активность в терапии пациенток с раком молочной железы и ожирением за счет снижения уровня циркулирующих эстрадиола, лептина и инсулина [8].

Определение в сыворотке крови рецептора лептина в комплексе с другими методами обеспечивает высокую диагностическую точность диагностики рака эндометрия и молочной железы [9, 10].

Таким образом, изучение уровня лептина и рецептора лептина в сыворотке крови пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия актуально и позволит определить значение гормональной активности жировой ткани в развитии патологии эндометрия и повысить эффективность диагностических мероприятий.

## Цель исследования

Оценить уровни лептина и растворимого рецептора лептина у пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия.

## Материалы и методы

Выполнено проспективное обсервационное исследование, в которое включено 90 женщин в пременопаузальном периоде. Всем пациентам выполнено морфологическое исследование эндометрия. После получения результатов исследования в основную группу включено 70 женщин, у которых была выявлена патология эндометрия, 20 пациентов с гистологически нормальным эндометрием составили группу сравнения. Группы сопоставимы по возрасту: возраст пациентов основной группы составил 45,50 (43,00; 50,75) года, группы сравнения — 43,00 (37,00; 47,25) года ( $z = 1,36$ ,  $p = 0,21$ ).

При сравнении соматической патологии не выявлено значимых различий между группами, в исследование не включались пациенты со злокачественными опухолями половых органов и сахарным диабетом.

Всеми пациентами, участвовавшими в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие.

Полученный при раздельном диагностическом выскабливании материал в течение 48 часов фиксировали в 10 % растворе формалина забуференного по Лилли (рН 7,34). Затем проводилась гистологическая вырезка патологоанатомических препаратов и помещение их в гистологические кассеты. Проводка полученного материала выполнялась на тканевом процессоре Microm STP-120 («Thermo Scientific», Германия), проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На роторном микротоме Microm HM 304 E («Thermo Scientific», Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм. Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i, с использованием пакета морфометрических программ ImageJ («NIH», США).

Концентрацию лептина в плазме крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением микропланшетного фотометра «Sunrise Tecan» (Австрия), используя набор реагентов «Human Leptin (LEP) ELISA Kit» (производства Cloud-Clone Corp., США) согласно инструкции производителя (диапазон обнаружения — 0,156–10 нг/мл, чувствительность — 0,054 нг/мл). Концентрацию рецептора лептина в плазме крови пациентов определяли методом ИФА с применением микропланшетного фотометра «Sunrise Tecan» (Австрия), используя набор реагентов «Human LEPR (Leptin Receptor) ELISA Kit» (производства Elabscience, Китай) согласно инструкции производителя (диапазон обнаружения — 78,13–5000 пг/мл, чувствительность — 46,88 пг/мл).

Оценка нормальности распределения количественных признаков проведена с использованием критерия Шапиро – Уилка, распределение показателей отличалось от нормального, поэтому сравнительный анализ проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна – Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica», 10.0.

## Результаты и обсуждение

Показанием к гистологическому исследованию эндометрия в основной группе была в 40 (57 %) случаях патология эндометрия, выявленная на амбулаторном этапе при ультразвуковом исследовании, в 15 (21 %) — аномальное маточное кровотечение. У 15 (21 %) женщин основной группы раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки было выполнено в плане предоперационной подготовки.

В группе сравнения показанием к исследованию у 6 (30 %) пациентов было аномальное маточное кровотечение, у 9 (45 %) — патология эндометрия, выявленная при ультразвуковом исследовании, у 5 (25 %) женщин гистологическое исследование выполнено в плане предоперационной подготовки.

В основной группе при проведении гистологического исследования в 51 (72 %) случае диагностирована простая железистая гиперплазия, в 19 (27 %) — полип эндометрия.

При сравнении индекса массы тела не получено значимых различий между группами. Индекс массы тела у пациенток основной группы составил 25,98 (22,05; 30,55), в группе сравнения — 28,49 (20,85; 30,55). У одной женщины группы сравнения был дефицит массы тела, частота ожирения и избыточной массы тела у пациентов обеих групп отражена в таблице 1.

При сравнении частоты гинекологических заболеваний не отмечено статистически значимых различий между группами. В основной группе у 25 (35 %) пациенток были фоновые заболевания шейки матки, у 15 (21 %) — доброкачественная опухоль яичников, у 10 (14 %) — эндометриоз. В группе сравнения фоновые заболевания шейки матки имели 8 (40 %) пациенток, эндометриоз встречался у 2 (10 %) женщин, у 4 (20 %) была доброкачественная опухоль яичника. Миома матки встречалась у женщин основной группы в 1,5 раза чаще: у 11 (15 %) пациенток основной группы и 2 (10 %) — группы сравнения.

Так как беременность и роды обладают проактивным действием на эндометрий, у всех пациентов обеих групп проанализирован акушерский анамнез, при сравнении количества родов не получено статистически значимых различий (таблица 2).

Таблица 1. Частота ожирения и избыточной массы тела у обследованных пациенток  
Table 1. The frequency of obesity and overweight in the examined patients

Ожирение	Основная группа, n = 70		Группа сравнения, n = 20		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Избыточная масса тела	25	36	5	25	0,80	0,37
Ожирение 1-й степени	9	13	3	15	0,06	0,81
Ожирение 2-й степени	6	9	—	—	1,84	0,17

Таблица 2. Количество родов у пациенток обеих групп  
Table 2. Number of births in patients of both groups

Количество беременностей	Основная группа, n = 70		Группа сравнения, n = 20		Достоверность различий между группами
	n	%	n	%	
0	7	10	—	—	$\chi^2 = 2,17; p = 0,14$
1	47	67	13	65	$\chi^2 = 0,03; p = 0,85$
2	14	20	7	35	$\chi^2 = 1,96; p = 0,16$
3	2	3	—	—	$\chi^2 = 0,58; p = 0,44$

Таким образом, не установлена взаимосвязь между количеством родов в анамнезе с развитием гиперпластических процессов эндометрия в последующем.

При сравнении уровня лептина в сыворотке крови не получено значимых различий между группами: в основной группе уровень гормона составлял

6,01 (3,64; 7,50) нг/мл, в группе сравнения — 6,44 (3,55; 10,11) нг/мл ( $z = 0,61, p = 0,54$ ).

Уровень растворимого рецептора лептина у пациенток основной группы был значимо ниже и составил 8531 (5697; 15895) пг/мл, в группе сравнения — 16181 (10696; 20251) пг/мл ( $z = 2,614, p = 0,008$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Уровень растворимого рецептора лептина у пациенток обеих групп  
Table 3. Leptin receptor level in the patients of both groups

Группы	Рецептор лептина (пг/мл)			Достоверность различий между группами
	Me	25 %	75 %	
Основная группа	8531	5697	15895	Z = 2,614, P = 0,008
Группа сравнения	16181	10696	20251	

С целью выявления порогового значения уровня растворимого рецептора лептина, при котором вероятно наличие гиперпластических процессов эндометрия, проведен ROC-анализ. При уровне рецептора лептина в сыворотке < 14769 пг/мл вероятно наличие патологии эндометрии. Площадь под кривой (AUC) составила 0,701 [95 % ДИ 0,581–0,804;  $p = 0,005$ ], чувствительность — 72,55 % [95 % ДИ 58,3–84,1], специфичность — 70,00 % [95 % ДИ 45,7–88,0], +LR = 2,42 [95 % ДИ 1,7–3,4], –LR = 0,35 [95 % ДИ 0,2–0,9].

## Заключение

Для пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия характерно снижение уровня растворимого рецептора лептина, в то время как уровень лептина не имеет значимых различий по сравнению с аналогичным показателем у пациенток без патологии эндометрия. Данное состояние обуславливает дефект передачи сигнала от лептинового рецептора и снижение транспорта гормона, приводящее к нарушению биологического действия лептина. Частота избыточной массы

тела и ожирения не имеет значимых различий между группами.

Установленный уровень растворимого рецептора лептина < 14769 пг/мл, в комплексе с

ультразвуковым методом исследования, позволит повысить эффективность диагностических мероприятий по выявлению гиперпластических процессов эндометрия.

### Список литературы / References

1. El-Hamed AT, Mahmoud SA, Soliman AA, El-Yasergy DF. Immunohistochemical expression of "HE4" in endometrial hyperplasia versus endometrial endometrioid carcinoma. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021;9:669-675. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6189>
2. Elias K, Webb DL, Tartera HOD, Hellstrom PM, Sundbom M. Impact of biliopancreatic diversion with duodenal switch on glucose homeostasis and gut hormones and their correlations with appetite. *Surgery for obesity and related diseases*. 2022;18:1345-1356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.08.010>
3. Su YH, Wu YZ, Ann DK, Chen JL, Kuo CY. Obesity promotes radioresistance through SERPINE1-mediated aggressiveness and DNA repair of triple-negative breast cancer. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05576-8>
4. Liu J, Lai F, Hou Y, Zheng R. Leptin signaling and leptin resistance. *Medicine Review*. 2022;2(4):363-384. DOI: <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0017>
5. Casado ME, Collado-Perez R, Frago LR, Barrios V. Recent advances in the knowledge of the mechanisms of leptin physiology and actions in neurological and metabolic pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.24(2):1422. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021422>
6. Mendez-Lopez LF, Zavala-Pompa A, Cortes-Gutierrez EI, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez MI. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors. *Archives of Medical Science*. 2017;13(1):228-235. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.64721>
7. Рыжов Ю.Р., Шпаков А.О., Гзгзян А.М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. *Проблемы репродукции*. 2020;(2):53-56. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>
8. Ryzhov JR, Shpakov AO, Gzgyan AM. Leptin role in reproductive system regulation and its perspectives in assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):53-61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>
9. El-Attar AA, Ibrahim OM, Alhassanin SA, Essa ES, Mostafa TM. Effect of metformin as an adjuvant therapy to letrozole on estradiol and other biomarkers involved in the pathogenesis of breast cancer in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;79:299-309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03444-6>
10. Su S, Yin L. Application of Pelvic Magnetic Resonance Imaging Scan Combined with Serum Pyruvate Kinase Isozyme M2, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Soluble Leptin Receptor Detection in Diagnosing Endometrial Carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022. 21. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/7197505>
11. Rodrigo C, Tennekoon KH, Karunanayake EH, De Silva K, Amarasinghe I, Wijayasinghe A. Circulating leptin, soluble leptin receptor, free leptin index, visfatin and selected leptin and leptin receptor genepolymorphisms in sporadic breast cancer. *Endocrine journal*. 2017;64(4):393-401. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0448>

### Информация об авторах / Information about authors

**Лызикова Юлия Анатольевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Смирнова Марина Владимировна**, врач ультразвуковой диагностики, УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>

e-mail: [marinasmirnova6793@mail.ru](mailto:marinasmirnova6793@mail.ru)

**Yuliya A. Lyzikova**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Maryna V. Smirnova**, Ultrasound Diagnostics Doctor at the Healthcare Institution «Gomel City Clinical Hospital № 2», Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>

e-mail: [marinasmirnova6793@mail.ru](mailto:marinasmirnova6793@mail.ru)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лызикова Юлия Анатольевна**

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Yuliya A. Lyzikova**

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

Поступила в редакцию / Received 05.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 06.04.2023

Принята к публикации / Revised 24.05.2023