

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВИСФАТИНА И ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Чернышева Е.Н.<sup>1</sup>, Панова Т.Н. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

Исследовали содержание лептина и висфатина у пациентов метаболическим синдромом и рассматривали возможность участия данных белков в процессе преждевременного старения. Для достижения поставленной цели было обследовано 270 человек с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет (162 мужчины и 108 женщин). Диагностика метаболического синдрома была основана на критериях, предложенных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2009 г.). Коэффициент скорости старения и биологический возраст вычисляли по формулам Горелкина А.Г. и Пинхасова Б.Б., концентрации висфатина (нг/мл) и лептина (нг/мл) сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа. Содержание висфатина в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом повышено - 35,8 (33,9; 48,0) нг/мл, установлены сильные положительные связи между висфатином и коэффициентом скорости старения ( $r+0,7$ ,  $p < 0,05$ ); висфатином и биологическим возрастом ( $r+0,78$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов с метаболическим синдромом выявлена сильная положительная связь между лептином и индексом массы тела ( $r+0,8$ ,  $p < 0,05$ ); висфатином и индексом массы тела ( $r+0,96$ ,  $p < 0,05$ ), интенсивность выработки данных белков увеличивается параллельно выраженности ожирения. При физиологическом старении содержание висфатина и лептина составляет 29,1 (27,5; 30,0) и 10,3 (8,6; 13,7) нг/мл, что статистически значимо отличается от показателей при преждевременном старении - 37,0 (34,6; 49,5) и 34,5 (19,8; 49,3) нг/мл соответственно.

Ключевые слова: метаболический синдром, висфатин, лептин, преждевременное старение.

## VISFATIN AND LEPTIN CONTENT RESEARCH IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME. THEIR ROLE IN SENILISM DEVELOPMENT

Chernysheva E.N. <sup>1</sup>, Panova T.N. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> State budget educational establishment of higher professional education "Astrakhan state medical academy" of Ministry of health service, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121), e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

Visfatin and leptin content in patients with metabolic syndrome was researched. It was supposed the participation of these proteins in the process of senilism. 270 patients with metabolic syndrome at the age of 30 till 60 years old were examined (162 men and 108 women). The diagnostics of metabolic syndrome was based on the criteria suggested by experts of all-Russian scientific cardiologists' society (2009г.). Senilism rate index and biological age were counted due to A.G. Gorelkin and B.B. Pinkhasov formulae, visfatin (нг/мл) and leptin concentration was determined by the ELISA method. Visfatin content in blood serum at the patients with metabolic syndrome has been increased 35,8 (33,9; 48,0) нг/ml, strict positive connections between visfatin and aging rate index ( $r+0,7$ ,  $p < 0,05$ ); visfatin and biological age were established ( $r+0,78$ ,  $p < 0,05$ ). Strict positive connection between leptin and body mass index was established at the patients with metabolic syndrome ( $r+0,8$ ,  $p < 0,05$ ); visfatin and body mass index ( $r+0,96$ ,  $p < 0,05$ ), intensity of these protein output is increasing parallel to obesity intensity. In the presence of physiological senilism the visfatin and leptin content is 29,1 (27,5; 30,0) и 10,3 (8,6; 13,7) нг/ml. It differs statistically from the findings at the micromegaly – 37, 0 (34, 6; 49, 5) and 34, 5 (19, 8; 49, 3).

Keywords: metabolic syndrome, visfatin, leptin, senilism.

### Введение

Прогресс цивилизации изменил образ жизни – стал занимать лидирующие позиции малоподвижный образ жизни, увеличилось количество рафинированных углеводов и животных жиров, употребляемых в пищу, стресс. В результате воздействия поведенческих факторов и генетических изменений развился каскад нарушений – метаболический синдром

(МС). МС является одной из широко обсуждаемых проблем современной медицины. Интерес к данной проблеме связан с тем, что МС увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертонии [6; 8; 10].

Патогенетической основой МС является инсулинорезистентность (ИР) [4], тесно связанная с абдоминально-висцеральным ожирением. В последние годы активно обсуждается самостоятельная роль жировой ткани в патогенезе МС. Известно, что жировая ткань синтезирует и секретирует большое количество биологически активных пептидов, так называемых адипокинов, которые действуют как на локальном уровне, так и системно. Среди адипокинов, секретируемых жировой тканью и оказывающих воздействие на развитие ИР и метаболических нарушений, можно выделить лептин, висфатин. Лептин – мономерный белок, экспрессируемый почти исключительно адипоцитами. Основная функция данного белка - обеспечение баланса между жировыми запасами, их расходом и потреблением пищи. Висфатин - белок с кристаллической структурой, обладающий свойствами цитокина и фермента, участвующего в биосинтезе никотинамид-аденин-динуклеотида. На сегодняшний день нет единого представления о физиологической и патофизиологической роли висфатина, однако данные последних исследований позволяют предположить вовлеченность этого адипокина в патогенез развития связанных с ожирением метаболических нарушений. Многие исследователи связывают ИР и лептинорезистентность, встречающиеся при МС, с процессом старения [7; 9]. Важно отметить, что при МС имеется множество предпосылок для ускорения процесса старения – это нарушения метаболизма, перегрузка организма калориями, гиподинамия т.д. Кроме этого, не рассматривался вопрос о возможном участии висфатина в процессе старения.

На основании вышесказанного была сформулирована цель нашего исследования: изучить содержание лептина и висфатина у пациентов с метаболическим синдромом и рассмотреть возможность участия данных белков в процессе преждевременного старения.

### **Материал и методы исследования**

Проведение данного исследования было одобрено Этическим комитетом (протокол заседания № 5 от 2 февраля 2012 года). В исследование на условиях добровольного информированного согласия нами было включено 270 человек с МС в возрасте от 30 до 60 лет - 48,00 (42,00; 53,00) лет, из них 162 (60%) мужчины и 108 (40,0%) женщин. Диагностика МС основана на критериях, представленных в рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению МС [3]. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 30 и старше 60 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в

ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация сахарного диабета, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев. Группу контроля составили 70 человек без признаков МС, сопоставимые по возрасту 47,0 (40,0; 52,0) лет и полу (40 мужчин (57,14%) и 30 женщин (42,86%)) с больными.

Протокол исследования включал антропометрическое обследование (измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (см); индекс массы тела (ИМТ) = вес/рост<sup>2</sup>) и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы (ммоль/л) натощак, уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора Insulin AccuBind Elisa методом ИФА, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА- IR) по формуле = глюкоза (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл)/ 22,5. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии ИР. Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л). Холестерина липопротеиды очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХС – ХС ЛПНП – ХС ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле = (ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛНВП.

Как видно из таблицы 1, имеют место статистически значимые значения по всем исследуемым показателям между пациентами с МС и группой контроля,  $p < 0,05$ .

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей пациентов с метаболическим синдромом и группы контроля**

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=62)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,5 (21,3; 24,8)	35,0 (32,1; 41,29) *
Окружность талии, см	88,0 (76,0; 92,0)	122,0 (113,0; 135,0) *
Окружность бедер, см	95,0 (93,0; 98,0)	113,5 (108,0; 134,5) *
Систолическое АД, мм.рт.ст.	118,0 (110,0;123,0)	151,0 (147,5; 155,0) *
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	70,0 (65,0; 74,0)	95,0 (93,5; 99,5) *
Глюкоза (ммоль/л)	4,7 (4,5; 4,9)	5,9 (5,5; 6,2) *
Инсулин (мкЕд/мл)	10,13 (8,9;11,6)	39,9 (31,9; 53,5) *

НОМА- IR	2,1 (1,8; 2,5)	9,4 (7,6; 13,5) *
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 (4,1; 4,8)	6,9 (6,3; 7,3) *
Триглицериды (ммоль/л)	1,33 (1,2; 1,5)	3,1 (2,2; 3,6) *
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,1; 2,4)	4,2 (3,8; 4,7) *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,4; 1,73)	1,05 (1,0; 1,5) *
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,6 (0,6; 0,7)	1,4 (1,0; 1,65) *
Коэффициент атерогенности	1,8 (1,8; 1,9)	4,2 (3,5; 5,1) *

\*  $p < 0,05$  - при сравнении исследуемой группы и контроля

Методом иммуноферментного анализа исследовали: уровень висфатина сыворотки крови, который не зависит от половых различий и составляет 15,8-32,5 нг/мл; содержание лептина - физиологический интервал у женщин 7,4 (3,7–11,1) нг/мл, у мужчин 3,8 (2,0–5,6) нг/мл.

Диагностика преждевременного старения была основана на определении биологического возраста (БВ). Старение развивается преждевременно, если БВ опережает календарный [1]. БВ и коэффициент скорости старения (КСС) вычисляли по формулам Горелкина А.Г. и Пинхасова Б.Б. При КСС от 0,95 до 1,05 делают заключение о соответствии скорости старения норме, если КСС менее 0,95 – о замедлении старения, при КСС более 1,05 – об ускорении старения [2].

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ STATISTICA 7,0 (StatSoft, версия 7, USA). Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ;UQ), где Me – медиана – центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Содержание лептина в сыворотке крови пациентов с МС составило 29,3 (19,7; 45,3) нг/мл, в группе контроля 4,9 (3,9; 5,9) нг/мл,  $p < 0,05$ . Концентрация висфатина сыворотки крови у пациентов МС достигла 35,8 (33,9; 48,0) нг/мл, в контрольной группе 25,0 (20,2; 27,5) нг/мл,  $p < 0,05$ .

При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная положительная связь между лептином и ИМТ ( $r=0,8$ ,  $p < 0,05$ ); висфатином и ИМТ ( $r=0,96$ ,  $p < 0,05$ ). На основании полученных данных мы разделили всех пациентов с МС на группы: 1 группа – пациенты с

индексом массы тела от 30 до 39,9 (I – II степень ожирения) – 181 пациент (67,04%), 2 группа – пациенты с индексом массы тела от 40 и более (III степень ожирения) – 89 пациентов (32,96%). В первой группе ИМТ составил 34,69 (31,95; 36,24), во второй группе 41,15 (40,35; 42,25),  $p < 0,05$ . У пациентов данных групп статистически значимо отличались показатели лептина между собой и группой контроля. В первой группе данный показатель составил 20,9 (18,0; 29,4) нг/мл, во второй группе 57,6 (43,4; 69,7) нг/мл. По висфатину аналогичная ситуация: в 1 группе – 34,6 (32,5; 35,8) нг/мл, во второй группе – 51,3 (48,0; 53,5) нг/мл,  $p < 0,05$ .

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика содержания лептина и висфатина у мужчин и женщин.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика содержания лептина и висфатина у мужчин и женщин с метаболическим синдромом**

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы			
	Контроль (n=70)		Больные с метаболическим синдромом (n=270)	
	мужчины (n= 40)	женщины (n=30)	мужчины (n=162)	женщины (n= 108)
Лептин (нг/мл)	4,3 (3,3; 4,9)	6,1 (5,3; 8,0) **	21,5 (17,9; 42,1) *	40,3(28,8;63,5)*, **
Висфатин (нг/мл)	24,1 (19,3; 27,5)	25,4 (22,4; 27,5)	36,2 (34,5; 47,5) *	35,1(32,7; 49,7) *

\*  $p < 0,05$  - при сравнении исследуемой группы и контроля;

\*\*  $p < 0,05$  - при сравнении мужчин и женщин в контрольной группе и при МС.

Статистически значимых отличий по висфатину между мужчинами и женщинами в контрольной группе и при МС не выявлено. Однако отмечены значимые отличия по лептину – между мужчинами контрольной группы и с МС, с пациентами женского пола аналогичная ситуация.

Согласно классификации возраста по данным ВОЗ в наше исследование входят две большие возрастные группы: 1 группа (молодой возраст) - 30 – 44 года и 2 группа (средний возраст) 45 – 60 лет. В первой группе 93 человека (34,4%) в возрасте 38,0 (33,0; 42,0) года, из них 58 мужчин (62,4%) и 35 женщин (37,6%). Во второй группе 177 больных (65,6%) их возраст 52,0 (48,0; 57,0) лет, из них 98 мужчин (55,4%) и 79 женщин (44,6%). В группе контроля 1 группа - 27 человек (38,6%) молодого возраста – 37,0 (35,0; 41,0) лет: 16 мужчин (59,3%) и 11 женщин (40,7%); 2 группа - 43 человека (61,4%) среднего возраста – 51,0 (46,0; 55,0) год: 25 мужчин (58,1%) и 18 женщин (41,9%). Содержание лептина и висфатина в данных группах представлено в таблице 3.

**Сравнительная характеристика содержания лептина и висфатина у пациентов с метаболическим синдромом молодого и среднего возраста**

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы			
	Контроль (n=70)		Больные с метаболическим синдромом (n=270)	
	1 группа (n= 27)	2 группа (n=43)	1 группа (n=93)	2 группа (n= 177)
Лептин (нг/мл)	5,2 (4;3; 7,1)	4,8 (3,9; 5,8)	23,5 (18,7;42,6) *	35,3 (20,5; 52,8) *, Δ
Висфатин (нг/мл)	22,5 (19,2; 27,1)	25,4 (20,2; 27,5)	34,1 (33,3; 45,0) *	38,0 (34,5; 49,9) *, Δ

\*  $p < 0,05$  - при сравнении исследуемой группы и контроля;

Δ  $p < 0,05$  - при сравнении 1 и 2 групп при метаболическом синдроме.

Из данных таблицы 3 видно, что значимых различий данных показателей в группе контроля, в данном возрастном аспекте, не выявлено. У пациентов с МС в 1 и 2 группах имеются статистически значимые отличия по концентрации и лептина, и висфатина. Таким образом, по мере увеличения возраста происходит нарастание концентрации данных белков в сыворотке крови у больных с МС.

В ранее проводимых нами исследованиях установлено наличие преждевременного старения у пациентов с МС [5]. В ходе исследования процесса старения все пациенты с МС были разделены на группы: 1 группа – пациенты с преждевременным старением, 2 группа – пациенты с физиологическим старением. ИМТ в первой группе составил 40,4 (34,7; 41,8), во второй группе 31,0 (30,1; 32,5),  $p < 0,05$ . Из данных таблицы 4 видно, что имеют место достоверные различия по содержанию висфатина и лептина у пациентов с преждевременным и физиологическим старением. Причем у пациентов с преждевременным старением при МС уровень лептина почти в 3,5 раза выше, чем у пациентов с физиологическим старением.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика показателей темпа старения и исследуемых показателей у пациентов с метаболическим синдромом**

Показатели, единицы измерения	Больные с метаболическим синдромом (n=270)	
	Преждевременное старение 88,1% (238/270) – 1 группа	Физиологическое старение 11,9% (32/270) – 2 группа
Календарный возраст (годы)	47,0 (40,0; 54,0)	47,0 (37,0; 52,0)
Коэффициент скорости старения	1,4 (1,2; 1,6)	0,99 (0,92; 1,03)*
Биологический возраст (годы)	52,1 (47,4; 59,6)	47,3 (43,2; 53,5) *

Лептин (нг/мл)	34,5 (19,8; 49,3)	10,3 (8,6; 13,7) *
Висфатин (нг/мл)	37,0 (34,6;49,5)	29,1 (27,5; 30,0) *

\*  $p < 0,05$  - при сравнении исследуемой группы и контроля.

При проведении корреляционного анализа выявлены сильные положительные связи между висфатином и КСС ( $r+0,7$ ,  $p < 0,05$ ); висфатином и биологическим возрастом ( $r+0,78$ ,  $p < 0,05$ ); висфатином и лептином ( $r+0,79$ ,  $p < 0,05$ ). Интересен тот факт, что, несмотря на наличие ожирения у пациентов с физиологическим старением, уровень висфатина находится в физиологическом интервале, тогда как при преждевременном старении не выявлено ни одного пациента с концентрацией висфатина, укладывающейся в норму.

### **Выводы**

Содержание висфатина в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом повышено - 35,8 (33,9; 48,0) нг/мл. Установлены сильные положительные связи между висфатином и коэффициентом скорости старения ( $r+0,7$ ,  $p < 0,05$ ); висфатином и биологическим возрастом ( $r+0,78$ ,  $p < 0,05$ ), висфатином и индексом массы тела ( $r+0,96$ ,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с метаболическим синдромом концентрация лептина сыворотки крови увеличена и достигает 29,3 (19,7; 45,3) нг/мл, выявлена сильная положительная связь между лептином и ИМТ ( $r+0,8$ ,  $p < 0,05$ ); лептином и висфатином ( $r+0,79$ ,  $p < 0,05$ ).

### **Список литературы**

1. Белозерова Л.М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. – Пермь, 2000. - 58 с.
2. Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения : патент на изобретение № 2387374 Рос. Федерации, МПК А61В5/107, заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – 8 (6). - Приложение 2.
4. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. – М. : МЕД – М 54 пресс – информ, 2007. – 224 с.
5. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Живчикова Е.В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом // Астраханский медицинский журнал. - 2013. – Т. 8, № 2. - С. 83 – 87.

6. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle – aged men // JAMA. - 2002. - V. 288. - P. 2709 – 2716.
7. Muller M., den Tonkelaar I., Thissen J.H.H. et al. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years // Eur. Clin. Endocrinology. - 2003. - V.149. - P. 583 – 589.
8. Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G., Jain A.K. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study // Diabetes Care. - 2003. - V. 26. - P. 861 - 867.
9. Schmidt M.I., Duncan B.B., Vigo A. et al. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? // Diabetologia. - 2006. - V. 49. - P. 2086-2096.
10. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle – aged women and men. The Framingham Heart Study // JAMA. - 2002. - V. 287. - P. 1003 - 1010.

**Рецензенты:**

Эсаулова Т.А., д.м.н., профессор, заведующая терапевтической службой Негосударственного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть», г. Астрахань.

Чичкова М.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии ФПО ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань.