

Роль генов и миокинов в прогнозировании риска развития саркопении

Ф.В. Валеева, Ж.А. Родыгина✉, Т.С. Йылмаз

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Саркопения связана с прогрессирующей генерализованной слабостью скелетных мышц, со стойким снижением мышечной силы, функции и качества жизни у пожилых людей. Наличие данного заболевания ухудшает прогноз возрастных пациентов. Соответственно, в настоящее время изучение этиологии и патогенеза саркопении, а также выявление ранних маркеров диагностики данного заболевания являются актуальным направлением. Известно, что миокины, секретируемые скелетными мышцами, играют значительную роль в регуляции мышечной массы и функции, метаболическом гомеостазе. Нарушение синтеза миокинов может способствовать развитию саркопении. В статье показана ассоциация полиморфизма различных генов с развитием заболевания. Объединены современные знания о миокинах и генетических факторах как потенциальных биомаркерах для ранней диагностики саркопении.

Ключевые слова: саркопения, миокины, гены, NRF2, MTHFR, ACTN3, FTO, KLF5, миостатин, ИЛ-6, декорин, ирисин

Для цитирования: Валеева Ф.В., Родыгина Ж.А., Йылмаз Т.С. Роль генов и миокинов в прогнозировании риска развития саркопении. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):219–224. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202735

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The role of genes and myokines of developing sarcopenia: A review

Farida V. Valeeva, Zhanna A. Rodygina✉, Tatyana S. Yilmaz

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Sarcopenia is associated with progressive generalized skeletal muscle weakness, persistent decline in muscle strength, function, and quality of life in the elderly population. The presence of sarcopenia worsens the prognosis of older patients. In this regard, the study of the etiology and pathogenesis of sarcopenia, the identification of early markers for the diagnosis of this disease are relevant areas today. Myokines are secreted by skeletal muscle and play an important role in the regulation of muscle mass and function, metabolic homeostasis. Myokine synthesis disruption may contribute to the development of sarcopenia. In addition, we can see the polymorphism association of various genes with the development of the disease. This review brings together current knowledge about myokines and genetic factors as potential biomarkers for the early diagnosis of sarcopenia.

Keywords: sarcopenia, myokines, genes, NRF2, MTHFR, ACTN3, FTO, KLF5, myostatin, IL-6, decorin, irisin

For citation: Valeeva FV, Rodygina ZhA, Yilmaz TS. The role of genes and myokines of developing sarcopenia: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):219–224. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202735

Саркопения – гериатрическое прогрессирующее генерализованное заболевание, характеризующееся снижением мышечной массы (ММ) и силы, которое связано с рядом неблагоприятных последствий для здоровья, включая падения, переломы, утрату независимости, снижение качества жизни (КЖ) и смертность. Данное заболевание актуально не только для пожилых людей, но и для лиц среднего возраста, а также для определенных групп населения, имеющих онкологические заболевания, дисфункцию почек, заболевания печени и метаболические нарушения. Саркопения является важным прогностическим показателем выживаемости и клинических осложнений у приведенных категорий пациентов [1]. Увеличение продолжительности жизни связано с ростом распространенности саркопении. По последним данным, в Российской Федерации заболеваемость саркопенией среди лиц пожилого возраста достигает 22,1%, а среди лиц старческого возраста – 35,2% [2].

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) также относится к возраст-ассоциированным заболеваниям. В настоящее время установлено, что саркопения может быть причиной развития СД 2, а СД 2, в свою очередь, способствует ее развитию [3, 4]. Снижение ММ, уменьшение утилизации глюкозы, меж- и внутримышечное накопление жировой ткани (ЖТ), активация провоспалительных миокинов – основные звенья патогенеза, способствующие развитию и прогрессированию СД 2 при саркопении [3]. В то же время показано, что у пациентов с СД 2 распространенность саркопении выше [5–7], при этом высокий уровень гликозилированного гемоглобина и стаж диабета являются ключевыми факторами риска развития саркопении [8, 9].

Высокая частота встречаемости саркопении у лиц с СД 2 может объясняться различными механизмами. Так, в условиях инсулинорезистентности развивающаяся хроническая гипергликемия оказывает негативное воздействие на мышечную ткань (МТ) [3, 10]. Накопление в скелетных

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Родыгина Жанна Андреевна** – врач-ординатор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: zhanna.rodygina.99@mail.ru

Валеева Фариди Вадутовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Йылмаз Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

✉ **Zhanna A. Rodygina** – Medical Resident, Kazan State Medical University. E-mail: zhanna.rodygina.99@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1916-1336

Farida V. Valeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-6000-8002

Tatyana S. Yilmaz – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-0003-1283

мышцах (СМ) конечных продуктов гликозилирования, усиление оксидативного стресса и развитие митохондриальной дисфункции непосредственно ведут к снижению силы хвата, разгибания ног и скорости ходьбы [3, 5, 6, 11]. Нарушения в передаче сигналов инсулина являются причиной снижения анаболизма и повышения катаболизма белка, что в конечном итоге приводит к уменьшению ММ и силы [5, 11, 12].

При СД 2 повышается продукция некоторых воспалительных цитокинов, которые могут способствовать потере ММ и силы [3, 5, 9, 10]. Известно, что уровни интерлейкина (ИЛ)-6 и высокочувствительного С-реактивного белка повышены у пациентов с саркопенией, что может негативно влиять на качество и количество мышц [3, 8, 10].

Немаловажной причиной саркопении при СД 2 являются хронические осложнения диабета. Так, на фоне диабетической нейропатии происходит уменьшение количества мотонейронов, что в совокупности с макрососудистыми осложнениями приводит к атрофии мышц и снижению их силы [3, 5, 10].

Диагностика саркопении не составляет труда. Силу мышц верхних конечностей оценивают с помощью кистевой динамометрии. Для оценки силы нижних конечностей используют тест «Встань и иди» и определяют скорость ходьбы. Самый популярный инструментальный метод диагностики ММ в клинической практике – биоимпедансометрия [13]. К сожалению, приведенные методы только подтверждают факт уже имеющихся выраженных изменений в мышцах. Отсутствие эффективных методов лечения столь грозного и прогностически неблагоприятного заболевания заставляет ученых многих стран продолжить изучение этиопатогенеза саркопении с целью поиска ранних маркеров данной патологии. Соответственно, большой научный интерес представляют выявление генов-кандидатов и изучение вклада цитокинов в развитие саркопении.

В данный обзор включены зарубежные и отечественные исследования о роли генов в развитии саркопении и ассоциации миокинов (миостатина, ИЛ-6, ирисина, декорина), опубликованные в 2014–2024 гг. Источники литературы взяты на платформах Google Scholar и PubMed.

Ядерный фактор эритроидного происхождения 2, известный как родственный фактор 2 (NRF2), является убиквитинным фактором транскрипции, необходимым для защиты клеток и тканей от окислительного стресса (ОС) и поврежденных [14]. Человеческий NRF2 расположен в цитогенетическом бэнде 2q31.2 хромосомы 2 и содержит 5 экзонов. Матричная РНК (мРНК) NRF2 имеет длину 2859 пар оснований, а полноразмерный транскрипт кодирует белок, содержащий 605 аминокислотных (аа) остатков. NRF2 считается центральным регулятором внутриклеточных антиоксидантных реакций и необходим для активности генов детоксикации, а также участвует в восстановлении функции митохондрий. Функция NRF2 и ее снижение связаны с некоторыми возрастными заболеваниями, такими как саркопения.

В исследовании китайских ученых X. Yan и соавт. (2022 г.) представлены первые доказательства того, что NRF2 способствует Drp1-зависимому делению (dynamin-related protein 1) митохондрий во время долгосрочных физических упражнений для улучшения митохондриальной функции мышц у пожилых лиц. Исследователи указывают на то, что NRF2 стабилизирует Drp1, регулируя его деубиквитинирование. Более того, активация NRF2 с помощью физических упражнений влияет на динамические изменения в митохондриях, может увеличить экспрессию Drp1 и ослабить фенотипы, подобные саркопении [15].

В. Ahn и соавт. (2018 г.) также показали, что дефицит NRF2 значительно снижает активность ферментов антиоксидантной защиты и связан с избытком активных форм кислорода в СМ у пожилых пациентов, что вызывает окис-

лительно-восстановительный дисбаланс и увеличение маркеров окислительных модификаций. Нокаут гена NRF2 усугубляет возрастную потерю массы СМ и сократительную дисфункцию, которые отрицательно влияют на КЖ пациентов [16].

В то же время в других источниках имеется информация о том, что ген NRF2 не влияет на ММ пожилых пациентов, о чем свидетельствует проведенное в 2019 г. исследование, в котором выявлено, что дефицит NRF2 с возрастом усиливает выработку активных форм кислорода митохондриями в СМ и усугубляет возрастной ОС, но мало влияет на функцию митохондрий или ММ [17].

В ряде научных исследований упоминается роль дефицита гена NRF2 в возникновении инсулинорезистентности как важного звена патогенеза развития саркопении у лиц пожилого возраста [18, 19].

Немаловажную роль играет ген метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), который участвует в создании фермента, который называется метилентетрагидрофолат-редуктазой. Данный фермент играет роль в переработке аминокислот, строительных блоков белков. Ген человека картирован в хромосомной области 1p36.3 и состоит из 11 экзонов.

Некоторые варианты полиморфизма гена MTHFR, например T677, включающего замену цитозина тиминном, могут привести к синтезу термолabileльной формы фермента метилентетрагидрофолатредуктазы со сниженной активностью, что влечет повышение уровня гомоцистеина в организме. Сообщается, что гипергомоцистеинемия может быть связана с саркопенией и способна опосредовать ингибирование пролиферации клеток-сателлитов (резидентных мышечных предшественников/стволовых клеток со свойствами регенеративной способности) путем усиления передачи сигналов p38 MAPK (сигнальных путей) в различных типах тканей, усиления окислительного повреждения СМ и индуцирования миостатина, ингибитора миогенеза, в СМ [20].

В исследовании F. Urzi и соавт. (2021 г.) представлены доказательства того, что генотипы генов MTHFR, NRF2 связаны с риском саркопении у пожилых людей европеоидной расы [21]. В данной научной работе идентифицированы аллель С полиморфных вариантов (rs1801131 A/C) гена MTHFR и аллель С гена NRF2 (rs12594956 A/C) как факторы риска развития саркопении у пожилых людей [21].

Британскими учеными установлено, что развитие саркопении у пожилых женщин с ожирением имеет связь с вариантами гена MTHFR rs1801131 и rs1537516, оказывающими влияние на мышечную функцию, метаболизм гомоцистеина и метилирование ДНК [13].

В части влияния на мышечный аппарат представляет интерес изучение гена ACTN3, который кодирует белок α -актинин-3, стабилизирующий сократительный аппарат СМ, и участвует в большом количестве метаболических процессов. Данный ген лоцируется в цитогенетическом бэнде 11q13.2. Ген ACTN3 человека кодирует белок α -актинин-3, который специфически экспрессируется в быстрых гликолитических волокнах типа Ix и 50% быстрых окислительных волокон типа IIa и связан с генерацией сократительной силы на высоких скоростях [22]. Ген ACTN3, по мнению ученых, также может влиять на развитие саркопении. Согласно исследованиям выявлена связь между полиморфизмом ACTN3 R577X и данным заболеванием у пожилых лиц. Люди с имеющимся аллелем X обладали большей предрасположенностью к развитию саркопении [22–24]. В проведенной японскими учеными научной работе установлено, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с генотипом XX ACTN3 подвержены потере костной массы и ММ в большей степени [25]. Однако в нескольких работах продемонстрировано, что изучаемый полиморфизм не влияет на склонность к развитию саркопении. M. Kahraman и соавт. (2022 г.) не обна-

ружили никакой связи между полиморфизмом гена ACTN3 R577X и саркопенией [26], а A. Boshnjaku и соавт. (2021 г.) в своей научной работе вовсе не выявили прямых значимых связей 3 генотипов ACTN3 (RR, RX и XX) с мышечной силой, ММ и функциональными характеристиками [27]. В то же время имеются противоположные данные о влиянии аллеля X на прогрессирование саркопении. Испанские ученые выявили, что женщины старше 75 лет с аллелем R имели более высокий риск развития саркопении по сравнению с женщинами, гомозиготными по ACTNR XX [28].

Не стоит оставлять без внимания другие гены-кандидаты, участвующие в метаболических процессах, а также в возникновении и развитии саркопении. H. Jin и соавт. (2022 г.) выявили RPS10, NUDT3 и GPD1L как важные генетические биомаркеры саркопении. Данные генетические локусы были связаны с липидным и энергетическим метаболизмом, что позволяет предположить, что гены, участвующие в метаболической дисрегуляции, могут приводить к патогенезу возрастной саркопении [29].

В другом исследовании, проведенном корейскими учеными, идентифицированы 15 важных генов, которые могут быть связаны с остеосаркопенией: RUNX 1, NGFR, CH3L1, BCL3, PLA2G2A, MYBPH, TERP1, SEMA6B, CSPG4, ACSL5, SLC25A3, NDUFB5, CYC1, ACAT1, TCAP [30].

Имеются данные о генах, которые могут быть использованы как маркеры риска развития и ранней диагностики саркопении. Известно, что нокдаун FTO вызывает уменьшение диаметра мышечных трубок и способствует фенотипу, подобному старению, в СМ [31]. P. Khanal и соавт. (2020 г.) определили 4 полиморфизма у разных генов, которые имеют связь с данным заболеванием: FTO rs9939609, ESR1 rs4870044, NOS3 rs1799983 и TRHR rs7832552. Ученые утверждают, что приведенная информация может быть использована для выявления лиц с более высоким риском саркопении и содействия раннему целенаправленному вмешательству для компенсации высокого риска возникновения данного заболевания [13, 32].

X. Zhang и соавт. (2021 г.) установили, что полиморфизмы FTO rs9939609 и rs9936385 связаны с развитием саркопении у тибетских женщин, а гомозиготы TT имели более высокий риск саркопении [33]. В то же время такие ученые США, как A. Attaway и соавт. (2023 г.), в ходе эксперимента установили, что нокдаун FTO *in vitro* уменьшал диаметр мышечных трубок и индуцировал саркопенический фенотип, связанный со старением, который ухудшался при хронической гипоксии. Полиморфизм rs1558902A>T в гене FTO был связан с саркопенией в независимых когортах [31]. Однако имеется и диаметрально противоположное мнение по поводу данного гена, в частности S. Perna сообщает об отсутствии связи между саркопенией и геном FTO [34]. Разнонаправленные данные исследований требуют дальнейшего изучения.

H. Li и соавт. (2019 г.) обнаружили 5 генов, предрасполагающих к саркопении: HSPB1, PBX4, FZD5, HMGAI и AARS2 [35]. Метилирование ДНК представляет собой механизм регуляции экспрессии генов без изменения исходных последовательностей генов. Метилирование цитозин-фосфат-гуаниновых островков в промоторах генов связано с молчанием генов, а метилирование цитозин-фосфат-гуаниновых островков внутригенных областей может препятствовать экспрессии генов за счет снижения эффективности элонгации РНК-полимеразы II. Паттерны метилирования ДНК могут модифицироваться многими факторами, такими как возраст, загрязнение воздуха, образ жизни, питание и тренировки. У данных генов цитозин-фосфат-гуаниновые островки в промоторах и внутригенных областях показали более высокие уровни метилирования в саркопенической группе [35].

Результаты исследований китайских ученых показывают, что ген CUL3 играет решающую роль в возрастной

мышечной атрофии (МА), опосредуя деградацию никотинового рецептора ацетилхолина в месте нервно-мышечного соединения. Приведенные результаты способствуют пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе возрастной МА, и дают представление о потенциальных терапевтических стратегиях борьбы с саркопенией [31, 36]. В дополнительных исследованиях Q. Xu и соавт. (2022 г.) выявлено 2 новых потенциальных гена (CUL3 и COPS5) МА, которые могут иметь отношение к саркопении [37].

L. Liu и соавт. (2021 г.) отмечают, что экспрессия KLF5 значительно увеличивалась с возрастом и наличием саркопении [38]. По их мнению, KLF5 регулирует связанные с атрофией программы, включая метаболические изменения и E3-убиквитинлигазу-опосредованный протеолиз [38]. Однако, по мнению X. Zhang и соавт. (2019 г.), ген KLF5 играет совершенно противоположную роль в организме [39]. KLF5 играет важную роль в миогенезе, который влияет на восстановление и регенерацию мышц, а также может уменьшить старение мышц или саркопению [39].

В свою очередь немецкие ученые S. Schluessel и соавт. (2023 г.) пришли к выводу о том, что в СМ гены FBXO32 и TRIM63 преимущественно экспрессируются во время МА и участвуют в целенаправленной деградации специфических белков, что может также послужить развитию саркопении [40].

По мнению Y. Chen и соавт. (2024 г.), гены CDKN1A, CS, DLD, FOXO1, HSPB1, LDHA, MDH2 и YWHAZ тесно связаны с ферроптозом при саркопении, демонстрируют высокую чувствительность и специфичность для диагностики саркопении и могут эффективно дифференцировать данное заболевание [41].

O. Rom и соавт. (2016 г.) выявили, что MuRF-1 и MAFbx участвуют в развитии МА при некоторых наиболее распространенных патологиях человека, включая рак, диабет, хроническую болезнь почек и хроническую обструктивную болезнь легких, а также при возрастных изменениях мышц. Интересна роль гена MuRF-1 в гомеостатическом регулировании: если ингибировать миоостатин, то мы сможем наблюдать экспрессию данного гена, который приводит к расщеплению мышечных белков и предотвращению роста мышц [42].

Изучение миокинов как одного из факторов, влияющих на патогенез саркопении, также является перспективным.

Миокины представляют собой цитокины или пептиды, синтезируемые и высвобождаемые миоцитами МТ в ответ на мышечные сокращения (МС). Термин «миокин» впервые введен шведским ученым Б. Салтином в 2003 г. Миокины участвуют в аутокринной регуляции метаболизма в мышцах, а также в паракринной и эндокринной регуляции других тканей и органов, включая ЖТ, печень и мозг [43]. В настоящее время выявлено более 600 миокинов, но лишь немногие из них изучены на предмет их биологической активности и функций. Среди них наибольший интерес представляют миоостатин, ИЛ-6, ирисин, декорин.

Возрастные изменения СМ влекут за собой развитие саркопении. Изменения миокинов, таких как миоостатин, ИЛ-6, декорин и ирисин, также коррелируют с возрастом пациента и имеют важное значение для развития данной патологии [43].

Известно, что миоостатин действует как миокин, оказывая отрицательное влияние на массу СМ. В ряде научных работ миоостатин рассматривали как потенциальный биомаркер саркопении, изучали взаимосвязь между сывороточным миоостатином и характеристиками МТ (масса и мышечная функция). Данный миокин экспрессируется преимущественно в скелетной мускулатуре в ответ на различные стимулы, такие как ОС, воспаление, гипергаммониемия, ангиотензин II и глюкостероиды [44].

По данным многочисленных исследований, миоостатин тормозит мышечную гипертрофию, связываясь с акти-

виновым рецептором ActRIIB/A на поверхности плазматической мембраны клетки, запускает киназный каскад, регулируя процессы миогенеза посредством транскрипционных факторов, приводит к снижению роста и дифференцировке МТ, обладает антиостеогенным действием [44–48]. Отдельно следует отметить научную работу S. Barbalho и соавт. (2020 г.), в которой выявлено, что концентрация миостатина в сыворотке крови связана с атрофией мышц и обратно пропорциональна массе СМ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Показатели миостатина использовали в прогнозировании годовой смертности пациентов, находящихся на гемодиализе [49].

Особый интерес представляет собой связь повышенных уровней миостатина с повышенной резистентностью к инсулину. Польские ученые J. Bilski и соавт. (2022 г.) наблюдали в своем исследовании положительную корреляцию концентрации циркулирующего миостатина с показателями инсулинорезистентности, а также отрицательную корреляцию с показателями чувствительности к инсулину [50]. Наблюдаемое увеличение уровня миостатина у лиц пожилого и старческого возраста может играть определенную роль в возрастном снижении массы и силы СМ [50]. Установлено, что миостатин может вызывать ингибирование биосинтеза ирисина и способствовать увеличению жировой массы, снижению ММ, что особенно вредно для пожилых людей, т.к. предрасполагает их к саркопеническому ожирению [50]. Авторы предлагают рассматривать миостатин в качестве не только прогностического маркера у пациентов с саркопенией, но и перспективной фармакологической мишени замедления потери ММ, что предотвращает атрофию мышц при длительной иммобилизации, саркопению, мышечную дистрофию, кахексию [49].

Однако T. White и соавт. (2014 г.) продемонстрировано, что, возможно, миостатин не играет ключевую роль в развитии саркопении. В проведенном исследовании не удалось выявить возрастные различия ни в уровнях циркулирующего иммунореактивного белка миостатина, ни в уровнях мРНК миостатина СМ. Приведенные разрозненные результаты позволяют предположить, что или миостатин не является основным фактором саркопении, или существуют сложности, связанные с его измерением. Во-первых, содержание миостатина может не отражать его активность. Несмотря на повышение надежности и специфичности антител к миостатину (в иммуноферментном анализе) по сравнению с белками с очень похожими последовательностями (например, GDF-11), методы, используемые для количественной оценки его распространенности, не позволяют различать активные и неактивные, латентные состояния. Во-вторых, миостатин дополнительно регулируется по крайней мере 3 взаимодействующими белками, а именно GDF-ассоциированным сывороточным белком-1, фоллистатином и геном, связанным с фоллистатином [51].

Не стоит оставлять без внимания ИЛ-6, который представляет собой плеiotропный цитокин, высвобождаемый в больших количествах при инфекциях, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Низкие уровни ИЛ-6 могут способствовать активации клеток-сателлитов и регенерации мышечных трубок, в то время как хронически повышенное производство способствует истощению СМ [52].

Ранее считалось, что ИЛ-6 обладает провоспалительным действием, так же как цитокин, продуцируемый моноцитами и макрофагами в виде ответа на инфекционную стимуляцию. Однако стало известно, что ИЛ-6 секретируется поперечно-полосатой мышцей за счет сокращений, не затрагивающих другие медиаторы воспаления [53].

Учеными установлено, что увеличение концентрации ИЛ-6 главным образом происходит после физической нагрузки, сопровождающейся интенсивными МС [53–55]. Данный миокин усиливает экспрессию GLUT4 и чувствительность к инсулину в СМ, усвоение глюкозы и синтез

гликогена [50, 53–56]. В исследованиях на животных и людях продемонстрировано, что ИЛ-6 играет важную роль в гипертрофии мышц в ответ на физическую нагрузку и регенерации мышц после повреждения. У мышей с «нокаутным» геном ИЛ-6 быстро развивалось ожирение. ИЛ-6, по-видимому, является жизненно важным регулятором пролиферации мышечных сателлитных клеток и миогенной дифференцировки [47, 50].

А.Ю. Васиной и соавт. (2014 г.) доказана связь между повышением уровня ИЛ-6 и мышечной слабостью, ожирением и инсулинорезистентностью, что может быть отражением длительной гиподинамии, которая способствует развитию резистентности к ИЛ-6 [48]. М.З. Гасанов (2021 г.) зафиксировал, что у пациентов с хронической болезнью почек наблюдались высокие уровни ИЛ-6 как отражение системного воспалительного процесса, а также как важное патогенетическое звено прогрессирующей потери ММ [44].

Ирисин, идентифицированный как миокин, высвобождается в кровь путем расщепления белка домена фибронектина III типа, связанного с мембраной СМ, в ответ на физическую нагрузку и дрожь. У людей уровень ирисина в покое снижается с возрастом. Исследования польских ученых показывают, что у физически активных людей уровень ирисина выше, чем у неактивных [50]. При сокращении мышечных волокон увеличивается концентрация ирисина, благодаря которому стимулируются поглощение глюкозы миоцитами и окисление свободных жирных кислот, что обеспечивает необходимым энергетическим субстратом работающие мышцы.

В одном из исследований бразильские ученые наблюдали снижение уровня ирисина в сыворотке у пожилых женщин с пресаркопенией и саркопенией по сравнению с женщинами без саркопении [49].

В экспериментальном исследовании на мышцах инъекция ирисина улучшала регенерацию, вызывала гипертрофию и уменьшала деградацию белка за счет активации клеток-сателлитов и увеличения синтеза белка [50]. После введения г-ирисина пациентам в исследовании установлен высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, синтезированный миоцитами, при низком уровне миостатина [57].

Ирисин оказывал антиатрофическое действие на мышечные трубки C2C12, обработанные дексаметазоном, признанным индуктором МА, ингибируя FoxO-зависимую гиперактивность убиквитин-протеасомной системы. В исследованиях на животных показано, что ингибирование миостатина повышает уровень ирисина. Ирисин также связан с уменьшением массы ЖТ и повышением чувствительности к инсулину [50].

Декорин представляет собой миокин, секретируемый СМ во время МС, а его уровень увеличивается в ответ на физическую нагрузку, особенно при упражнениях с сопротивлением. Экспрессия мРНК декорина в фибробластах кожи человека значительно снижается с возрастом [50]. Декорин участвует в стимуляции мышечного роста, стимулирует пролиферацию и дифференцировку миобластов. Он является контррегулятором миостатина, уменьшая деградацию мышечных белков [49]. У пациентов с циррозом печени уровень декорина в сыворотке был значимо связан с массой СМ и являлся независимым фактором отсутствия атрофии СМ. Декорин может быть потенциальной терапевтической мишенью при саркопении, особенно при саркопеническом ожирении [40]. Декорин предотвращает фиброз СМ и способствует дифференцировке мышечных волокон [44].

Таким образом, на данный момент имеется множество проведенных исследований о влиянии определенных генов и миокинов на развитие саркопении, однако требуется дальнейшее изучение их роли. Необходимо продолжить

исследования данных генов и миокинов для выявления наиболее чувствительных биомаркеров ранней диагностики саркопении в популяции Российской Федерации. Развитие данного исследовательского направления позволит расширить представления о патогенезе саркопении, в том числе во взаимосвязи с углеводным обменом. Ранняя диагностика заболевания и коррекция патологии позволят повысить физические возможности пожилого пациента и повысить его КЖ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. DOI:10.1016/j.metabol.2023.155533
- Бочарова К.А., Рукавишников С.А., Осипов К.В., и др. Саркопения в системе длительного ухода. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;2:12-26 [Bocharova KA, Rukavishnikov SA, Osipov KV, et al. Sarcopenia in the long-term care system. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;2:12-26 (in Russian)]. DOI:10.24412/2312-2935-2021-2-12-26
- Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1057-72. DOI:10.2147/DMSO.S186600
- Veronese N, Pizzol D, Demurtas J, et al. Association between sarcopenia and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(5):685-96. DOI:10.1007/s41999-019-00216-x
- Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021;13(1). DOI:10.3390/nu13010183
- Trierweiler H, Kisielawicz G, Hoffmann Jonasson T, et al. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:25. DOI:10.1186/s13098-018-0326-5
- Ai Y, Xu R, Liu L. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):93. DOI:10.1186/s13098-021-00707-7
- Feng L, Gao Q, Hu K, et al. Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1470-83. DOI:10.1210/clinem/dgab884
- Qiao YS, Chai YH, Gong HJ, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Risk of Sarcopenia: Accumulated Evidences From Observational Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:782391. DOI:10.3389/fendo.2021.782391
- Jang HC. Sarcopenia, Frailty, and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):182-9. DOI:10.4093/dmj.2016.40.3.182
- Umegaki H. Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age-associated muscle mass and functional reduction. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):623-4. DOI:10.1111/jdi.12365
- Mori H, Kuroda A, Matsuhsu M. Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes. *Diabetol Int*. 2019;10(3):183-7. DOI:10.1007/s13340-019-00400-1
- Khanal P, Williams AG, He L, et al. Sarcopenia, Obesity, and Sarcopenic Obesity: Relationship with Skeletal Muscle Phenotypes and Single Nucleotide Polymorphisms. *J Clin Med*. 2021;10(21). DOI:10.3390/jcm10214933
- Cho HY, Marzec J, Kleeberger SR. Functional polymorphisms in Nrf2: implications for human disease. *Free Radic Biol Med*. 2015;88(Pt. B):362-72. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.012
- Yan X, Shen Z, Yu D, et al. Nrf2 contributes to the benefits of exercise interventions on age-related skeletal muscle disorder via regulating Drp1 stability and mitochondrial fission. *Free Radic Biol Med*. 2022;178:59-75. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.030
- Ahn B, Pharaoh G, Premkumar P, et al. Nrf2 deficiency exacerbates age-related contractile dysfunction and loss of skeletal muscle mass. *Redox Biol*. 2018;17:47-58. DOI:10.1016/j.redox.2018.04.004
- Kitaoka Y, Tamura Y, Takahashi K, et al. Effects of Nrf2 deficiency on mitochondrial oxidative stress in aged skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2019;7(3):e13998. DOI:10.14814/phy2.13998
- Fu J, Hou Y, Xue P, et al. Nrf2 in Type 2 diabetes and diabetic complications: Yin and Yang. *Current Opinion in Toxicology*. 2016;1:9-19. DOI:10.1016/j.cotox.2016.08.001
- Jiménez-Osorio AS, Picazo A, González-Reyes S, et al. Nrf2 and redox status in prediabetic and diabetic patients. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):20290-305. DOI:10.3390/ijms151120290
- De Giuseppe R, Tomasini CE, Vincenti A, et al. Sarcopenia and homocysteine: is there a possible association in the elderly? A narrative review. *Nutr Res Rev*. 2022;35(1):98-111. DOI:10.1017/S095442242100010X
- Urzi F, Pokorny B, Buzan E. Pilot Study on Genetic Associations With Age-Related Sarcopenia. *Front Genet*. 2021;11:615238. DOI:10.3389/fgene.2020.615238
- Cho J, Lee I, Kang H. ACTN3 Gene and Susceptibility to Sarcopenia and Osteoporotic Status in Older Korean Adults. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4239648. DOI:10.1155/2017/4239648
- Kiuchi Y, Makizako H, Nakai Y, et al. Associations of alpha-actinin-3 genotype with thigh muscle volume and physical performance in older adults with sarcopenia or pre-sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2021;154:111525. DOI:10.1016/j.exger.2021.111525
- Fernández-Araque A, Giaquinta-Aranda A, Rodríguez-Diez JA, et al. Muscular Strength and Quality of Life in Older Adults: The Role of ACTN3 R577X Polymorphism. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3). DOI:10.3390/ijerph18031055
- Taniguchi Y, Makizako H, Nakai Y, et al. Associations of the Alpha-Actinin Three Genotype with Bone and Muscle Mass Loss among Middle-Aged and Older Adults. *J Clin Med*. 2022;11(20). DOI:10.3390/jcm11206172
- Kahraman M, Ozulu Turkmen B, Bahat-Ozturk G, et al. Is there a relationship between ACTN3 R577X gene polymorphism and sarcopenia? *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(4):757-65. DOI:10.1007/s40520-021-01996-8
- Boshnjaku A, Krasniqi E, Tschan H, Wessner B. ACTN3 Genotypes and Their Relationship with Muscle Mass and Function of Kosovan Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17). DOI:10.3390/ijerph18179135
- Romero-Blanco C, Artiga González MJ, Gómez-Cabello A, et al. ACTN3 R577X polymorphism related to sarcopenia and physical fitness in active older women. *Climacteric*. 2021;24(1):89-94. DOI:10.1080/13697137.2020.1776248
- Jin H, Yoo HJ, Kim YA, et al. Unveiling genetic variants for age-related sarcopenia by conducting a genome-wide association study on Korean cohorts. *Sci Rep*. 2022;12(1):3501. DOI:10.1038/s41598-022-07567-9
- Kang YJ, Yoo JI, Baek KW. Differential gene expression profile by RNA sequencing study of elderly osteoporotic hip fracture patients with sarcopenia. *J Orthop Translat*. 2021;29:10-8. DOI:10.1016/j.jot.2021.04.009
- Attaway AH, Bellar A, Welch N, et al. Gene polymorphisms associated with heterogeneity and senescence characteristics of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(2):1083-95. DOI:10.1002/jcsm.13198
- Khanal P, He L, Stebbings G, et al. Prevalence and association of single nucleotide polymorphisms with sarcopenia in older women depends on definition. *Sci Rep*. 2020;10(1):2913. DOI:10.1038/s41598-020-59722-9
- Zhang X, Ye L, Li X, et al. The association between sarcopenia susceptibility and polymorphisms of FTO, ACVR2B, and IRS1 in Tibetans. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(8):e1747. DOI:10.1002/mgg3.1747
- Perna S. Are the genes CA6, TAS2R38, TCF7L2, FTO, TAS1R2, TAS1R3, GNAT3 receptor polymorphisms involved on exceptional longevity and risk of sarcopenia? A cross sectional study in Italian aging population. *Genetika*. 2020;52(1):177-86. DOI:10.2298/GENSER2001177P
- He L, Khanal P, Morse CI, et al. Differentially methylated gene patterns between age-matched sarcopenic and non-sarcopenic women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(6):1295-306. DOI:10.1002/jcsm.12478
- Chen J, Xu Q, Wang X, et al. Cullin-3 intervenes in muscle atrophy in the elderly by mediating the degradation of nAChRs ubiquitination. *Exp Gerontol*. 2023;183:112318. DOI:10.1016/j.exger.2023.112318
- Xu Q, Li J, Yang J, Xu Z. CUL3 and COPS5 Related to the Ubiquitin-Proteasome Pathway Are Potential Genes for Muscle Atrophy in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:1488905. DOI:10.1155/2022/1488905
- Liu L, Koike H, Ono T, et al. Identification of a KLF5-dependent program and drug development for skeletal muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(35). DOI:10.1073/pnas.2102895118
- Zhang XX, Lian T, Ran JS, et al. KLF5 functions in proliferation, differentiation, and apoptosis of chicken satellite cells. *3 Biotech*. 2019;9(6):222. DOI:10.1007/s13205-019-1752-2
- Schluessel S, Zhang W, Nowotny H, et al. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD11B1) gene expression in muscle is linked to reduced skeletal muscle index in sarcopenic patients. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(12):3073-83. DOI:10.1007/s40520-023-02574-w

41. Chen Y, Zhang Y, Zhang S, Ren H. Molecular insights into sarcopenia: ferroptosis-related genes as diagnostic and therapeutic targets. *J Biomol Struct Dyn*. 2024;1-19. DOI:10.1080/07391102.2023.2298390
42. Rom O, Reznick AZ. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radic Biol Med*. 2016;98:218-30. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.031
43. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019;10:42. DOI:10.3389/fphys.2019.00042
44. Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. *Нефрология*. 2021;25(1):47-58 [Gasanov MZ. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(1):47-58 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58
45. Капилевич Л.В., Кабачкова А.В., Кироненко Т.А. Миокины-белки, продуцируемые мышечными клетками: общая характеристика и функциональное значение. Олимпийский спорт и спорт для всех: материалы XIX Международного научного конгресса. Ереван. 2015 [Kapilevich LV, Kabachkova AV, Kironenko TA. Miokiny-belki, producirovemye myshechnymi kletkami: obshchaia kharakteristika i funktsional'noe znachenie. Olimpiiskii sport i sport dlia vsekh: materialy XIX Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa. Erevan. 2015 (in Russian)].
46. Пальцын А.А. Миокины. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020;64(1):135-41 [Paltsyn AA. Myokines. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2020;64(1):135-41 (in Russian)]. DOI:10.25557/0031-2991.2020.01.135-141
47. Антюх К.Ю., Григоренко Е.А., Шептулина А.Ф., и др. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с болезнями системы кровообращения: эпидемиология, клиническое значение, современные подходы к диагностике. *Кардиология в Беларуси*. 2023;15(4):511-24 [Antyukh KYu, Grigorenko EA, Sheptulina AF, et al. Osteosarcopenic obesity in patients with diseases of the circulatory system: epidemiology, clinical significance, modern approaches to diagnosis. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(4):511-24 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2023.15.4.007
48. Васина А.Ю., Дидур М.Д., Иыги А.А., и др. Мышечная ткань как эндокринный регулятор и проблема гиподинамии. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014;11(2):5-15 [Vasina AYu, Didur MD, Iygi AA, et al. Muscle tissue as an endocrine regulator and the problem of physical inactivity. *Bulletin of St. Petersburg University*. 2014;11(2):5-15 (in Russian)].
49. Barbalho SM, Flato UAP, Tofano RJ, et al. Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10). DOI:10.3390/ijms21103607
50. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*. 2022;11(1). DOI:10.3390/cells11010160
51. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges – a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):289-93. DOI:10.1159/000356740
52. Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, et al. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. *Springerplus*. 2016;5:619. DOI:10.1186/s40064-016-2197-2
53. Aryana IG, Hapsari AA, Kuswardhan RA. Myokine Regulation as Marker of Sarcopenia in Elderly. *Mol Cell Biomed Sci*. 2018;2(2):38-47. DOI:10.21705/mcbs.v2i2.32
54. Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окорок П.Л., и др. Миокины и адипомиокины: медиаторы воспаления или уникальные молекулы таргетной терапии ожирения? *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(4):36-45 [Vasyukova OV, Kasyanova YuV, Okorokov PL, et al. Myokines and adipomyokines: inflammatory mediators or unique molecules for targeted therapy of obesity? *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):36-45 (in Russian)]. DOI:10.14341/prob112779
55. Владимиров Н.М., Доровских И.Г. Миокины, их роль в мышечном сокращении. *Научный медицинский вестник Югры*. 2021;1(27):4-11 [Vladimirov NM, Dorovskikh IG. Myokines, their role in muscle contraction. *Scientific Medical Bulletin of Ugra*. 2021;1(27):4-11 (in Russian)]. DOI:10.25017/2306-1367-2021-27-1-4-11
56. Милованова К.Г., Капилевич Л.В., Захарова А.Н., и др. Физическая активность как основной фактор продукции миокинов. Инновационные преобразования в сфере физической культуры, спорта и туризма: сборник материалов XXII Всероссийской научно-практической конференции. Ростов н/Д: РГЭУ (РИНХ), 2019 [Milovanova KG, Kapilevich LV, Zakharova AN, et al. Fizicheskaia aktivnost' kak osnovnoi faktor produktcii miokinov. Innovatsionnye preobrazovaniia v sfere fizicheskoii kul'tury, sporta i turizma: sbornik materialov XXII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Rostov-on-Don: RGEU (RINKh), 2019 (in Russian)].
57. Радугин Ф.М., Тимкина Н.В., Каронова Т.Л. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):332-9 [Radugin FM, Timkina NV, Karonova TL. Metabolic properties of irisin in health and in diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):332-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12899

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU