

Состояние аппендикулярной мышечной массы у женщин с ревматоидным артритом: фокус на иммунологические маркеры

О.В. Добровольская, Н.В. Демин, А.Ю. Феклистов, М.Е. Диатроптов,
Е.Ю. Самаркина, Н.В. Торопцова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва,
Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Ольга
Добровольская
olgavdobr@mail.ru
Contacts: Olga
Dobrovolskaya
olgavdobr@mail.ru

Поступила 18.04.2024
Принята 17.09.2024

Цель исследования — определить связь между аппендикулярной мышечной массой (АММ) и иммунологическими маркерами сыворотки крови у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. У 200 женщин с РА (медиана возраста — 60,0 [52,5; 65,5] лет) проводилось определение АММ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для выявления наличия саркопенического фенотипа (СПФ); также выполнено определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду. У 87 пациенток исследовали уровни сывороточного миостатина, фоллистатина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), фактора некроза опухоли SF12 (superfamily member 12).

Результаты. Пациентки, имевшие и не имевшие СПФ, различались по уровню СРБ (медиана — 8,6 [1,3; 22,2] и 5,6 [1,2; 17,4] мг/л соответственно; $p=0,041$) и лептина (медиана — 3,8 [2,4; 5,7] и 5,4 [3,8; 6,9] нг/мл соответственно; $p=0,030$). АММ коррелировала с уровнем СРБ, фоллистатина и лептина. В линейном многофакторном регрессионном анализе выявлена взаимосвязь между мышечной массой и фоллистатином ($\beta=-0,35$; $p=0,007$), ИФР-1 ($\beta=-0,38$; $p=0,002$), лептином ($\beta=0,36$; $p=0,004$) и ФРФ23 ($\beta=0,33$; $p=0,008$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что у больных РА состояние мышечной массы связано с уровнем фоллистатина, ИФР-1, лептина и ФРФ23.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, саркопения, цитокины, адипокины, миокины, фоллистатин, лептин, фактор роста фибробластов 23

Для цитирования: Добровольская ОВ, Демин НВ, Феклистов АЮ, М.Е. Диатроптов МЕ, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Состояние аппендикулярной мышечной массы у женщин с ревматоидным артритом: фокус на иммунологические маркеры. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):529–534.

APPENDICULAR LEAN MASS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: FOCUS ON IMMUNOLOGICAL MARKERS

Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Alexey Yu. Feklistov, Mikhail E. Diatroptov,
Elena Yu. Samarkina, Natalia V. Toroptsova

Aim — to evaluate the association among appendicular lean mass and immunological markers of blood serum in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 200 women with RA (median age — 60.0 [52.5; 65.5] years) were enrolled in the study. Using dual-energy X-ray absorptiometry appendicular lean mass (ALM) was measured to determine the sarcopenic phenotype of body composition. The assessment of C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor, and antibodies to cyclic citrullinated peptide was also performed. The levels of serum myostatin, follistatin, interleukin 6 (IL-6), IL-6 receptors, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), adiponectin, leptin, fibroblast growth factor 23 (FGF23), tumor necrosis factor SF12 (superfamily member 12) were studied in 87 patients.

Results. According to the presence of the sarcopenic phenotype the patients differed in the levels of CRP (8.6 [1.3; 22.2] and 5.6 [1.2; 17.4] mg/l, respectively; $p=0.041$) and leptin (3.8 [2.4; 5.7] and 5.4 [3.8; 6.9] ng/ml, respectively; $p=0.030$). ALM correlated with the levels of CRP, follistatin and leptin. Linear multivariate regression analysis revealed the association between ALM index and follistatin ($\beta=-0.35$; $p=0.007$), IGF1 ($\beta=-0.38$; $p=0.002$), leptin ($\beta=0.36$; $p=0.004$) and FGF23 ($\beta=0.33$; $p=0.008$).

Conclusion. The study showed that there is an association between the lean mass and the level of follistatin, IGF-1, leptin and FGF23 in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, sarcopenia, cytokines, adipokines, myokines, follistatin, leptin, fibroblast growth factor 23

For citation: Dobrovolskaya OV, Demin NV, Feklistov AYU, Diatroptov ME, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Appendicular lean mass in women with rheumatoid arthritis: Focus on immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):529–534 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-529-534

Саркопения (СП) — состояние, характеризующееся сниженной мышечной силой и уменьшением мышечной массы, которое первоначально рассматривалось как возраст-зависимое заболевание [1]. Затем появилась точка зрения о возможности развития СП в более молодом возрасте на фоне различ-

ных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалительным процессом, в том числе у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Углубление знаний о различных звеньях патогенеза РА привело исследователей к изучению связи СП с различными биомаркерами. Понятие «биомаркер» определяет-

ся как характеристика, которая измеряется объективными методами и оценивается как индикатор нормальных или патологических биологических процессов либо ответа на терапевтическое вмешательство [2]. Биомаркеры часто служат для мониторинга неблагоприятных реакций на лекарственные препараты, а в случае доказанной связи с неблагоприятными последствиями или осложнениями заболевания они используются для различных прогностических моделей.

Биомаркеры, связанные с СП, условно можно разделить на две группы: маркеры, оценивающие скелетно-мышечный статус, являющиеся высокоспецифичными для мышечной ткани, и маркеры, связанные с метаболическими и эндокринными нарушениями, включая хроническое воспаление низкого уровня [3].

В настоящее время внимание исследователей привлекает действие различных цитокинов, продуцируемых остеобластами, хондроцитами и адипоцитами. Эти клетки происходят от общих мезенхимальных стволовых клеток-предшественниц, и с этим связывают общность регуляторных факторов, перекрестно влияющих на костную, мышечную и хрящевую ткань [4].

Важность изучения биологических эффектов различных цитокинов иллюстрируют данные, демонстрирующие их статистически значимую связь не только с хроническим воспалением, но и с более высоким уровнем общей смертности [5]. В то же время результаты исследований взаимосвязи гуморальных биомаркеров с различными клетками и тканями, образующими органы опорно-двигательного аппарата, достаточно противоречивы, а данные оригинальных исследований отечественных ученых весьма немногочисленны.

Настоящее исследование было предпринято с целью определения связи между аппендикулярной мышечной массой (АММ) и иммунологическими маркерами сыроворотки крови у женщин с ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование включены 200 женщин в возрасте 40–75 лет с диагнозом РА, подтвержденным на основании критериев Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Все пациентки подписали информированное согласие. Критериями невключения являлись асептические некрозы, наличие эндопротезов и металлоконструкций, искажающих результаты определения композиционного состава тела, сопутствующие заболевания с известным потенциальным отрицательным миотропным влиянием (сахарный диабет, нейрогенно обусловленные миопатии). Работа проведена в рамках фундаментальной научной темы, получившей одобрение локального этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Инструментальная оценка мышечной массы проводилась при сканировании по программе «Все тело» с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual X-ray absorptiometry; аппарат Lunar Prodigy GE, США). Оценивали АММ – суммарную мышечную массу верхних и нижних конечностей, на основании которой рассчитывали аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) по формуле: $АМИ = \frac{АММ}{\text{рост}}$ (кг/м²).

Пациентки были отнесены к саркопеническому фенотипу (СПФ) при АММ < 15 кг и/или АМИ < 5,5 кг/м².

Содержание С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялось у 200 пациентов с РА методами, используемыми в рутинной клинической практике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Исследование концентрации цитокинов проведено у 87 пациенток. Уровень сывороточных цитокинов (миостатина, фоллистатина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов Immunodiagnostik AG (Германия), R&D Systems (США), Invitrogen (Австрия) и Bender MedSystems (Австрия) соответственно. Для определения концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), фактора некроза опухоли SF12 (ФНО-SF12) использовались коммерческие наборы Cloud-Clone Corp. (США).

Обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Большинство количественных данных не соответствовали нормальному распределению в соответствии с критерием Шапиро – Уилка, поэтому результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). С использованием метода межквартильных расстояний были выделены экстремальные значения изучаемых параметров и исключены из дальнейшего анализа. Сравнительный и корреляционный анализы проводили с использованием U-теста Манна – Уитни и метода Спирмена (r – коэффициент корреляции) соответственно. Для выявления ассоциаций между исследуемыми параметрами использовали линейный регрессионный анализ. Показателем статистической значимости различий являлось значение $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Пациенты, которым проводилось исследование цитокинов, были сопоставимы со всей когортой по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), продолжительности постменопаузы, потреблению кальция, а также длительности и активности РА, длительности приема и средней дозе глюкокортикоидов (ГК) (табл. 1).

СПФ выявлен у 28,0% женщин с РА. Больные, имеющие и не имеющие СПФ, не различались по возрасту, длительности постменопаузы, продолжительности РА и приема ГК, их средней дозе в предыдущем году ($p > 0,05$). Пациентки с СПФ отличались меньшим ИМТ, чем женщины без СПФ (медиана – 23,0 [20,6; 25,2] и 27,4 [24,6; 31,4] кг/м² соответственно; $p < 0,001$).

У пациенток с СПФ уровень СРБ и лептина статистически значимо отличался от такового у больных без СПФ. Другие биомаркеры у пациенток, имеющих и не имеющих СПФ, существенно не различались (табл. 2).

Установлены обратные корреляционные связи значений АММ с уровнем СРБ, фоллистатина и адипонектина, прямая корреляция отмечена с содержанием лептина ($p < 0,05$). Аналогичные по направленности корреляции АМИ выявлены только с уровнем фоллистатина и лептина (табл. 3).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных женщин с ревматоидным артритом

Показатели	N=200	N=87	p
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [52,5; 65,5]	58,0 [52,0; 64,0]	>0,05
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,0 [23,4; 29,4]	25,1 [22,8; 27,8]	>0,05
Количество женщин в постменопаузе, n (%)	173 (86,5)	73 (83,9)	>0,05
Длительность постменопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,5 [6,0; 17,0]	10,5 [5,5; 17,5]	>0,05
Потребление кальция с пищей (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	611,5 [454,0; 842,0]	608,0 [474,5; 876,5]	>0,05
Длительность РА (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,0; 13,0]	9,0 [4,0; 16,0]	>0,05
РФ+, n (%)	165 (82,5)	69 (79,3)	>0,05
АЦЦП+, n (%)	157 (78,5)	71 (81,6)	>0,05
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,18 [4,43; 5,89]	5,20 [4,58; 5,94]	>0,05
Рентгенологическая стадия, n (%)			
1	7 (3,5)	5 (5,7)	>0,05
2	113 (56,5)	46 (52,9)	
3	80 (40,0)	36 (41,4)	
ФК, n (%)			
1	10 (5,0)	4 (4,6)	>0,05
2	161 (80,5)	68 (78,2)	
3	29 (14,5)	15 (17,2)	
Прием ГК, n (%)	108 (54,0)	44 (50,6)	>0,05
Длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [1,5; 9,0]	6,0 [2,3; 11,0]	>0,05
Доза ГК за предыдущий год (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,5; 8,75]	5,0 [1,25; 10,0]	>0,05
Базисные противовоспалительные препараты, n (%)	132 (66,0)	56 (64,4)	>0,05
ГИБП, n (%)	55 (27,5)	21 (24,1)	
СПФ, n (%)	56 (28,0)	30 (34,5)	>0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; ФК – функциональный класс; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СПФ – саркопенический фенотип

Таблица 2. Иммунологические маркеры ревматоидного артрита и цитокины при наличии и отсутствии саркопенического фенотипа, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	СПФ+	СПФ–	p
	n=56	n=144	
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,6 [1,3; 22,2]	5,6 [1,2; 17,4]	0,041
РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,2 [15,6; 256,0]	67,3 [17,1; 191,0]	0,553
АЦЦП (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	132,1 [6,8; 221,9]	90,9 [14,3; 268,8]	0,580
	n=30	n=57	
ИЛ-6 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,6 [0,1; 6,3]	4,9 [0,1; 29,4]	0,134
Рецепторы к ИЛ-6 (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	400,0 [200,0; 500,0]	300,0 [225,0; 475,0]	0,513
Миостатин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,0 [9,0; 56,0]	51,0 [15,0; 87,0]	0,167
Фоллистатин (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	833,2 [627,9; 948,3]	656,3 [498,8; 986,9]	0,137
ИФР-1 (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	180,0 [20,0; 290,0]	40,0 [20,0; 110,0]	0,120
Адипонектин (мкг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,0; 7,1]	5,0 [3,8; 6,3]	0,134
Лептин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [2,4; 5,7]	5,4 [3,8; 6,9]	0,030
ФРФ23 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,01 [0,01; 0,06]	0,02 [0,001; 0,28]	0,647
ФНО-SF12 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	73,0 [66,0; 119,0]	71,8 [47,5; 145,0]	0,441

Примечание: СПФ – саркопенический фенотип; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ФНО – фактор некроза опухоли

Таблица 3. Корреляционный анализ иммунологических маркеров и цитокинов с показателями состояния мышечной ткани, r (p)

Показатели	АММ	АМИ
СРБ	-0,20 (0,047)	-0,11 (0,142)
РФ	0,02 (0,808)	0,01 (0,940)
АЦЦП	0,01 (0,892)	0,03 (0,716)
ИЛ-6	0,08 (0,518)	0,04 (0,747)
Рецепторы к ИЛ-6	0,01 (0,977)	0,05 (0,692)
Миостатин	0,03 (0,793)	0,10 (0,431)
Фоллистатин	-0,34 (0,001)	-0,38 (0,001)
ИФР-1	-0,16 (0,161)	-0,19 (0,093)
Адипонектин	-0,21 (0,055)	-0,12 (0,273)
Лептин	0,30 (0,007)	0,34 (0,002)
ФРФ23	0,12 (0,270)	0,16 (0,150)
ФНО-SF12	-0,10 (0,381)	-0,01 (0,965)

Примечание: АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ФНО – фактор некроза опухоли

В однофакторном регрессионном анализе была выявлена корреляция показателей состояния мышечной массы (АММ и АМИ) с уровнем ИЛ-6, фоллистатина, ИФР-1, адипонектина, лептина и ФРФ23 ($p < 0,05$); статистическая значимость установленных связей не менялась при включении в качестве кофакторов возраста, продолжительности постменопаузы и длительности РА. В многофакторный анализ включен АМИ в качестве зависимого параметра мышечной массы, при этом подтверждена негативная взаимосвязь АМИ с уровнем фоллистатина и ИФР-1, а также позитивная – с содержанием лептина (табл. 4).

Таблица 4. Связь цитокинов с мышечной массой (многофакторный линейный регрессионный анализ)

Зависимая переменная	Независимые переменные	Стандартизированный коэффициент β	p
АМИ	ИЛ-6	0,21	0,076
	Фоллистатин	-0,35	0,007
	ИФР-1	-0,38	0,002
	Адипонектин	0,16	0,169
	Лептин	0,36	0,004
	ФРФ23	0,33	0,008

Результаты множественной регрессии: $R=0,62$; $R^2=0,38$; $R^2_{\text{корр.}}=0,31$; $F=5,46$; $p < 0,001$, стандартная ошибка оценки 0,820.

Примечание: АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23

Анализ остатков свидетельствовал о хорошем качестве результатов регрессии (показатель Дарбина – Уотсона составил 2,058).

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются вопросы о возможности использования маркеров воспаления и цитокинов в прогностических алгоритмах, в том числе для прогноза СП при различных заболеваниях. Для созда-

ния таких моделей необходимы обширные массивы данных, полученные в однородных выборках. Наиболее часто при изучении уровня цитокинов проводится дифференцировка по полу и возрасту. Представленное нами исследование выполнено в группе женщин с РА в возрасте от 40 до 75 лет.

При исследовании рутинных маркеров воспаления и собственно РА (СРБ, РФ, АЦЦП) у больных, имеющих и не имеющих СПФ, в обследованной нами группе различия выявлены только по концентрации СРБ, которая была статистически значимо выше у пациенток с низкой мышечной массой, что подтвердилось в корреляционном анализе, где установлена обратная связь уровня СРБ с АММ. В работах других авторов также отмечено более высокое содержание СРБ у больных РА с СП, а частота позитивности по РФ и АЦЦП не отличалась от таковой у больных РА с нормальной мышечной массой [6, 7]. В то же время R. Dietzel и соавт. [8] не обнаружили различий по уровню СРБ у пациентов с РА, имеющих и не имеющих СП. Однако в этом исследовании пациенты с СП составили всего 4% от общей выборки, в которую вошло почти 300 человек. Связь снижения мышечной массы с воспалением, оцениваемым по уровню СРБ, отмечена и при других нозологиях. Например, у женщин, перенесших рак молочной железы, АМИ снижался по мере повышения концентрации СРБ [9]. В некоторых работах выявлена также связь первичной СП с более высоким уровнем СРБ [10–12].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что миостатин, являясь членом семейства трансформирующего фактора роста β , действует как негативный регулятор массы скелетных мышц, а фоллистатин, представляющий собой миостатин-связывающий белок, может ингибировать активность миостатина и способствовать росту мышц [13]. В нашей работе мы получили несколько неожиданные результаты: у пациенток с СПФ уровень сывороточного миостатина был меньше, а фоллистатина – больше, чем у женщин без СПФ, хотя различия не достигали статистической значимости. В то же время уровень фоллистатина продемонстрировал обратную корреляцию с параметрами мышечной массы ($p < 0,05$), а также независимую негативную корреляцию с АМИ в регрессионной модели ($p < 0,05$).

В работе H.R. Bergen 3rd и соавт. [14] показано, что пациенты старше 65 лет с СП имели статистически значимо более низкий уровень миостатина, чем лица того же возраста, но без СП. В то же время уровень миостатина не различался между людьми до 40 лет и пожилыми лицами с СП. В исследовании, проведенном во Франции, целью которого было определение взаимосвязи между ожирением, миокинами и костным обменом, установлена однонаправленная корреляция содержания миостатина и фоллистатина с мышечной массой у женщин [15]. В консенсусе экспертной группы, посвященном биомаркерам, которые должны оцениваться при клинических исследованиях лекарственных препаратов для улучшения состояния мышечной ткани, неоднократно подчеркивалось, что результаты изучения различных биомаркеров, связанных с СП, весьма противоречивы. Например, отмечено, что уровень сывороточного миостатина нарастает при увеличении мышечной массы, однако это положение подкреплено только исследованиями у пациентов с хронической болезнью почек [3]. Основанные на методе ИФА подходы к оценке концентрации циркулирующего миостатина дают весьма нестабильные результаты, что связано со сложностями

его определения в клинических образцах, в том числе не всегда полностью учитывалась гомология между мио-статинном и другими членами семейства трансформирующего фактора роста β [16, 17].

Одним из наиболее интересных цитокинов с точки зрения терапевтического применения является ИФР-1. Интерес к этому биомаркеру объясняется тем, что он существует в виде лекарственных форм и проходит изучение по применению при СП. Но наряду с подтверждением его роли в увеличении мышечной массы [18] имеются данные об отсутствии связи между ИФР-1 и СП у пожилых женщин, в отличие от мужчин [19]. Кроме того, показано увеличение концентрации ИФР-1 на фоне физических нагрузок [20], недостаток которых у пациентов с РА может объяснять недостаточный уровень ИФР-1 в сыворотке крови.

В сравнительном анализе изучавшихся адипокинов между группами пациенток с СПФ и с нормальной мышечной массой статистически значимые различия выявлены по содержанию лептина, которое было меньше у женщин с СПФ; установлена также его прямая корреляция с АММ и АМИ и независимая взаимосвязь с АМИ в регрессионном анализе ($p < 0,05$). В свою очередь уровень адипонектина у пациенток с СПФ был больше, чем у женщин без СПФ, но различия не достигали статистической значимости. В корреляционном анализе установлена обратная связь между адипонектином и АММ, однако в регрессионной модели независимое влияние адипонектина на мышечную массу не было выявлено. Результаты исследований связи сывороточных адипокинов и мышечной массы неоднозначны. Например, японские авторы изучали эту связь с помощью компьютерной томографии. Оказалось, что в обследованной когорте лиц со средним возрастом 69 лет уровень лептина статистически значимо обратно коррелировал с площадью поперечного сечения мышц середины бедра, а адипонектин никак не был связан с этим параметром [21]. R.G. Memelink и соавт. [22] оценивали связь показателей СТ с лептином, адипонектином и некоторыми ИЛ в динамике на фоне приема протеинового напитка. Авторы не выявили связи изменений мышечной массы ни с одним из биомаркеров. L.A.C. Teixeira и соавт. [23] показали, что у пожилых женщин с СП был статистически значимо более высокий уровень адипонектина по сравнению с лицами без СП, а содержание лептина в этой выборке при наличии и отсутствии СП не различалось. В работе J.F. Baker и соавт. [24] у пациентов с РА с низкой мышечной массой были независимо связаны более высокие уровни как адипонектина, так и лептина. В консенсусе по биомаркерам говорится о повышении уровня как адипонектина, так и лептина при СП. Однако подчеркивалось, что данные относительно обратной связи адипонектина с АММ противоречивы, а лептин

в очень большой степени связан с ожирением и его выраженностью, что также не позволяет делать однозначных выводов [3].

ФРФ23 относится к факторам костного происхождения (остеокинам), выделяемым остеобластами и остеоцитами. В регрессионной модели, полученной нами, ФРФ23 продемонстрировал независимую прямую ассоциацию с АМИ. В исследовании *in vivo* была обнаружена ранняя активация ФРФ23 в скелетных мышцах на мышинной модели бокового амиотрофического склероза SOD1 G93A, однако увеличение уровня циркулирующего ФРФ23 наблюдалось только на поздних стадиях заболевания [25]. В то же время была обнаружена прямая связь содержания сывороточного ФРФ23 с мышечной массой у пациентов, находящихся на гемодиализе [26]. K.G. Avin и соавт. [27] в эксперименте *in vitro* показали, что ФРФ23 не влияет на пролиферацию или дифференцировку миобластов, а также на мышечную функцию *in vivo*. В целом можно сделать выводы о необходимости исследований по определению влияния тканевого и сывороточного ФРФ23 на мышцы при различных заболеваниях.

Заключение

Таким образом, проведенное изучение ряда цитокинов и рутинных иммунологических маркеров показало, что величина мышечной массы независимо от возраста, продолжительности постменопаузы и длительности РА была связана с уровнем фоллистатина, ИФР-1, ФРФ23 и лептина. Полученные результаты требуют продолжения исследования для подтверждения установленных взаимосвязей.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)», регистрационный номер 1021051403074-2.

Прозрачность исследования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231-1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
3. Ladang A, Beaudart C, Reginster JY, Al-Daghri N, Bruyère O, Burlet N, et al. Biochemical markers of musculoskeletal health and aging to be assessed in clinical trials of drugs aiming

at the treatment of sarcopenia: Consensus paper from an Expert Group Meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcif Tissue Int.* 2023;112:197-217. doi: 10.1007/s00223-022-01054-z

4. Ko DS, Kim YH, Goh TS, Lee JS. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *World J Clin Cases*. 2020;8(11):2102-2110. doi: 10.12998/wjcc.v8.i11.2102
5. Baker JF, England BR, George MD, Wysham K, Johnson T, Kunkel G, et al. Elevations in adipocytokines and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):4924-4934. doi: 10.1093/rheumatology/keac191
6. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hasouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):1015-1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x
7. Müller R, Kull M, Pölluste K, Valner A, Lember M, Kallikorm R. Factors associated with low lean mass in early rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):730. doi: 10.3390/medicina55110730
8. Dietzel R, Wiegmann S, Borucki D, Detzer C, Zeiner KN, Schaumburg D, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWG-SOP2 and the FNIH definition. *RMD Open*. 2022;8(2):e002600. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002600
9. Navarro-Ibarra MJ, Saucedo-Tamayo MDS, Alemán-Mateo H, Parra-Sánchez H, Othón-Ontiveros P, Hernández J, et al. Association between interleukin 6 and C-reactive protein serum levels and body composition compartments and components in breast cancer survivors. *Biol Res Nurs*. 2024;26(2):231-239. doi: 10.1177/10998004231207022
10. Wu X, Li X, Xu M, Zhang Z, He L, Li Y. Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247617. doi: 10.1371/journal.pone.0247617
11. Morawin B, Tylutka A, Bielewicz F, Zembron-Lacny A. Diagnostics of inflammaging in relation to sarcopenia. *Front Public Health*. 2023;11:1162385. doi: 10.3389/fpubh.2023.1162385
12. Сафонова ЮА. Серологические маркеры саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше. *Клиницист*. 2023;17(4):19-26. [Safonova YuA. Serological markers of sarcopenia in ages 65 and over. *The Clinician*. 2023;17(4):19-26 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2023-17-4-K687
13. Lee SJ, Lee YS, Zimmers TA, Soleimani A, Matzuk MM, Tsuchida K, et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol*. 2010;24(10):1998-2008. doi: 10.1210/me.2010-0127
14. Bergen HR 3rd, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: Insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle*. 2015;5:21. doi: 10.1186/s13395-015-0047-5
15. Maimoun L, Mura T, Attalin V, Dupuy AM, Cristol JP, Avignon A, et al. Modification of muscle-related hormones in women with obesity: Potential impact on bone metabolism. *J Clin Med*. 2020;9(4):1150. doi: 10.3390/jcm9041150
16. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: Opportunities and challenges – A mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):289-293. doi: 10.1159/000356740
17. Nakashima M, Toyono T, Akamine A, Joyner A. Expression of growth/differentiation factor 11, a new member of the BMP/TGFbeta superfamily during mouse embryogenesis. *Mech Dev*. 1999;80(2):185-189. doi: 10.1016/s0925-4773(98)00205-6
18. Baker JF, Von Feldt JM, Mostoufi-Moab S, Kim W, Taratuta E, Leonard MB. Insulin-like growth factor 1 and adiponectin and associations with muscle deficits, disease characteristics, and treatments in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2038-2045. doi: 10.3899/jrheum.150280
19. Jiang JJ, Chen SM, Chen J, Wu L, Ye JT, Zhang Q. Serum IGF-1 levels are associated with sarcopenia in elderly men but not in elderly women. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(10):2465-2471. doi: 10.1007/s40520-022-02180-2
20. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of different types of exercise on body composition, muscle strength, and IGF-1 in the elderly with sarcopenic obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):827-832. doi: 10.1111/jgs.14722
21. Tabara Y, Okada Y, Ochi M, Ohyagi Y, Igase M. Associations between adiponectin and leptin levels and skeletal muscle mass and myosteatosis in older adults: The Shimanami Health Promoting Program Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2023;(23):444-449. doi: 10.1111/ggi.14582
22. Memelink RG, Njemini R, de Bos Kuil MJ, Wopereis S, de Vogel-van den Bosch J, Schoufour JD, et al. The effect of a combined lifestyle intervention with and without protein drink on inflammation in older adults with obesity and type 2 diabetes. *Exp Gerontol*. 2024;(190):112410. doi: 10.1016/j.exger.2024.112410
23. Teixeira LAC, Dos Santos JM, Parentoni AN, Lima LP, Duarte TC, Brant FP, et al. Adiponectin is a contributing factor of low appendicular lean mass in older community-dwelling women: A cross-sectional study. *J Clin Med*. 2022;11(23):7175. doi: 10.3390/jcm11237175
24. Baker JF, Katz P, Weber DR, Gould P, George MD, Long J, et al. Adipocytokines and associations with abnormal body composition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):616-624. doi: 10.1002/acr.24790
25. Si Y, Kazamel M, Benatar M, Wu J, Kwon Y, Kwan T, et al. FGF23, a novel muscle biomarker detected in the early stages of ALS. *Sci Rep*. 2021;11(1):12062. doi: 10.1038/s41598-021-91496-6
26. Fukasawa H, Ishigaki S, Kinoshita-Katahashi N, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H, et al. Plasma levels of fibroblast growth factor-23 are associated with muscle mass in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(12):784-790. doi: 10.1111/nep.12333
27. Avin KG, Vallejo JA, Chen NX, Wang K, Touchberry CD, Brotto M, et al. Fibroblast growth factor 23 does not directly influence skeletal muscle cell proliferation and differentiation or *ex vivo* muscle contractility. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;315(4):E594-E604. doi: 10.1152/ajpendo.00343.2017

Добровольская О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Демин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Феклистов А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

Диатропов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Самаркина Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>