

Механизмы атрофии мышц на фоне сахарного диабета 2-го типа в гериатрии

Ю.Г. Самойлова^{1,2}, М.В. Матвеева^{1,3}, Д.А. Кудлай^{4,5,6}, Е.А. Хорошунова⁷

¹Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск

³Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства, Москва

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

⁶Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства, Москва

⁷Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Северск

Mechanisms of muscle atrophy in type 2 diabetes in geriatrics

Iu. Samoilova^{1,2}, M. Matveeva^{1,3}, D. Kudlay^{4,5,6}, E. Khoroshunova⁷

¹Novosibirsk National Research State University

²Siberian State Medical University, Tomsk

³Federal Scientific Clinical Centre for Medical Rehabilitation and Health Resort Studies, Federal
Medical and Biological Agency, Moscow

⁴First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)

⁵Moscow State University named after M.V. Lomonosov

⁶State Scientific Centre Immunology Institute, Federal Medical and Biological Agency, Moscow

⁷Siberian Federal Scientific and Clinical Centre of the Federal Medical and Biological Agency,
Department of Endocrinology, Seversk

© Коллектив авторов, 2026 г.

Резюме

Введение. Система протеолиза является связующим звеном между процессами воспаления и окислительным стрессом. Взаимосвязь протеолиза с функциональными показателями саркопении в зависимости от степени тяжести у лиц с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) не изучена. **Цель:** исследование ассоциации параметров протеолиза, воспаления и окислительного стресса у пожилых пациентов с саркопенией на фоне СД2. **Материалы и методы.** В исследование включены 73 пациента в возрасте $69,2 \pm 6,0$ лет с СД2, разделенные на 3 группы: 1 — пресаркопения, 2 — саркопения и 3 — группа сравнения. Контрольную группу состави-

ли 9 пациентов в возрасте $65,6 \pm 7,0$ года. Определялись активность эластазо- и трипсиноподобных протеиназ, их ингибиторов, а также концентрации 8-изопростана, ФНО α и ИЛ1- β . Статистическая обработка проводилась с помощью StatTech v. 4.1.2.

Результаты. Активность α_1 -протеиназного ингибитора увеличивалась при снижении мышечной массы ($p < 0,05$). Активность эластазоподобных протеиназ при саркопении снижалась на 30% относительно показателя группы сравнения и на 28% — относительно пресаркопении ($p < 0,05$) с трипсиноподобными протеиназами ($p < 0,05$), но также и с эластазоподобными протеиназами ($p < 0,05$). У пациентов, принимающих

метформин, активность эластазоподобных протеиназ была ниже на 16%, а активность трипсиноподобных протеиназ — на 37%, относительно пациентов, не принимающих данный препарат. Активность эластазоподобных протеиназ была прямо пропорциональна содержанию 8-изопростана при вероятной саркопении и обратно пропорциональна — при саркопении ($p < 0,05$). С содержанием ИЛ-1 β зависимость, напротив, отрицательная при пресаркопении и положительная при саркопении ($p < 0,05$). Трипсиноподобные протеиназы проявляли положительную зависимость с ИЛ-1 β — как при вероятной саркопении, так и при саркопении ($p < 0,05$). Положительная связь с ИЛ-1 β выявлена и для α_1 -протеиназного ингибитора ($p < 0,05$). **Выводы.** Дисбаланс системы протеолиза у пациентов с СД2 и саркопией характеризуется снижением коэффициентов отношения Эл/ α_2 -МГ, Эл/ α_1 -ПИ, Тр/ α_1 -ПИ. Повышенная активность протеиназ сопровождается снижением силы и выносливости мышц и коррелирует с повышением содержания 8-изопростана и сниженным ИЛ-1 β у лиц с пресаркопией. При саркопении снижение активности протеиназ происходит на фоне снижения 8-изопростана и ИЛ-1 β и дополнительного уменьшения функциональной способности скелетных мышц.

Ключевые слова: механизмы, атрофия, мышц, сахарный диабет 2-го типа, протеолиз, воспаление, 8-изопростаны, гериатрия

Summary

The proteolysis system is a link between inflammation and oxidative stress. The relationship between proteolysis and functional indicators of sarcopenia, depending on the severity of type 2 diabetes (T2D), has not been studied.

Objective. To study the association of parameters of proteolysis, inflammation and oxidative stress in elderly patients with sarcopenia against the background of T2DM. **Materials and methods.** The study included 73 patients aged 69.2 ± 6.0 years with T2DM, divided into

3 groups: 1 — presarcopenia, 2 — sarcopenia, and 3 — comparison. The control group consisted of 9 patients aged 65.6 ± 7.0 years. The activity of elastase- and trypsin-like proteinases, their inhibitors, and the concentrations of 8-isoprostan, TNF- α and IL1- β were determined. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.1.2. **Results.** The activity of α_1 -proteinase inhibitor increased with a decrease in muscle mass ($p < 0.05$). The activity of elastase-like proteinases in sarcopenia decreased 30% compared to the comparison group and 28% compared to presarcopenia ($p < 0.05$) with trypsin-like proteinases ($p < 0.05$), but also with elastase-like proteinases ($p < 0.05$). In patients taking metformin, the activity of elastase-like proteinases was 16% lower, and the activity of trypsin-like proteinases was 37% lower compared to patients who did not take the drug. The activity of elastase-like proteinases was directly proportional to the content of 8-isoprostanes in probable sarcopenia and inversely proportional in sarcopenia ($p < 0.05$). In contrast, the relationship between IL-1 β and sarcopenia was negative in presarcopenia and positive in sarcopenia ($p < 0.05$). Trypsin-like proteinases showed a positive relationship with IL-1 β in both presarcopenia and sarcopenia ($p < 0.05$). A positive relationship with IL-1 β was also found for α_1 -proteinase inhibitor ($p < 0.05$). **Conclusions.** The imbalance of the proteolysis system in patients with DM 2 and sarcopenia is characterized by a decrease in the ratios of El/ α_2 -MG, El/ α_1 -PI, and Tr/ α_1 -PI. Increased proteinase activity is accompanied by a decrease in muscle strength and endurance and correlates with an increase in 8-isoprostanes and a decrease in IL-1 β in individuals with presarcopenia. In sarcopenia, a decrease in the activity of proteinases occurs against the background of a decrease in 8-isoprostanes and IL-1 β and an additional decrease in the functional capacity of skeletal muscles.

Keywords: mechanisms, muscle atrophy, type 2 diabetes, proteolysis, inflammation, 8-isoprostanes, geriatrics

Введение

Саркопения — это гериатрический синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей мышечной массы и функции, связанный с различными неблагоприятными последствиями для здоровья. Распространенность саркопении варьирует в разных исследованиях в зависимости от используемых диагностических критериев [1].

Среди механизмов формирования саркопении был выявлен ряд внешних и внутренних факторов, что подтверждает мультиэтиологическую природу данного

патологического процесса. Среди внутренних факторов особенно важно выделить развитие оксидативного стресса и хронического воспаления [2].

Хронический воспалительный процесс при возрастной атрофии мышц способствует нарушению метаболизма глюкозы, белка и липидов, эндотелиальной дисфункции. Исходы такого состояния носят системный характер: усиленное высвобождение миокинов, увеличение количества висцерального жира. Кроме того, тканевая гипоксия, воспаление и клеточный апоптоз способствуют морфофункциональным изменениям, приводя к общему снижению физиологических резервов организма [3].

Исходя из сказанного, сахарный диабет 2-го типа (СД2) можно считать одной из причин развития мышечной слабости с учетом нескольких механизмов [4]:

- 1) недостаточный уровень инсулина ассоциирован с усиленной деградацией белка, что приводит к снижению мышечной массы и силы;
- 2) хроническая гипергликемия способствует накоплению конечных продуктов гликирования в скелетных мышцах, что ведет к ослаблению силы захвата, способности разгибать голень и замедлению скорости походки;
- 3) макро- и микрососудистые осложнения заболевания (ретинопатия, нефропатия и невропатия) могут влиять на мышечную массу и приводить к снижению физической активности и работоспособности;
- 4) жировая инфильтрация мышц у пожилых пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми пожилыми людьми повышает риск развития саркопении и инсулинорезистентности.

СД2 также характеризуется хроническим воспалением, приводящим к одновременному снижению анаболизма и увеличению катаболизма белка за счет стимуляции убиквитин-протеасомной системы [5]. Повышенные уровни провоспалительных агентов (ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-1, СРБ) [6] связаны с развитием инсулинорезистентности, усиливают мышечный катаболизм, вызывают атрофию и потерю мышечной силы за счет прямого воздействия на миоциты и косвенного на мотонейроны.

Существенное значение для течения СД и развития осложнений имеет система протеолиза, представленная протеолитическими ферментами и их ингибиторами. Так, трипсиноподобные и эластазоподобные протеиназы не только непосредственно повреждают органы и ткани, в том числе и мышцы, но и способствуют высвобождению хемокинов и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) [7]. Контроль активности протеиназ осуществляют ингибиторы, активность которых повышается при мышечной атрофии, ассоциированной с СД [8]. Механизм действия α_1 -ПИ заключается в блокировании активности протеиназ скелетных мышц (в частности, эластазоподобных), улучшении целостности и стабильности сарколеммы, замедлении разрушения и фиброза миофибрилл [9]. Протеолиз также связан с окислительным стрессом, активация которого наряду с воспалением является универсальной реакцией организма на повреждение. При этом окисление метионина в активном центре α_1 -ПИ (ингибитор α_1 -протеиназы) сопровождается его инактивацией и способствует гиперпротеолизу.

Цель исследования

Анализ ассоциаций показателей протеолиза, воспаления и окислительного стресса у пожилых пациентов с саркопенией на фоне СД2.

Материалы и методы исследования

В рамках сравнительного исследования, одобренного этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ № 8888 от 29.11.2021, проведена работа, в которую включили 73 пациента (31 мужчину и 42 женщины) в возрасте $69,2 \pm 6,0$ лет с СД2. У 18 больных верифицирована саркопения, у 39 человек — пресаркопения. Группа сравнения состояла из 16 человек с СД2 без снижения мышечной силы и массы. Контрольную группу составили 9 пациентов (женщины) в возрасте $65,6 \pm 7,0$ лет. К критериям включения относились подписанное информированное согласие, пожилой возраст (старше 65 лет по ВОЗ) обследуемых пациентов, а также наличие у них СД2. Критериями исключения считались заболевания печени и органов дыхания тяжелой степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, выраженные нарушения опорно-двигательного аппарата и лимфостаз, алкогольная зависимость, слепота или глухота, а также невозможность выполнения тестов.

Диагнозы «саркопения» и «пресаркопения (вероятная саркопения)» подтверждались согласно критериями Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP, 2019). Вероятная саркопения верифицировалась на основании клинических симптомов и снижения мышечной силы по данным кистевой динамометрии (EWGSOP2). Степень тяжести саркопении определялась по опроснику SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls) из пяти вопросов с последующим суммированием балльной оценки вариантов ответов. Уровень физической активности оценивался тестом SPPB (the Short Physical Performance Battery), включающим определение равновесия, скорости ходьбы на 4 метра и подъема со стула пациента с последующим суммированием балльной оценки каждого из них. Снижение мышечной массы диагностировалось с помощью биоимпедансометрии (Inbody 770, Южная Корея), когда после сбора данных рассчитывали индекс аппендикулярной массы (ASM/м²), как отношение сухой мышечной массы к параметру роста в квадратных метрах. При формировании групп исследования были соблюдены нормы показателей саркопении для женщин и мужчин.

Диагноз СД2 установлен на основании критериев «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2023): концентрация глюкозы натощак $>7,0$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>6,5\%$. Длительность заболевания у лиц с саркопенией составляла 20 лет, с вероятной саркопенией — 13 лет, в группе без мышечной атрофии — 12 лет. Коморбидная патология включала: артериальную гипертензию (89% больных), ишемическую болезнь сердца (50%), острые нарушения

мозгового кровообращения (40%), атрофический гастрит (20%, кроме группы сравнения), болезни печени (30% и меньше в группе сравнения) и щитовидной железы (30% у лиц с саркопенией и 7% больных с пресаркопенией), хроническую анемию (20%, кроме лиц с пресаркопенией). У 46% пациентов ИМТ был больше 25, что соответствует избыточной массе тела и ожирению. Лекарственная терапия включала: метформин (80% больных в группе сравнения, 70% больных с пресаркопенией и 30% больных с саркопенией), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (13%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (30%) и производные сульфонилмочевины (30% больных).

Материалом исследования служила сыворотка венозной крови, в которой определяли активность эластазо- и трипсиноподобных протеиназ, их ингибиторов (α_1 -протеиназного и α_2 -макроглобулина), показатель оксидативного стресса — 8-изопростан и концентрацию провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ1- β . Активность трипсиноподобных протеиназ в сыворотке крови определяли по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) и выражали в нмоль БАЭЭ/(мин·мл). Активность эластазоподобных протеиназ — по гидролизу p-нитрофенилового эфира N-бутилоксикарбонил-L-аланина (БАНЭ) и выражали в нмоль БАНЭ/(мин·мл). Активность α_1 -ПИ, α_2 -МГ измеряли по торможению гидролиза трипсином субстрата БАЭЭ и выражали в условных ингибиторных единицах (ИЕ/мл).

Определение концентрации ФНО α , ИЛ1- β и 8-изопростана осуществлялось методом твердофазного

иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрация рассчитана в пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи электронных таблиц и графиков Microsoft Office Excel 2010 и программного обеспечения для статистической обработки данных StatTech v. 4.1.2. Проверка нормальности распределения производилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Исследуемые показатели не были распределены согласно нормальному закону распределения и представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q_{25} ; Q_{75}). Различия оценивали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни для двух и Краскелла–Уоллиса для трех и более независимых групп сравнения. Силу корреляционной связи оценивали с помощью рангового критерия Спирмена. Оценку диагностической значимости количественных признаков для прогнозирования того или иного исхода проводили методом анализа ROC-кривых, в котором в точке cut-off (по наивысшему значению индекса Юдена) определялось разделяющее значение признака. Для прогнозирования риска развития саркопении использовали мультиномиальную логистическую регрессию. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные определения активности протеиназ и их ингибиторов представлены в табл. 1.

Активность «острофазного белка» α_1 -ПИ при возрастной атрофии мышц на фоне СД2 возрастала

Таблица 1

Активность ингибитора α_1 -протеиназы, α_2 -макроглобулина и протеиназ при саркопении на фоне сахарного диабета 2-го типа (Me, Q_1 ; Q_3)

| Показатель | Контроль, n=9 | Группа сравнения, n=16 | Пресаркопения, n=39 | Саркопения, n=18 |
|---|--------------------------|---|---|--|
| Ингибитор α_1 -протеиназы, ИЕ/мл | 30 (10,2; 47,4) | 48,8 (33,4; 51,4) $p_{1-2}=0,136$ | 48,1 (39,2; 60,1) $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,234$ | 53,6 (44,5; 64,7) $p_{1-4}=0,008$ $p_{2-4}=0,060$ $p_{3-4}=0,037$ |
| α_2 -Макроглобулин, ИЕ/мл | 8,5 (7,6; 9,5) | 8,7 (7,9; 9,4) $p_{1-2}=0,788$ | 9,5 (8,6; 10,3) $p_{1-3}=0,132$ $p_{2-3}=0,061$ | 9,5 (8,5; 10,2) $p_{1-4}=0,122$ $p_{2-4}=0,076$ $p_{3-4}=0,95$ |
| Трипсин, нмоль БАЭЭ/(мин·мл) | 71,7 (61,4; 81) | 116 (90,4; 133) $p_{1-2}=0,039$ | 116 (81,9; 136,5) $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,713$ | 85,3 (54,6; 114,3) $p_{1-4}=0,536$ $p_{2-4}=0,153$ $p_{3-4}=0,029$ |
| Эластаза, нмоль БАНЭ/(мин·мл) | 177,45 (163,8; 238,9) | 225,2 (139,9; 327,6) $p_{1-2}=0,72$ | 218,4 (177,5; 252,5) $p_{1-3}=0,177$ $p_{2-3}=0,839$ | 156,9 (112,6; 225,2) $p_{1-4}=0,229$ $p_{2-4}=0,124$ $p_{3-4}=0,004$ |

в 1,8 раз относительно группы сравнения (СД2 без атрофии) и статистически значимо превышала ингибиторную активность больных с пресаркопенией ($p < 0,05$). Активность α_1 -МГ существенно не изменялась ($p > 0,05$).

Активность трипсиноподобных протеиназ возрастала в 1,6 раз у больных СД2 и его сочетании с пресаркопенией, относительно лиц пожилого возраста, не болеющих диабетом (контроль). Но при саркопении выявлено снижение активности трипсиноподобных протеиназ на 26% и активности эластазоподобных протеиназ на 28% относительно показателя при вероятной саркопении (пресаркопении).

Следует отметить, что между ферментами и ингибиторами выявлена положительная корреляция, наиболее выраженная при саркопении, по сравнению с пресаркопенией. При этом активность α_1 -ПИ была связана с трипсиноподобными протеиназами (коэффициент корреляции Спирмена $r_{xy} = 0,294$, $p = 0,026$), а α_2 -МГ — с эластазоподобными протеиназами ($r_{xy} = 0,410$, $p = 0,011$).

Кроме того, было обнаружено, что активность ферментов и их ингибиторов зависит от функциональных показателей саркопении. Показатели, характеризующие состояние мышечной ткани у лиц с саркопенией и пресаркопенией на фоне СД2, представлены в табл. 2. Пресаркопение подтверждалась снижением уровня физической активности по результатам SPPB-теста и силы мышц, оцененной ручным динамометром. Саркопение, кроме снижения физической активности и силы

мышц, проявлялась уменьшением индекса аппендикулярной мышечной массы (ASM) и увеличением времени в тесте на скорости ходьбы.

Активность α_1 -ПИ и трипсиноподобных протеиназ отрицательно коррелировала с силой мышц (динамометрией). Коэффициент корреляции с динамометрией для α_1 -ПИ составил $-0,308$ ($p = 0,042$), а для трипсиноподобных протеиназ — $(-0,372)$ ($p = 0,04$). Отрицательная корреляция протеолиза проявлялась и для SPPB-теста, отражающего выносливость мышц: коэффициенты для α_1 -ПИ, α_2 -МГ, эластазоподобных протеиназ составили соответственно $-0,298$, $-0,534$ и $-0,414$ ($p < 0,05$). В целом увеличение активности протеолиза сопровождается снижением силы и выносливости мышц у больных СД2.

Для оценки диагностической чувствительности и специфичности показателей протеолиза при саркопении был применен ROC-анализ. Статистически значимые модели ($p < 0,05$) были выявлены только для активности эластазоподобных протеиназ. При этом пороговое значение активности эластазоподобных протеиназ в точке cut-off составило 218,4 нмоль БАНЭ/(мин·мл), то есть ниже этого значения у пациента определяется саркопение. Площадь под кривой составила $0,980 \pm 0,035$ (95% ДИ 0,911–1,0). Чувствительность и специфичность составили 81,8 и 73,3% соответственно.

На состояние протеолиза при СД2 могут влиять лекарственные препараты и коморбидная патология. В проведенном исследовании активность эластазоподобных и трипсиноподобных протеиназ у пациентов,

Таблица 2

Функциональные критерии пресаркопении и саркопении у пожилых лиц с сахарным диабетом 2-го типа (Me, Q₁; Q₃)

| Критерий | Группа сравнения, n=9 | Пресаркопения, n=15 | Саркопения, n=11 |
|--|-----------------------|---------------------|--------------------|
| Индекс аппендикулярной мышечной массы, кг/м ² | 7,3 (6,8; 7,5) | 7,1 (6,6; 8,1)* | 5,6 (5,3; 6,5)*# |
| Динамометрия правой кисти, кг | 28,0 (23,0; 40,0) | 20,0 (12,5; 22,5)* | 13,0 (10,0; 22,5)* |
| Динамометрия левой кисти, кг | 32,0 (24,0; 36,0) | 20,0 (15,5; 26,5)* | 16,0 (11,0; 22,0)* |
| SPPB-тест, баллы | 9,0 (9,0; 9,0) | 8,0* (6,5; 8,5) | 5,0 (3,5; 7,0)*# |

* Статистическая значимость отличий от группы сравнения; # статистическая значимость различий между саркопенией и пресаркопенией.

Таблица 3

Активность ингибитора α_1 -протеиназы, α_2 -макроглобулина и протеиназ на фоне приема метформина (Me, Q₁; Q₃)

| Показатель | Метформин принимается, n=35 | Метформин не принимается, n=38 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Ингибитор α_1 -протеиназы, ИЕ/мл | 47,4 (35,8; 51,4) $p = 0,470$ | 39,9 (28,2; 48,8) $p = 0,111$ |
| α_2 -Макроглобулин, ИЕ/мл | 9,2 (8,2; 9,9) $p = 0,123$ | 8,8 (8,1; 9,9) $p = 0,184$ |
| Эластаза, нмоль БАНЭ/(мин·мл) | 273 (218,4; 341,2) $p = 0,021$ | 327,6 (266,2; 354,9) $p = 0,102$ |
| Трипсин, нмоль БАЗЭ/(мин·мл) | 68,3 (54,6; 88,7) $p = 0,012$ | 109,2 (78,5; 119,4) $p = 0,471$ |

которые принимали метформин, снижалась соответственно на 17 и 37% по сравнению с больными, не принимающими этот препарат (табл. 3).

У лиц с коморбидной патологией активность протеиназ была выше (табл. 4) по сравнению с пациентами, у которых данные заболевания не были обнаружены. Так, при избыточной массе тела активность трипсиноподобных протеиназ увеличивалась в 1,9 раза, а активность эластазоподобных протеиназ — в 2 раза. При патологии щитовидной железы активность трипсиноподобных протеиназ возрастала в 1,4 раза. При артериальной гипертензии активность эластазоподобных протеиназ увеличилась в 1,2 раза, а активность α_1 -ПИ снизилась на 44% относительно лиц, у которых данная патология не проявлялась (табл. 4).

Дисбаланс протеолиза может быть связан с воспалением и окислительным стрессом, характерным

для СД2. В нашем исследовании показано, что содержание 8-изопростана у лиц с СД2 без атрофии мышц, а также с пресаркопенией и саркопенией было выше, чем у практически здоровых пожилых лиц. При СД2 концентрация 8-изопростанов возросла в 1,4 раза относительно контроля, а при саркопении и пресаркопении — в 1,6 раза. Концентрация ИЛ-1 β , напротив, снижалась у больных с пресаркопенией на 30% относительно контроля и еще дополнительно на 20% при саркопении. Концентрация ФНО α статистически значимо не изменялась (табл. 5).

Для оценки диагностической чувствительности и специфичности показателей воспаления и окислительного стресса при саркопении был применен ROC-анализ. Пороговый уровень 8-изопростана в точке cut-off составил 1009,0 пг/мл, концентрация выше порога характерна для наличия саркопении. Площадь под

Таблица 4

Активность ингибитора α_1 -протеиназы, α_2 -макроглобулина и протеиназ при коморбидной патологии у больных с сахарным диабетом 2-го типа (Me, Q $_1$; Q $_3$)

| Показатель | Артериальная гипертензия | | Болезни щитовидной железы | | ИМТ >25 | |
|---|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | + | - | + | - | + | - |
| Ингибитор α_1 -протеиназы, ИЕ/мл | 20,5* (6,8; 46,4) | 45,6 (32,9; 49,9) | 46,1* (39,9; 51,6) | 42,3 (26,9; 49,6) | 46,1* (36,0; 49,5) | 43,7 (39,9; 47,4) |
| α_2 -Макроглобулин, ИЕ/мл | 9,5 (9,2; 10,0) | 8,7 (7,9; 9,9) | 8,8 (8,6; 10,1) | 9,0 (7,8; 9,9) | 8,7 (8,1; 9,4) | 10,0 (8,6; 10,4) |
| Эластаза, нмоль БАНЭ/(мин·мл) | 354,9 (327,6; 354,9) | 286,7 (228,6; 344,7) | 293,5 (228,6; 341,3) | 300,3 (242,3; 354,9) | 232,1* (177,5; 327,6 p=0,011) | 109,2 (95,6; 150,2) |
| Трипсин, нмоль БАЭЭ/(мин·мл) | 75,1 (61,4; 81,9) | 88,7 (54,6; 116,0) | 112,6* (75,1; 127,9) | 78,5 (54,6; 109,2) | 116,0* (99,0; 122,9) | 61,4 (34,1; 77,3) |

Примечание: * различия статистически значимы, p<0,05.

Таблица 5

Маркеры воспаления и оксидативного стресса в сыворотке больных саркопенией на фоне сахарного диабета 2-го типа (Me, Q $_1$; Q $_3$)

| Критерий | Контроль, n=9 | Группа сравнения, n=11 | Пресаркопение, n=15 | Саркопение, n=11 |
|--|---------------------------|---|--|---|
| 8-изопростан, пг/мл | 895,30 (852,5; 1106,5) | 1294,0 (1002,9; 1380,5) p $_{1-2}$ =0,048 | 1418,0 (1263,3; 1463,8) p $_{1-3}$ =0,004 p $_{2-3}$ =0,049 | 1400,0 (1230,5; 1575,0) p $_{1-4}$ =0,021 p $_{3-4}$ =0,784 p $_{2-4}$ =0,200 |
| Интерлейкин-1 β , пг/мл | 3,1 (2,7; 3,3) | 2,6 (2,3; 2,7) p $_{1-2}$ =0,186 | 2,2 (2,0; 2,7) p $_{1-3}$ =0,005 p $_{2-3}$ =0,242 | 1,8 (1,7; 2,1) p $_{1-4}$ =0,006 p $_{3-4}$ =0,040 p $_{2-4}$ =0,011 |
| Фактор некроза опухолей альфа (ФНО α), пг/мл | 2,9 (2,3; 3,5) | 3,3 (2,9; 3,6) p $_{1-2}$ =0,137 | 3,4 (2,5; 3,7) p $_{1-3}$ =0,245 p $_{2-3}$ =0,622 | 2,4 (2,3; 2,9) p $_{1-4}$ =0,676 p $_{3-4}$ =0,186 p $_{2-4}$ =0,061 |

Таблица 6

Коэффициенты корреляции Спирмена (r_{xy}) между показателями протеолиза, воспаления и окислительного стресса

| Козффициент | Контроль, n=9 | Пресаркопения, n=15 | Саркопения, n=11 |
|--|-------------------|------------------------|---------------------|
| Эластаза/8-изопропан | -0,111 p=0,128 | 0,443 p=0,044 | -0,263 p=0,021 |
| Эластаза/интерлейкин-1 β | 0,859 p=0,099 | -0,272 p=0,047 | 0,426 p=0,041 |
| Трипсин/интерлейкин-1 β | 0,494 p=0,501 | 0,346 p=0,042 | 0,401 p=0,038 |
| Ингибитор α_1 -протеиназы/интерлейкин-1 β | -0,237 p=0,600 | 0,173 p=0,047 | 0,207 p=0,048 |

ROC-кривой равна $0,848 \pm 0,088$ (95% ДИ $0,676-1,000$). Чувствительность и специфичность модели составили 90,9 и 77,8% соответственно. Пороговое значение ИЛ-1 β в точке cut-off составило 2,2 пг/мл, а саркопения — ниже данной величины. Площадь под ROC-кривой составила $0,869 \pm 0,087$ (95% ДИ $0,698-1,000$). Чувствительность и специфичность равны 81,8 и 100,0% соответственно.

Как и ожидалось, воспаление и окислительный стресс были связаны с состоянием протеолиза (табл. 6). Коэффициенты корреляции Спирмена были положительные, отражающие однонаправленность изменений активности трипсина, α_1 -ПИ с концентрацией ИЛ-1 β , то есть для протеолиза и воспаления. Связь протеолиза с окислительным стрессом реализовалась через активность эластазоподобных протеиназ, связь была однонаправленной у лиц с пресаркопенией и противоположно направленной — при саркопении, подтверждая разную роль воспаления при атрофии мышц: увеличение на ранних и снижение на поздних этапах саркопении при СД2. Остальные показатели не проявляли статистически значимую зависимость между собой ($p > 0,05$).

Для выяснения вклада изучаемых показателей в риск развития саркопении при СД2 была использована мультиномиальная логистическая регрессия. Статистически значимыми показателями в системе пресаркопения–саркопения для прогнозирования риска развития саркопении оказались ASM, активность трипсино- и эластазоподобных протеиназ. Функция логистической регрессии выглядит как:

$$Y = -32,23 + 0,019 \text{ Эл} + 0,074 \text{ TP} + 3,555 \text{ ASM}, \quad (1)$$

где Эл — эластазоподобные протеиназы; TP — трипсиноподобные протеиназы; ASM — индекс аппендикулярной скелетной массы.

При чувствительности 100% и специфичности 90% положительное значение функции позволяет предполагать пресаркопению, отрицательное — саркопению. Наиболее высокий вклад вносит ASM, дополнитель-

ный — активность протеиназ. Правильность распознанных случаев 84%.

Следует отметить, что при аналогичных расчетах в системе СД2–саркопения статистически значимыми показателями оказались концентрация ИЛ-1 β и СММ. Функция логистической регрессии для оценки риска развития саркопении у больных СД2 имеет вид:

$$Y = -26,983 + 1,49 \text{ ИЛ-1}\beta + 0,590 \text{ СММ} + 0,072 \text{ TP}. \quad (2)$$

При чувствительности 100% и специфичности 100% значение функции (2), свидетельствующее о риске развития саркопении, больше или равно 0,0.

Пример работы модели

У мужчины с СД2 (из базы данных) при содержании ИЛ-1 β 2,5 пг/мл, значении СММ 38,9 кг и активности трипсиноподобных протеиназ 116 нмоль БАЭЭ/ (мл·мин) логистическая функция (Y)=8,12726 позволяет прогнозировать саркопению с вероятностью 0,9997.

При этом концентрация ИЛ-1 β меньше 2,8 пг/мл связана с риском развития пресаркопении. Площадь под ROC-кривой составила $0,852 \pm 0,089$ с 95% ДИ $0,677-1,000$.

Таким образом, наиболее тесную связь с возрастной атрофией при СД2 оказывает система протеолиза: увеличение активности трипсиноподобных протеиназ и α_1 -ПИ происходит на ранних этапах возрастной атрофии мышц и сопровождается постепенным снижением силы, выносливости и функций мышц. Показатели протеолиза, в частности трипсиноподобные и эластазоподобные протеиназы, наряду с ASM и СММ, позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать риск развития саркопении у пожилых пациентов с СД2.

Обсуждение и выводы

Гомеостаз скелетных мышц зависит от многих факторов, в том числе и ухудшающего его воспаления.

Исходя из современных представлений, именно воспалительные процессы брать как следствие хронических системных процессов (как, например, СД) могут привести к развитию саркопении [9].

Одними из маркеров воспаления являются протеолитические ферменты: эластазоподобные с наиболее ярким представителем — нейтрофильной эластазой и трипсиноподобные, включающие ферменты свертывающей, противосвертывающей, кининовой и других систем.

В настоящем исследовании показано, что начальные стадии заболевания (пресаркопении) характеризуются повышенной активностью трипсиноподобных протеиназ (в 1,6 раза). Однако по мере прогрессирования патологии (развития саркопении) показатели изменяются: активность трипсиноподобных ферментов снижается, что сопровождается также понижением активности эластазоподобных протеиназ относительно пресаркопении (см. табл. 2). Определяющим является снижение активности эластазоподобных протеиназ, которое по данным ROC-анализа, если ниже 218 нмоль БАНЭ/(мин·мл), связано с риском развития саркопении.

Снижение активности протеиназ при саркопении можно объяснить компенсаторной активацией системы ингибиторов протеолитических ферментов, одним из которых является α_1 -протеиназный ингибитор (антитрипсин). Его активность увеличивается на фоне воспаления, а действие связано с ограничением активности ферментов. Полученные результаты соответствуют данным литературы: оба состояния сопровождаются повышенной активностью α_1 -протеиназного ингибитора — в 1,6 раза для пресаркопении и 1,8 для саркопении. Адекватная работа системы ингибиторов протеиназ при саркопении подтверждается положительными коэффициентами корреляция α_1 -протеиназного ингибитора с трипсиноподобными протеиназами, а α_2 -макроглобулина — эластазоподобными ферментами.

Таким образом, повышенная активность протеолитических ферментов на начальных стадиях мышечной атрофии отражает развивающиеся патологические процессы. Однако по мере прогрессирования и развития воспаления компенсаторная активация системы ингибиторов протеиназ ограничивает активность ферментов. Существенная роль протеолиза в развитии атрофии мышц подтверждена отрицательными коэффициентами корреляции активности ПИ и трипсиноподобных протеиназ у больных с пресаркопенией с функциональными показателями саркопении: динамометрией и SPPB-тестом. Исходя из этого, можно предложить использование определения активности системы протеиназ и их ингибиторов в качестве мониторинга и оценки терапии саркопении.

Некоторые клинические исследования предполагают успешность лечения метформинем саркопении,

ассоциированной с СД [10, 11]. Полученные результаты показывают снижение активности эластазоподобных протеиназ на 16%, а трипсиноподобных протеиназ — на 37% у пациентов, принимающих метформин, по сравнению с пациентами, которые этот препарат не принимали (см. табл. 3). Вероятно, это объясняется тем, что метформин может уменьшать местное воспаление за счет активации AMPK с последующим ингибированием провоспалительных цитокинов, а также стимулированием экспрессии гена *PGC1 α* скелетных мышц, способствующего транскрипции генов, связанных с окислением жирных кислот и подавлением накопления внутримышечного жира [12]. Таким образом, можно рассматривать метформин не только в качестве гипогликемического препарата, но также и для предупреждения возникновения воспалительных реакций при развитии мышечной атрофии.

При избыточной массе тела в жировой ткани наблюдается повышенный синтез провоспалительных цитокинов, способствующих развитию воспалительных процессов [13], о чем свидетельствуют результаты нашего исследования: у лиц с избыточной массой тела (ИМТ > 25) повышена активность эластазо- и трипсиноподобных протеиназ в 2 и 1,9 раза соответственно (см. табл. 4).

Метаболические нарушения при длительно протекающем СД 2-го типа приводят к тиреоидной дисфункции щитовидной железы, которая в свою очередь способствует нарушению липидного профиля и прогрессированию сердечно-сосудистых патологий [14]. Существует мнение, что и гипотиреоз, и гипертиреоз негативно влияют на углеводный обмен, усугубляя гипергликемию и приводя к развитию инсулинорезистентности, что ухудшает течение воспалительных реакций организма, подтверждающихся, по нашим данным, повышенной в 1,4 раза активностью трипсиноподобных протеиназ (см. табл. 4).

Артериальная гипертензия, встречающаяся у большинства больных СД 2-го типа, также сопровождается нарушением липидного профиля с дальнейшим развитием ожирения, ухудшающего воспалительные процессы [15], что, по результатам нашего исследования, выражается в виде повышения активности эластазоподобных протеиназ в 1,2 раза. Дефицит активности α_1 -протеиназного ингибитора при длительном СД2 может усугубляться наличием сопутствующих заболеваний, ухудшающих процессы воспаления (см. табл. 4). Таким образом, коморбидная патология на фоне СД2 ухудшает течение воспалительных процессов в организме.

Оксидативный стресс считается еще одним триггером развития и СД, и саркопении. Когда конечные продукты гликирования способствуют большей выработке свободных радикалов, которые ведут к окисле-

нию различных клеточных структур, а развивающаяся дислипидемия повышает уровень свободных циркулирующих жирных кислот, активирующих перекисное окисление липидов с последующим нарушением целостности клеточных мембран [16]. При саркопении в условиях перепроизводства АФК может изменяться митохондриальная ДНК, что способствует снижению регенерации мышц ввиду выработки миокинов, разрушающих мышечные клетки [17].

Наиболее чувствительным и информативным показателем определения интенсивности окислительного стресса считается определение 8-изопростана (изопростагландина) — продукта метаболизма арахидоновой кислоты. Существующие исследования показывают повышение его концентрации при СД2 [18], что соответствует полученным нами результатам: концентрация маркера увеличена в 1,6 раза (см. табл. 5). Наблюдаемое повышенное содержание 8-изопростана коррелирует с повышенной активностью эластазоподобных протеиназ при пресаркопении, что, вероятнее всего, объясняется прогрессированием воспалительного процесса и развитием окислительного стресса при атрофии мышечной ткани на фоне сахарного диабета. При саркопении, наоборот, корреляция 8-изопростанов с активностью протеиназ меняется на противоположную (см. табл. 6), что можно объяснить снижением выраженности воспаления на фоне окислительного стресса в организме, вероятнее всего, ввиду атрофии самой мышечной ткани. По материалам настоящего исследования рассчитана пороговая активность эластазоподобных протеиназ (меньше 218,4) и концентрация 8-изопростанов (выше 1009 пг/мл), позволяющая дифференцировать саркопению и пресаркопению.

Чаще всего ИЛ-1 β рассматривается в контексте СД 1-го типа — как провоспалительный агент нарушения иммунологической толерантности аутоиммунного процесса β -клеток поджелудочной железы. Длительно протекающий СД 2-го типа может опосредоваться ИЛ-1 β на фоне воспалительного процесса за счет развившегося ожирения [19]. Существующие данные литературы касательно изменения концентрации ИЛ-1 β противоречивы: одни исследования говорят, что его содержание при сахарном диабете повышено, другие — понижено [20]. Из наших результатов: при пресаркопении показатель ниже на 30% и в 1,8 раза при саркопении относительно контроля. Однако концентрация провоспалительного цитокина при саркопении ниже на 20% в сравнении с пресаркопением, что можно объяснить, вероятно, снижением воспалительной реакции организма. Подтверждением является отсутствие изменений в концентрации ФНО (см. табл. 5).

Существует также мнение о том, что повышенная активность ингибиторов протеиназ может снижать уровни ИЛ-1 β [21]. Данное предположение справед-

ливо для полученных результатов: повышенная активность α_1 -протеиназного ингибитора коррелирует с пониженным содержанием ИЛ-1 β (см. табл. 6).

Таким образом, повышенное содержание маркеров окислительного стресса (8-изопростана), характерное для начальных стадий заболевания, отражает развитие оксидативного стресса в мышечной ткани, но по мере прогрессирования саркопении активность патологического процесса снижается, как и концентрация маркера.

Ввиду достаточно высокой вариабельности распространённости саркопении в популяции (от 4,3% до 73,3%) выделяют несколько рабочих групп по изучению данной патологии: Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейское общество по клиническому питанию и обмену веществ (ESPEN-SIG), Международная рабочая группа по саркопении (IWGS), Азиатская рабочая группа по изучению саркопении (AWGS), Фонд национальных институтов здравоохранения (FNIH).

В настоящей работе (см. табл. 1) диагноз «саркопении» выставлялся в соответствии с EWGSOP редакции 2019 г., в которой учитываются СММ (скелетная мышечная масса), сила захвата (при помощи кистевой динамометрии), ASM/м² (аппендикулярный индекс скелетной массы, рассчитанный к росту в метрах квадратных), опросник SARC-F и SPP-тест (the short physical performance battery). Рассматривая критерии по отдельности, можно отметить, что не все из них универсальны — например, опросник SARC-F обладает низкой чувствительностью [22]. SPPB-тест считается наиболее комплексной оценкой физической работоспособности, однако ввиду долгой продолжительности выполнения (не менее 10 мин) он чаще используется для исследований, нежели клинической практики [23].

К сожалению, на настоящий момент лабораторных показателей диагностики саркопении не существует. Полученные результаты концентрации 8-изопростана выше 1009 пг/мл и ИЛ-1 β меньше 2,2 пг/мл, а также активности эластазоподобных протеаз ниже 218 нмоль БАНЭ/(мин·мл) предположительно, и их можно объяснить возможной ролью воспалительных процессов в развитии саркопении. В качестве перспективных биохимических показателей, позволяющих прогнозировать риск развития саркопении при СД2, могут быть трипсино- и эластазоподобные протеиназы, которые наряду с ASM (формула 1) с чувствительностью 100% и специфичностью 90% позволяют предсказать риск развития саркопении. Правильность распознанных случаев составляет 84%.

Таким образом, в качестве наиболее значимых физических критериев диагностики саркопении можно рассматривать показатели ASM/м² и SPPB-тест. Такие лабораторные показатели, как 8-изопростан, ИЛ-1 β

и эластазоподобные протеазы, отражают динамику воспалительного процесса при мышечной атрофии и в комплексе с ASM позволяют прогнозировать риск развития саркопении при СД2.

Выводы

1. При сахарном диабете 2-го типа и его сочетании с пресаркопенией активность трипсиноподобных протеиназ выше, чем у практически здоровых лиц. При саркопении активность трипсиноподобных протеиназ снижается, что сопровождается возрастанием активности α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ). Чем выше активность ингибитора, тем меньше сила и выносливость мышц.

2. Повышенная активность α_1 -ПИ и трипсиноподобных протеиназ коррелирует с уменьшением содержания ИЛ-1 β : менее 2,68 пг/мл у лиц с пресаркопенией и менее 2,2 пг/мл — при саркопении.

3. У лиц с пресаркопенией и сахарным диабетом 2-го типа высокая активность эластазо- и трипсиноподобных протеиназ сопровождается снижением силы и выносливости скелетных мышц. При саркопении дополнительное уменьшение функциональной способности скелетных мышц происходит на фоне снижения активности протеиназ.

4. На фоне приема метформина наблюдается уменьшение активности эластазо- и трипсиноподобных протеиназ.

5. При наличии коморбидной патологии активность протеиназ возрастает: при избыточной массе тела/ожирении повышается активность эластазо-,

трипсиноподобных протеиназ (в 2 и 1,8 раза), при заболеваниях щитовидной железы — трипсиноподобных протеиназ (в 1,3 раза), при артериальной гипертензии — эластазоподобных протеиназ (в 1,2 раза) на фоне дефицита α_1 -ПИ.

6. При СД 2-го типа и его сочетании с пресаркопенией или саркопенией содержание 8-изопростана выше, чем у практически здоровых лиц, и коррелирует с активностью эластазоподобных протеиназ: положительно при вероятной саркопении, и отрицательно — при саркопении.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Ю.Г. Самойлова — 25% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование утверждение окончательного текста статьи); М.В. Матвеева — 25% (разработка концепции, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи); Д.А. Кудлай — 25% (анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи), Е.А. Хорошунова — 25% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Источник финансирования. Авторы заявляют, что при подготовке статьи не использовались внебюджетные источники финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Yuan S., Larsson S.C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism* 2023 Jul; 144: 155533. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155533.
2. Barazzoni R., Cederholm T., Zanetti M., Gortan Cappellari G. Defining and diagnosing sarcopenia: Is the glass now half full? *Metabolism* 2023 Jun; 143: 155558. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155558.
3. Lisco G., Disotero O.E., De Tullio A., De Geronimo V., Giagulli V.A., Monzani F., Jirillo E., Cozzi R., Guastamacchia E., De Pergola G., Triggiani V. Sarcopenia and Diabetes: A Detrimental Liaison of Advancing Age. *Nutrients* 2023 Dec 25; 16 (1): 63. doi: 10.3390/nu16010063.
4. Veronese N., Pizzol D., Demurtas J., Soysal P., Smith L., Sieber C., Strandberg T., Bourdel-Marchasson I., Sinclair A., Petrovic M., Maggi S.; Special Interest Groups of Systematic Reviews and Meta-Analysis for Healthy Ageing, Diabetes, Sarcopenia of European Geriatric Medicine Society (EuGMS). Association between sarcopenia and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. Geriatr. Med.* 2019 Oct; 10 (5): 685–696. doi: 10.1007/s41999-019-00216-x.
5. Purnamasari D., Tetraswi E.N., Kartiko G.J. et al. Sarcopenia and chronic complications of type 2 diabetes mellitus. *Rev. Diabet. Stud.* 2022; 18 (3): 157–165. doi: 10.1900/RDS.2022.18.15.
6. Zhang X., Li H., He M., Wang J., Wu Y., Li Y. Immune system and sarcopenia: Presented relationship and future perspective. *Exp. Gerontol.* 2022 Jul; 164: 111823. doi: 10.1016/j.exger.2022.111823.
7. Gueugneau M., d'Hose D., Barbé C., de Barse M., Lause P., Maiter D., Bindels LB., Delzenne N.M., Schaeffer L., Gangloff Y.G., Chambon C., Coudy-Gandilhon C., Béchet D., Thissen J.P. Increased Serpina3n release into circulation during glucocorticoid-mediated muscle atrophy. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Oct; 9 (5): 929–946. doi: 10.1002/jcsm.12315. Epub 2018 Jul 10.
8. Tjondrokoesoemo A. et al. Genetic overexpression of Serpinan attenuates muscular dystrophy in mice. *Human Molecular Genetics* 2016; 25 (6): 1192–1202. doi: 10.1093/hmg/ddw005.
9. Laksmi P.W., Setiati S., Tamin T.Z., Soewondo P., Rochmah W., Nafrialdi N., Prihartono J. Effect of metformin on handgrip strength, gait speed, myostatin serum level, and health-related quality of life: A double blind randomized controlled trial among non-diabetic pre-frail elderly patients. *Acta Medica Indones* 2017; 49: 118–127.
10. Komici K., Dello Iacono A., De Luca A. et al. Adiponectin and Sarcopenia: a systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 329. doi: 10.3389/fendo.2021.576619.
11. Yoshino S., Fujimoto K., Takada T. et al. Molecular form and concentration of serum α_2 -macroglobulin in diabetes. *Sci. Rep.* 2019; 9: 12927.

12. Kim S.H., Shin M.J., Shin Y.B., Kim K.U. Sarcopenia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Bone Metab.* 2019; 26: 65–74. doi: 10.11005/jbm.2019.26.2.65.
13. Su H., Ruan J., Chen T., Lin E., Shi L. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging.* 2019 Dec 3; 19 (1): 82. doi: 10.1186/s40644-019-0270-0.
14. Yang M., Shen Y., Tan L., Li W. Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2019 Jul; 156 (1): 101–111. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.115. Epub 2019 May 22. PMID: 31128115.
15. Li T., Huang Y., Cai W., Chen X., Men X., Lu T., Wu A., Lu Z. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging. *Cell Death Dis.* 2020; 11: 932. doi: 10.1038/s41419-020-03137-x.
16. Baumann C.W., Kwak D., Liu H.M., Thompson V.L. Age-induced oxidative stress: How does it influence skeletal muscle quantity and quality? *J. Appl. Physiol* 2016; 121: 1047–1052 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2016>.
17. Cano-Cano F., Gómez-Jaramillo L., Ramos-García P., Arroba A.I., Aguilár-Diosdado M. IL-1 β Implications in Type 1 Diabetes Mellitus Progression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2022; 11 (5): 1303. <https://doi.org/10.3390/jcm11051303>.
18. Zhao M., Zhou X., Yuan C. et al. Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Sci. Rep.* 2020; 10: 16093. doi: 10.1038/s41598-020-73176-z.
19. Qaisar R., Karim A., Muhammad T., Shah I. Circulating Biomarkers of Accelerated Sarcopenia in Respiratory Diseases. *Biology* 2020; 9: 322. doi: 10.3390/biology9100322.
20. Barreto E.F., Kanderi T., DiCecco S.R. et al. Sarcopenia index is a simple objective screening tool for malnutrition in the critically ill. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2019; 43: 780–788. doi: 10.1002/jpen.1492.
21. Tantai X., Liu Y., Yeo Y.H., Praktinjo M., Mauro E. Hamaguchi Y. et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2022; 76: 588–599.
22. Alberro A., Iribarren-Lopez A., Sáenz-Cuesta M., Matheu A., Vergara I., Otaegui D. Inflammaging markers characteristic of advanced age show similar levels with frailty and dependency. *Sci. Rep.* 2021; 11: 358. doi: 10.1038/s41598-021-83991-7.
23. Nishikawa H., Fukunishi S., Asai A., Yokohama K., Nishiguchi S., Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021; 48: 156. doi: 10.3892/ijmm.2021.4989.

Поступила в редакцию: 27.01.2026 г.

Сведения об авторах:

Самойлова Юлия Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1; профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: samoilova_y@inbox.ru; ORCID 0000-0002-2667-4842;

Матвеева Мария Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры рекреационной медицины и санаторно-курортного лечения ФГБУ ФНКЦ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства»; 127410, Москва, Алтуфьевское шоссе, д. 37 «А», стр. 1; доцент кафедры клинического моделирования здоровья и персонализированной медицины Института медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; 630090, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9966-6686;

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2; e-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru; ORCID 0000-0003-1878-4467;

Хорошунова Екатерина Анатольевна — врач-эндокринолог эндокринологического отделения ФГБОУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; 636000, г. Северск, ул. Мира, д. 4; e-mail: katya.xoroshunova.96@bk.ru; ORCID 0000-0002-3596-6732.