

## РОЛЬ ЛЕПТИНА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

**ТОПОЛЯНСКАЯ СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4131-8432; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; врач-терапевт ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: sshekshina@yandex.ru

**МАМЧИЧ ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3331-4033; студент ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, e-mail: dasha.mamchich@gmail.com

**ЕЛИСЕЕВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6921-0589; врач-гериатр ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: eliseet@yandex.ru

**ВАКУЛЕНКО ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4139-5075; зав. 6 гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: onv.62@mail.ru

**РАЧИНА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3329-7846; докт. мед. наук., зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

**ДВОРЕЦКИЙ ЛЕОНИД ИВАНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-3186-0102; докт. мед. наук., профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; e-mail: dvoretski@mail.ru

**ЛЫТКИНА КАРИНЭ АРНОЛЬДОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9647-7492; канд. мед. наук, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: lytkina.k@mail.ru

**МЕЛКОНЯН ГЕОРГИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4021-5044; докт. мед. наук., главный врач ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: gvz3@zdrav.mos.ru

**Реферат. Введение.** Лептин - это адипокин, синтезируемый жировой тканью. Это вещество участвует в развитии некоторых, связанных с возрастом, патологических состояний. **Цель.** Определение концентрации лептина и анализ взаимосвязей этого адипокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей. **Материалы и методы.** Данная работа представляла собой одномоментное исследование. В исследование было включено 110 больных старческого возраста и долгожителей; 90 пациентов страдали ишемической болезнью сердца и составили основную группу, 20 без ишемической болезни сердца – группу контроля. Средний возраст включенных в исследование больных 88,5±4,5 лет. Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Нормальные значения лептина для женщин 2,6-11,1 нг/мл, для мужчин – 2,0-5,6 нг/мл. **Результаты и обсуждение.** Повышенное содержание лептина найдено у 58,2% больных, низкое – у 16,4%, нормальное – у 25,4% пациентов. У больных ишемической болезнью сердца средняя концентрация лептина достигала 16,7 нг/мл, в группе пациентов без ишемической болезни сердца – 15,3 нг/мл (p=0,6). У больных с хронической сердечной недостаточностью вероятность обнаружения низкой концентрации лептина повышалась в 3,2 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных без хронической сердечной недостаточности (ОШ=3,2; 95% ДИ=1,1-9,9; p=0,03). У больных с ожирением средние показатели лептина составляли 28,5 нг/мл, тогда как у лиц без ожирения – 12,2 нг/мл (p=0,00002). Обнаружена высокодостоверная корреляция между содержанием лептина и индексом массы тела больных (p<0,00001), а также содержанием жировой ткани (p=0,00001). У больных сахарным диабетом наблюдались более высокие значения лептина (26,3 нг/мл по сравнению с 13,5 нг/мл в группе пациентов без диабета; p=0,0003). В группе пациентов с низкой концентрацией лептина отмечены более низкие показатели минеральной плотности костной ткани (p=0,0003). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о большой распространенности патологии лептина у больных старческого возраста и долгожителей, как с ишемической болезнью сердца, так и без нее. Более высокие уровни лептина ассоциируются с различными метаболическими нарушениями. Низкое содержание лептина характерно для пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** лептин, жировая ткань, ожирение, ишемическая болезнь сердца, старческий возраст, долгожители.

**Для ссылки:** Тополянская С.В., Мамчич Д.С., Елисеева Т.А. и др. Роль лептина при различной возраст-ассоциированной патологии в старческом возрасте и у долгожителей // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.56-63. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).56-63.

## THE ROLE OF LEPTIN IN VARIOUS AGE-ASSOCIATED PATHOLOGIES IN OLD AGE AND IN LONG-LIVERS

**TOPOLYANSKAYA SVETLANA V.**, ORCID ID: 0000-0002-4131-8432; C. Med. Sci., associate professor, Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; general practitioner of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: sshekshina@yandex.ru

**MAMCHICH DARYA S.**, ORCID ID: 0000-0003-3331-4033; student, First Moscow State Medical University,

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: [dasha.mamchich@gmail.com](mailto:dasha.mamchich@gmail.com)

**ELISEEVA TATYANA A.**, ORCID ID: 0000-0002-6921-0589; geriatrician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: [eliseet@yandex.ru](mailto:eliseet@yandex.ru)

**VAKULENKO OLGA N.**, ORCID ID: 0000-0002-4139-5075; The head of 6 geriatric department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: [onv.62@mail.ru](mailto:onv.62@mail.ru)

**RATCHINA SVETLANA A.**, ORCID ID: 0000-0002-3329-7846; D. Med. Sci., Professor, The head of Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: [svetlana.ratchina@antibiotic.ru](mailto:svetlana.ratchina@antibiotic.ru)

**DVORETSKI LEONID I.**, ORCID ID: 0000-0003-3186-0102; D. Med. Sci., Professor, Professor of Department of Advanced Internal Medicine, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: [dvoretski@mail.ru](mailto:dvoretski@mail.ru)

**LYTKINA KARINA A.**, ORCID ID: 0000-0001-9647-7492; C. Med. Sci., Deputy Chief Physician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: [lytkina.k@mail.ru](mailto:lytkina.k@mail.ru)

**MELKONYAN GEORGI G.**, ORCID ID: 0000-0002-4021-5044; D. Med. Sci., Chief Physician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: [gvv3@zdrav.mos.ru](mailto:gvv3@zdrav.mos.ru)

**Abstract. Introduction.** Leptin is an adipokine synthesized by adipose tissue. This substance is involved in the development of some age-related pathological conditions. **Aim.** Determination of leptin concentration and analysis of the relationship of this adipokine with obesity and other pathological conditions in elderly patients and centenarians.

**Material and methods.** This work was a cross-sectional study. 110 very elderly patients and centenarians were enrolled in the study: 90 with coronary artery disease – in the study group, 20 without coronary artery disease – in the control group. The mean age of study patient was 88.5±4.5 years. The serum leptin concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Normal leptin values for women were 2.6-11.1 ng/ml, for men – 2.0-5.6 ng/ml.

**Results and discussion.** Elevated leptin levels were found in 58.2% of patients, decreased – in 16.4%, normal – in 25.4%. In patients with coronary artery disease the mean concentration of leptin reached 16.7 ng/ml, in patients without coronary artery disease – 15.3 ng/ml ( $p=0.6$ ). In patients with chronic heart failure the probability of detecting low leptin levels increased by 3.2 times, compared with patients without heart failure (OR=3.2; 95% CI=1.1-9.9;  $p=0.03$ ). In patients with obesity the mean leptin level was 28.5 ng/ml, while in patients without obesity – 12.2 ng/ml ( $p=0.00002$ ). The significant correlation was found between the leptin concentration and body mass index ( $p<0.000001$ ), as well as fat mass ( $p=0.000001$ ). Higher leptin levels were observed in patients with diabetes mellitus (26.3 ng/ml vs 13.5 ng/ml in patients without diabetes mellitus,  $p=0.0003$ ). In patients with low leptin concentration lower bone mineral density was registered ( $p=0.0003$ ). **Conclusion.** The study results suggest frequent leptin pathology in very elderly patients and centenarians, both with and without coronary artery disease. Higher leptin levels are associated with various metabolic disorders. Lower leptin levels are typical for patients with chronic heart failure.

**Keywords:** leptin, fat, obesity, coronary artery disease, old age, centenarians.

**For reference:** Topolyanskaya SV, Mamchich DS, Eliseeva TA, et al. The role of leptin in various age-associated pathologies in old age and in long-livers. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 56-63.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(2).56-63.

**Введение.** За последние десятилетия в большинстве стран мира отмечено постарение населения. Известно, что у лиц старческого возраста не только увеличивается число различных хронических заболеваний, но и меняется течение ряда патологических процессов. Так, у больных старческого возраста с избыточной массой тела отмечаются более высокая продолжительность жизни и более благоприятный прогноз, чем у лиц молодого и среднего возраста, страдающих ожирением («парадокс ожирения») [1].

Известно, что по мере старения постепенно увеличивается общее содержание жировой ткани в организме, отчасти в связи с уменьшением мышечной массы, что получило название «саркопеническое ожирение». В целом при одной и той же массе тела у лиц пожилого и старческого возраста содержание жира выше, чем у молодых. Жировая ткань в организме пожилых людей возрастает за счет снижения физической активности, уменьшения уровня и активности половых гормонов, а также гормона роста, и других факторов. Наряду с этим жировая ткань в пожилом возрасте перераспределяется: у таких больных, по сравнению с молодыми, больше повышается содержание внутримышечного, интраабдоминального и внутривисцерального жира, чем подкожного [2, 3].

Накопление жировой ткани в организме лиц пожилого возраста сопровождается не только хорошо известными негативными влияниями, но и рядом так называемых защитных, протективных воздействий. Так, позитивный эффект жира и повышенного индекса массы тела включает в себя более значительный метаболический резерв, протективные эффекты ряда цитокинов, синтезируемых жировой тканью, сниженную активность симпатической нервной системы и более низкие уровни циркулирующих натрийуретических пептидов [1].

Жировая ткань обладает способностью секретировать целый ряд различных биологически активных веществ – так называемых адипокинов. Такие адипокины, как лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6, обладают различными паракринными и эндокринными влияниями; поэтому их дисрегуляция способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности. Лептин представляет собой адипокин, синтезируемый жировой тканью; это вещество играет ключевую роль в гомеостазе энергии и в регуляции массы тела [4]. Лептин участвует в развитии некоторых, связанных с возрастом, патологических состояний, в частности, метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета и атеросклероза [5].

Предполагается, что в недалеком будущем лица с избыточным содержанием жировой ткани в организме составят значительную часть популяции, достаточно важно поэтому изучить роль лептина при различных патологических состояниях. Помимо этого, ожидается существенное постарение населения всех стран мира, что будет способствовать, в свою очередь, накоплению в популяции лиц с патологией сердечно-сосудистой системы. Учитывая как демографические тенденции, так и высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них в старшей возрастной группе, достаточно актуально изучение различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (прежде всего, гиперлептинемии) в популяции лиц старческого возраста и у долгожителей.

**Цель исследования** - определение концентрации лептина и анализ взаимосвязей этого адипокина с ожирением и рядом других патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей.

**Материал и методы.** Данная работа представляла собой одномоментное («cross-sectional», поперечное) исследование, в ходе которого не было предусмотрено какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику. Настоящее исследование было проведено на базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (Москва). В данную работу было включено 110 больных старше 75 лет. 90 пациентов страдали ишемической болезнью сердца (стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК)) и вошли в основную группу, 20 человек без клинических проявлений ИБС – в контрольную группу.

Для оценки состояния больных использовали стандартные клинические методы обследования лиц, страдающих ИБС и гипертонической болезнью. Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. По данным лаборатории, нормальные значения лептина для женщин составили 2,6-11,1 нг/мл, для мужчин – 2,0-5,6 нг/мл. Определяли также содержание фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови посредством иммуноферментного анализа; нормальные показатели данного цитокина были менее 8,1 пг/мл. Кроме того, измеряли электрохемилюминесцентным методом уровень beta-Cross Laps (продуктов деградации коллагена I типа); нормальные показатели beta-Cross Laps составляли менее 1,008 нг/мл.

Содержание жировой ткани в организме оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE) с помощью программы «Body composition». При обследовании определяли абсолютное (в граммах) и относительное (в процентах) содержание жировой ткани, как в организме пациента в целом, так и в отдельных частях тела (в туловище, верхних и нижних конечностях). Кроме того, определяли массу тела и рост пациентов и по формуле  $\text{Вес(кг)}/\text{Рост(м)}^2$  рассчитывали Индекс Массы Тела (ИМТ). Нормальными показателями считали

ИМТ от 18,5 до 24,9; к избыточной относили массу тела при ИМТ от 25 до 29,9. Диагноз ожирения устанавливали при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>: 1 степени – при ИМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, 2 степени – 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>, 3 степени – при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данная работа, как часть большого научного проекта, была одобрена 14.06.2017 г. Независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (постановление № 05-2017). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica 13.0. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). Выборки на принадлежность к нормальному распределению проверяли путем применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В том случае, если распределение не соответствовало критериям нормальности, для сравнительного анализа использовали методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера). Наряду с этим анализировали зависимость между различными показателями посредством корреляционного анализа; рассчитывали критерий корреляции Спирмена. Вероятность повышения или снижения концентрации лептина оценивали с помощью Отношения шансов; полученные значения представляли с соответствующими двусторонними 95% доверительными интервалами.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,5±4,5 лет, варьируя от 75 до 98 лет. Почти половина пациентов (48,2%) была в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте от 75 до 80 лет было всего 5,4%. Большинство больных (66,3%) составляли женщины; на долю мужчин приходилась треть (33,7%). Сравнительная характеристика больных ИБС и без ИБС представлена в таблице 1. Все включенные в исследование больные были с признаками старческой астении.

Повышенный уровень лептина в сыворотке крови обнаружен у 64 (58,2%) больных, сниженный – у 18 (16,4%), нормальный – у 28 (25,4%) пациентов старческого возраста и долгожителей. Среднее содержание лептина составило 16,5 нг/мл (от 0,49 до 100 нг/мл); медиана показателя равнялась 12,2 нг/мл. Повышение концентрации лептина обнаружено у 67,1% женщин и у 40,5% мужчин ( $p=0,007$ ). Средний по группе уровень лептина у женщин был в 2,6 раза выше, чем у мужчин – 22,7 и 8,7 нг/мл, соответственно ( $p=0,0002$ ).



## Сравнительная характеристика больных с ИБС и без ИБС

## Comparative characteristics of patients with CAD and without CAD

Показатель	Больные ИБС (n=90)	Больные без ИБС (n=20)	p
Возраст, лет	88,3±4,6	89,4±4,4	0,32
Женщины (n,%)	60 (66,3%)	13 (65%)	0,89
Мужчины (n,%)	30 (33,7%)	7 (35%)	
Инфаркт миокарда (n,%)	31 (34,4%)	0	0,0006
ХСН* (n,%)	53 (58,9%)	0	<0,00001
Фибрилляция предсердий (n,%)	51 (56,7%)	3 (15%)	0,0006
ОНМК** (n,%)	16 (17,9%)	2 (10%)	0,3
Сахарный диабет (n,%)	18 (20%)	7 (35%)	0,12
Гиперурикемия (n,%)	48 (53,6%)	2 (11,7%)	0,001
Ожирение (n,%)	41 (45,7%)	5 (26,3%)	0,1
Гипертоническая болезнь (n,%)	90 (100%)	20 (100%)	нд

Примечание: ХСН\* - хроническая сердечная недостаточность, ОНМК\*\* - острое нарушение мозгового кровообращения

У пациентов в возрасте 75-80 лет средняя по группе концентрация лептина достигала 41,3 нг/мл, тогда как у долгожителей – 15,5 нг/мл, ( $p=0,003$ ). Средний возраст больных с повышенным содержанием лептина составил 87,7±4,7 лет, с нормальным его содержанием – 89,5±4,1 лет ( $p=0,04$ ). В процессе корреляционного анализа обнаружена слабая, но достоверная, обратная корреляция между уровнем лептина и возрастом больных ( $r=-0,21$ ;  $p=0,02$ ).

У больных ИБС средняя концентрация лептина достигала 16,7 нг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС средние значения данного адипокина составляли 15,3 нг/мл ( $p=0,6$ ). Среди мужчин с ИБС содержание лептина достигало в среднем по группе 10,1 нг/мл, в то время как при отсутствии ИБС – 2,7 нг/мл ( $p=0,01$ ). У женщин же концентрация лептина при ИБС и при отсутствии этого заболевания была идентична (22,8 и 22,1 нг/мл,  $p=0,91$ ). В изученной группе больных отмечена взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью и низким уровнем лептина. Вероятность обнаружения низких показателей лептина у больных с клинически значимой сердечной недостаточностью повышалась в 3,2 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=3,2; 95% доверительный интервал (ДИ)=1,1-9,9;  $p=0,03$ ). Медиана концентрации лептина в группе сердечной недостаточности составила 10,3 нг/мл, а у больных без ХСН – 13,7 нг/мл. Достоверных различий по содержанию лептина в группах больных, перенесших инфаркт миокарда и без данного осложнения не обнаружено ( $p=0,89$ ). Также не обнаружено различий по концентрации лептина у пациентов с фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма ( $p=0,99$ ).

Среди больных, страдавших сахарным диабетом, средние значения лептина в сыворотке крови составляли 26,3 нг/мл, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена – 13,5 нг/мл ( $p=0,0003$ ). Медиана данного показателя в группе сахарного диабета составила 23,0 нг/мл, а у боль-

ных без диабета – 8,3 нг/мл. В изученной группе больных отмечена взаимосвязь между сахарным диабетом и высоким уровнем лептина. Вероятность обнаружения повышенной концентрации лептина у больных сахарным диабетом повышалась в 3,7 раза, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без сахарного диабета (ОШ=3,7; 95% ДИ=1,3-10,8;  $p=0,009$ ). При корреляционном анализе найдена высоко достоверная прямая взаимосвязь между содержанием лептина и глюкозы в сыворотке крови ( $r=0,37$ ;  $p=0,0003$ ).

При повышенном уровне лептина средние значения индекса массы тела достигали 31,2±5,0 кг/м<sup>2</sup>, при нормальном – 26,9±3,4 кг/м<sup>2</sup>, при низком – 25,1±3,8 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,00003$  – для различий между первой и третьей группой;  $p=0,001$  – между второй и третьей группой). При корреляционном анализе обнаружена выраженная взаимосвязь между содержанием лептина и значениями индекса массы тела ( $r=0,57$ ;  $p<0,000001$ ) (Рисунок 1).

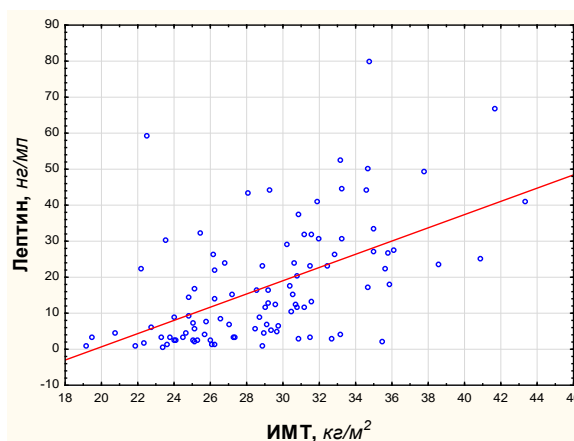


Рис. 1. Корреляция между индексом массы тела и лептином

Fig. 1. Correlation between body mass index and leptin

У больных с ожирением средние показатели лептина составляли 28,5 нг/мл, тогда как у лиц без ожирения – 12,2 нг/мл ( $p=0,00002$ ). При проведении анализа ANOVA наличие ожирения ( $p=0,004$ ) и пол ( $p=0,0005$ ) оказались наиболее значимыми предикторами повышения уровня лептина.

При анализе композиционного состава тела обнаружена достоверная прямая корреляция между концентрацией лептина в сыворотке крови и содержанием жировой ткани (как в граммах, так и в про-

центах) (Таблица 2). Сравнительная характеристика показателей композиционного состава тела при повышенном, нормальном и низком уровне лептина отражена в Таблице 3. Как свидетельствуют представленные ниже данные, у больных с повышенной концентрацией лептина в сыворотке крови обнаружено достоверно большее содержание жировой ткани в целом, а также жировой ткани в туловище и конечностях, по сравнению с пациентами, имеющими низкий уровень лептина.

Корреляции между лептином и показателями жировой ткани

Таблица 2

Table 2

Correlations between leptin and fat tissue parameters

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, гр.	0,66	0,00007
Общее содержание жировой ткани, %	0,77	0,000001
Жировая ткань в туловище, гр.	0,64	0,0001
Жировая ткань в туловище, %	0,70	0,00001
Жировая ткань в верхних конечностях, гр.	0,49	0,005
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,62	0,0002
Жировая ткань в нижних конечностях, гр.	0,51	0,004
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,67	0,00004
Жир туловища/общее содержание жира	0,23	0,22
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,27	0,15
Жир конечностей/жир туловища	-0,22	0,25

Сравнительная характеристика показателей жировой ткани у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина

Таблица 3

Table 3

Comparative characteristics fat tissue parameters in patients with increased, normal and decreased leptin levels

Показатели	Больные с повышенным лептином (n=64)	Больные с нормальным лептином (n=28)	Больные с низким лептином (n=18)	p
Общее содержание жировой ткани, гр. (среднее+СО)	28252 (+6285)	21171 (+5974)	13892(+3591)	0,0009*
Общее содержание жировой ткани, % (среднее+СО)	39,8 (+5,7)	31,5 (+6,0)	34,0 (+6,5)	0,0007*
Жировая ткань в туловище, гр. (среднее+СО)	16882 (+4172)	12563 (+4400)	7072 (+1991)	0,0005*
Жировая ткань в туловище, % (среднее+СО)	42,2 (+5,9)	33,9 (+7,4)	24,3 (+6,6)	0,001*
Жировая ткань в верхних конечностях, гр.(среднее+СО)	2231 (+940)	1779 (+827)	1175 (+661)	0,06*
Жировая ткань в верхних конечностях, % (среднее+СО)	36,1 (+6,7)	28,2 (+9,8)	20,2(+10,7)	0,01*
Жировая ткань в нижних конечностях, гр.(среднее+СО)	8281 (+2795)	5589 (+2488)	5122 (+1363)	0,02*
Жировая ткань в нижних конечностях, % (среднее+СО)**	39,4 (+7,8)	30,6 (+6,2)	26,6 (+6,7)	0,01*

Примечание: \*- Для различий между больными с повышенной и низкой концентрацией лептина

\*\* - Среднее значение+Стандартное отклонение

У больных с повышенным уровнем лептина наблюдались более высокие показатели общего холестерина ( $p=0,06$ ), триглицеридов ( $p=0,03$ ) и холестерина липопротеинов низкой плотности ( $p=0,04$ ), по сравнению с пациентами, имевшими низкую концентрацию данного адипокина (Рисунок 2). При корреляционном анализе обнаружены достоверные прямые корреляции между содержанием лептина и триглицеридов ( $r=0,32$ ;  $p=0,003$ ), а также общего холестерина в сыворотке крови ( $r=0,23$ ;  $p=0,02$ ).

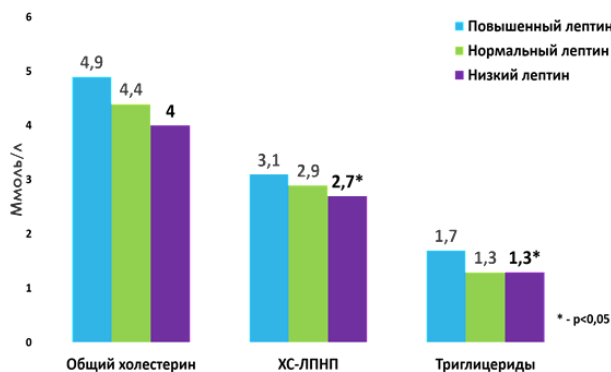


Рис. 2. Показатели липидного состава крови у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина

Fig. 2. Lipid profile in patients with increased, normal and decreased leptin index and leptin

Среди больных с высоким, нормальным и низким содержанием лептина выявлены различия по уровню гемоглобина, достигавшие степени статистической достоверности между пациентами с высоким и низким содержанием лептина. У больных с повышенной концентрацией лептина в сыворотке крови среднее значение гемоглобина составило  $126,9 \pm 18,3$  г/л, с нормальной –  $118,6 \pm 21,9$  г/л, тогда как при низком лептине –  $112,2 \pm 21,7$  г/л ( $p=0,03$  – для различий между первой и третьей группой). При корреляционном анализе обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями лептина и гемоглобина ( $r=0,28$ ;  $p=0,005$ ).

У пациентов с низкой концентрацией лептина зарегистрированы более низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (Таблица 4). Наряду с этим установлена достоверная обратная корреляция между уровнем лептина и концентрацией в сыворотке крови продуктов деградации коллагена 1 типа –  $\beta$ -Cross Laps ( $r=-0,3$ ;  $p=0,04$ ). Средняя концентрация  $\beta$ -Cross Laps в группе больных с повышенным и нормальным содержанием лептина составляла  $0,5$  нг/мл, а в группе с низким лептином –  $0,7$  нг/мл ( $p < 0,00001$ ).

В изученной группе больных отмечена достоверная обратная корреляция между уровнем лептина и содержанием в сыворотке крови такого провоспалительного цитокина, как фактор некроза опухоли-альфа ( $r=-0,24$ ;  $p=0,02$ ). В группе больных с повышенным уровнем фактора некроза опухоли-альфа содержание лептина в среднем составило

$13,2$  нг/мл, а у пациентов с нормальной концентрацией данного цитокина –  $18,7$  нг/мл ( $p=0,05$ ).

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительной распространенности нарушений такого адипокина, как лептин, у лиц старческого возраста и долгожителей, как страдающих ИБС, так и без данной патологии. В нашем исследовании, включавшем в себя лиц и с ожирением, и с нормальной массой тела, доля больных с гиперлептинемией достигала 58%. Согласно результатам других исследований, уровень лептина с возрастом повышается [2, 3, 6]. Наше исследование отличается от большинства других, прежде всего, основными характеристиками изучаемой группы пациентов. Их особенностями были, в первую очередь, преклонный возраст (в среднем 88 лет) и множество сопутствующих патологических состояний. Выраженная распространенность гиперлептинемии в наших наблюдениях может объясняться отчасти наличием у всех больных старческой астении. Так, в исследовании Lana A. и соавторов было показано, что старческая астения позитивно коррелирует с уровнем лептина [7]. В нашей работе не было отмечено различий по содержанию лептина у больных ишемической болезнью сердца и у лиц без данной патологии, в отличие от ряда других исследований, продемонстрировавших ассоциацию между уровнем лептина, с одной стороны, и наличием ИБС – с другой [8].

Известно, что в старческом возрасте не только повышается уровень лептина, но и нарастает резистентность к нему, что приводит, в свою очередь, к возникновению нежелательных эффектов этого адипокина, усугубляя метаболические нарушения и вызывая развитие сахарного диабета 2 типа, а также патологическое распределение жира в организме и аномальное регулирование приема пищи. С возрастом физиологические эффекты лептина снижаются как в головном мозге, так и на периферии. Наряду с этим перераспределение жировой ткани в организме и увеличение доли жира с возрастом обуславливают повышение уровня циркулирующего лептина. Тем не менее, нарастающая с возрастом резистентность к лептину не преодолевается повышением его уровня. Резистентность к лептину стимулирует воспалительные процессы в жировой ткани за счет активации преадипоцитов и негативно влияет на когнитивные функции, сопровождается снижением его нейроэндокринной функции, развитием инсулинорезистентности, дисбалансом в регуляции энергии и нарушениями метаболизма липидов. В целом этот феномен дополнительно усугубляет метаболические нарушения в старческом возрасте [9].

Гендерные различия в концентрации лептина в крови, полученные в нашей работе, продемонстрированы и в других исследованиях. У женщин концентрация лептина существенно выше, чем у мужчин. Некоторые авторы полагают, что высокие уровни лептина у женщин могут объясняться более высоким содержанием у них жировой ткани; другие исследователи считают, что уровень лептина не

## Сравнительная характеристика показателей МПКТ у больных с повышенным и нормальным лептином по сравнению с низким лептином

## Comparative characteristics of bone mineral density in patients with increased and normal leptin in comparison with decreased leptin levels

Показатели МПКТ	Больные с повышенным и нормальным лептином (n=92)	Больные с низким лептином (n=18)	p
L2-L4, Т-критерий	-0,9 (+1,8)	-2,7 (+1,4)	0,004
L2-L4, МПКТ (мг/см <sup>3</sup> )	1058 (+215)	880(+155)	0,005
Шейка левой бедренной кости, Т-критерий	-2,1 (+0,9)	-3,2 (+1,0)	0,0006
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см <sup>3</sup> )	702 (+125)	569 (+149)	0,003
Проксимальный отдел левой бедренной кости, Т-критерий	-1,5 (+1,5)	-3,1 (+1,2)	0,002
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см <sup>3</sup> )	820 (+172)	598 (+171)	0,0003
Шейка правой бедренной кости, Т-критерий	-2,0 (+1,0)	-3,2 (+0,8)	0,001
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см <sup>3</sup> )	708 (+141)	573 (+134)	0,009
Проксимальный отдел правой бедренной кости, Т-критерий	-1,4 (+1,2)	-2,7 (+1,4)	0,007
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см <sup>3</sup> )	810 (+170)	660 (+199)	0,02

полностью зависит от жировой ткани. Такие гендерные различия могут быть связаны со стимулирующей ролью эстрогенов и супрессорной ролью андрогенов на продукцию лептина [9, 10].

Выраженная ассоциация между уровнем лептина, а также индексом массы тела и содержанием жировой ткани в организме, обнаруженная в нашем исследовании, подтверждается данными других авторов. Позитивную корреляцию между жировой тканью и концентрацией лептина в сыворотке связывают, главным образом, с повышенным высвобождением лептина жировыми клетками. Предполагают, что уровень лептина может служить индикатором содержания жира в организме. Не случайно его уровень экспоненциально увеличивается по мере повышения содержания жира в организме [10-11].

Нами установлено снижение уровня лептина у больных с клинически значимой сердечной недостаточностью; подобное явление обнаружено и в других исследованиях [12]. По данным различных авторов, уровень лептина в сыворотке у больных сердечной недостаточностью может изменяться по-разному. Предполагают, что в более ранних стадиях развития хронической сердечной недостаточности уровень лептина может повышаться, а в терминальных стадиях, при развитии сердечной кахексии, – снижаться. Однако в нашем исследовании не было больных с признаками кахексии, несмотря на тяжелую сердечную недостаточность. Не исключено, что в более ранних стадиях ХСН сокращается преимущественно мышечная ткань с последующим уменьшением соотношения мышечная ткань/жировая ткань, что может определять повышенную продукцию лептина. Дальнейшая потеря массы тела у лиц в терминальной стадии заболевания приводит к дополнительному снижению массы тела и ассоциируется, по-видимому, со снижением уровня лептина [12].

В нашем исследовании у больных с низкой концентрацией лептина наблюдалась более низкая минеральная плотность костной ткани. Это явление может быть связано с многогранным эффектом лептина на метаболизм костной ткани. Показано, например, что лептин может по-разному воздействовать на костную ткань на уровне центральной нервной системы (ЦНС) и на периферии. Его действие на гипоталамическое рецепторы повышает экспрессию фактора, ингибирующего остеобласты, что снижает, в свою очередь, способность остеобластов продуцировать матрикс. Второй механизм действия лептина на костную ткань заключается в стимулировании дифференцировки стромальных клеток костного мозга в остеобласты и ингибировании остеокластов [13, 14].

Наши данные подтвердили взаимосвязь повышенных уровней лептина с нарушениями углеводного обмена. В ряде других исследований также найдена ассоциация между гиперлептинемией, с одной стороны, и уровнем глюкозы и инсулинорезистентностью – с другой [15-17]. Однако в более масштабных исследованиях данная ассоциация была опосредована главным образом повышением массы тела [15].

Несмотря на клинически значимые результаты, полученные в настоящем исследовании, в данной работе имеется ряд ограничений. В отличие от большинства аналогичных исследований, включавших в себя более молодых пациентов, наше исследование выполнено с участием особой популяции больных – лиц очень преклонного возраста, страдавших не только сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и множественной полиморбидной патологией. Когнитивные особенности изучаемой группы больных не позволили в должной мере оценить влияние таких факторов, как особенности питания, способных повлиять на содержание лептина. К одному из ограничений нашего исследования



относится и его одномоментный, а не проспективный характер, в связи с чем нельзя было изучить динамику содержания лептина по мере дальнейшего старения больных.

**Выводы.** Результаты настоящего исследования позволяют говорить о частых патологических изменениях в содержании лептина у лиц старческого возраста и долгожителей. Более высокие уровни лептина ассоциируются с различными метаболическими нарушениями (ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом). Низкое содержание лептина характерно для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и связано с более низкими показателями минеральной плотности костной ткани. Целесообразно дальнейшее изучение содержания лептина у больных старческого возраста с участием большой выборки пациентов, а также проведение специальных исследований по изучению роли лептина в старении и прогрессировании ассоциированных с возрастом заболеваний.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chapman IM. Obesity Paradox during Aging. *Interdiscipl Top Gerontol.* 2010; 37: 20-36. DOI: 10.1159/000319992
2. Isidori A, Strollo F, Morè M, et al. Leptin and Aging: Correlation with Endocrine Changes in Male and Female Healthy Adult Populations of Different Body Weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (5): 1954-1962. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6572
3. Pérez L, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol (Lond).* 2016; 594 (12): 3187-3207. DOI: 10.1113/jp271691
4. Dardeno T, Chou S, Moon H, et al. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31 (3): 377-393. DOI: 10.1016/j.yfrne.2010.06.002
5. Chen M-C, Hsu B-G, Lee C-J, Wang J-H. Hyperleptinaemia positively correlates with cardiometabolic syndrome in hypertensive patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; 9 (12): 12959-12967.
6. Roszkowska-Gancarz M, Jonas M, Owczarz M, et al. Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014; 15 (3): 365-371. DOI: 10.1111/ggi.12267
7. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Serum Leptin Concentration is Associated with Incident Frailty in Older Adults. *Aging Dis.* 2017; 8 (2): 240. DOI: 10.14336/ad.2016.0819
8. Chai S, Sun F, Nie X, Wang J. Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2014; 233(1): 3-10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.069
9. Picard F, Carter S, Caron A, Richard D. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 829-844. DOI: 10.2147/cia.s36367
10. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between serum leptin levels, body mass index and obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2006; 6 (2): 27-31.
11. Njelekela M, Kuga S, Hiraoka J, et al. Determinants of hyperleptinaemia in an African population. *East Afr Med J.* 2004; 80 (4). DOI: 10.4314/eamj.v80i4.8641
12. Bottner A. Serum leptin levels in heart failure patients may be altered differently according to clinical stage. *Eur Heart J.* 2000; 21 (4): 334-335. DOI: 10.1053/euhj.1999.1979
13. New insights in bone metabolism in elderly female with osteoporosis-the role of leptin. [Accessed August 26, 2022]. <https://www.revistagalenus.ro/practica-medicala/new-insights-in-bone-metabolism-in-elderly-female-with-osteoporosis-the-role-of-leptin/>
14. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role leptin in regulation bone metabolism. *Metabolism.* 2015; 64 (1): 105-113. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.021
15. Bandaru P, Shankar A. Association Between Plasma Leptin Levels and Diabetes Mellitus. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011; 9 (1): 19-23. DOI: 10.1089/met.2010.0037
16. Fischer S, Hanefeld M, Haffner S, et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol.* 2002; 39 (3): 105-110. DOI: 10.1007/s005920200027
17. Malecha-Jedraszka A, Burska A, Matyjaszek-Matuszek B, Donica H. Serum leptin concentration in patients with type 2 diabetes. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2015; 28 (4): 236-240. DOI: 10.1515/cipms-2015-0078