

Содержание миокинов в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией: одномоментное исследование «случай—контроль»

Обоснование. Миокины продуцируются и высвобождаются миоцитами в ответ на сокращения мышц. Эндогенный гиперкортицизм и акромегалия вызывают значимые изменения в мышечной ткани, приводящие к ее атрофии или гипертрофии. Вместе с тем нет данных, влияют ли эти эндокринные нарушения на секреторную функцию мышц. **Цель исследования:** оценить сывороточное содержание миокинов (интерлейкин 6, IL6, миостатин, иризин) у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией. **Методы.** Для проведения исследования заморожены при температуре ниже 20°C образцы сывороток крови, взятой утром натощак у лиц с подтвержденной активностью болезни Иценко—Кушинга (БИК) и акромегалии, а также у здоровых добровольцев, подобранных по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Для определения уровня миокинов использованы коммерчески доступные наборы для иммуноферментного анализа. У всех включенных лиц сила сжатия кисти измерялась ручным динамометром. Инсулиноподобный фактор роста-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF1) и свободный кортизол в суточной моче определялись иммунохемилюминесцентным методом, свободный кортизол в слюне — электрохемилюминесцентным методом. Для оценки различий между группами использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. **Результаты.** В исследование включены 88 человек: 30 пациентов с болезнью Иценко—Кушинга (группа 1), 28 — с акромегалией (группа 2) и 30 условно здоровых лиц (группа 3), подобранных по полу, возрасту и ИМТ ($p=0,492$, $0,062$ и $0,174$ между группами, соответственно). Среднее значение свободного кортизола в суточной моче у пациентов с БИК и средний уровень IGF1 у пациентов с акромегалией были значимо выше, нежели в других группах ($p<0,001$). Сила сжатия правой кисти была ниже у пациентов с БИК по сравнению с пациентами, страдающими акромегалией, и здоровыми лицами ($p=0,04$). Однако не было найдено статистически значимых различий в измеренных уровнях миокинов: для иризина — $p=0,15$, для IL6 — $p=0,34$, для миостатина — $p=0,50$. В каждой подгруппе и в целом среди пациентов имелась корреляционная связь между уровнями миостатина и иризина ($p<0,001$), но не с IL6. Не выявлено зависимости между уровнем миокинов и содержанием кортизола в суточной моче и IGF1 в сыворотке крови как в целом, так и в отдельных группах. **Заключение.** Эндогенный гиперкортицизм (болезнь Иценко—Кушинга) и супрафизиологический уровень IGF1 значимо не влияют на сывороточные уровни миостатина, IL6 и иризина у молодых пациентов.

Ключевые слова: миокины, интерлейкин-6, миостатин, иризин, болезнь Иценко—Кушинга, акромегалия.

(Для цитирования: Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Гребенникова Т.А., Никанкина Л.В., Ильин А.В., Дедов И.И. Содержание миокинов в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией: одномоментное исследование «случай—контроль». *Вестник РАМН.* 2016;71(3):240–247. doi: 10.15690/vramn659)

Обоснование

Мышечная ткань, как было показано в ряде исследований [1–3], обладает эндокринной и паракринной активностью, вырабатывая гормоноподобные субстанции — миокины, которые влияют на различные виды обмена веществ. Миокины секретируются скелетными мышцами в ответ на физические упражнения, осуществляют паракринную регуляцию в самих мышцах, оказывают влияние на другие органы и системы, вмешиваясь в обмен веществ по принципу действия гормонов. Ряд исследований позволил установить роль этих мышечных факторов в качестве важной составляющей положительных эффектов физических упражнений: миокины занимают центральное место в понимании перекрестного взаимодействия между мышцами и прочими органами в ходе и после физических упражнений. Например, в исследовании механизма действия относительно недавно обнаруженного миокина CXCL1 было установлено, что его избыточная экспрессия интенсифицирует окисление жирных кислот в мышцах с сопутствующим ослаблением диетобусловленного отложения жира в подкожной клетчатке [4]. Стоит отметить, что была обнаружена связь регулярных физических нагрузок с уменьшением

частоты развития и прогрессирования злокачественных опухолей, в частности рака молочной железы [5, 6]. При инкубации культуры клеток опухоли в сыворотке, взятой сразу после интенсивной физической нагрузки и, как следует из приведенных выше данных, содержащей значительное количество миокинов, наблюдалось угнетение деления раковых клеток вследствие активации апоптоза через каспазный путь. Миокин, оказывавший антипролиферативный эффект, был идентифицирован как онкостатин М [7]. Миокин, подавляющий рост и дифференцировку мышечной ткани, — миостатин, скорее всего, имеет и другие метаболические эффекты. Снижение уровня миостатина в ответ на физическую нагрузку, помимо активации роста мышц, рассматривают как один из механизмов положительных метаболических эффектов регулярных упражнений при ожирении и сахарном диабете [8]. Миостатин рассматривается как перспективная мишень для терапевтического вмешательства у пациентов с саркопенией, в том числе в ранних формах саркопении вследствие эндокринных заболеваний, в частности при гиперкортицизме [9]. Другой миокин — иризин, по мнению ряда исследователей, способен через собственные рецепторы трансформировать свойства белой жировой ткани, придавая ей качества

бурой жировой ткани. Это оказывает не только положительные метаболические эффекты, но и увеличивает длину теломера: таким образом, некоторые специалисты рассматривают иризин как «миокин молодости и жизни» [10]. Кроме того, хорошо известный цитокин интерлейкин 6 (Interleukin 6, IL6), выброс которого во время физических нагрузок ранее связывали с повреждением мышц, на сегодняшний день рассматривается исследователями как секретируемый в ответ на физическую нагрузку миокин. По мнению ученых, быстрый выброс этого цитокина и короткий период его циркуляции во время физической нагрузки оказывают положительный эффект на рост мышц [2]. Также не вызывает сомнений, что в ответ на мышечные сокращения выделяется целый ряд других биологически активных веществ — гормонов и паракринных регуляторов. Вместе с тем функция миокинов изучалась преимущественно у здоровых лиц либо лабораторных животных *in vivo*, поэтому остается неизвестным, изменяется ли уровень этих факторов при различных заболеваниях, сопровождающихся поражением скелетных мышц. При классических заболеваниях эндокринных желез нередко происходят органические изменения опорно-двигательного аппарата. В частности, при болезни Иценко–Кушинга (БИК), других формах эндогенного гиперкортицизма и, соответственно, высоком содержании кортизола в сыворотке крови развивается атрофия мышц, особенно конечностей (так называемая проксимальная миопатия), в результате чего отмечается сильная мышечная слабость — довольно характерный признак заболевания [11, 12]. При акромегалии (опухоль гипофиза с повышенной продукцией соматотропина), напротив, происходит гипертрофия мышечных волокон, которая, однако, не приводит к увеличению силы сокращения мышц [13]. Более того, возможно развитие мышечной слабости, что может быть связано с затруднением кровоснабжения гипертрофированных мышечных волокон и формированием хронической гипоксии. Было

бы логично предположить, что наряду с нарушением основной, сократительной, функции мышц при указанных заболеваниях изменяется и секреторная функция. Исследование взаимосвязей между органическим повреждением мышечной ткани и изменением ее секреторной активности в перспективе поможет проверить гипотезу о возможностях лечения саркопении, разработать новые методы коррекции метаболических нарушений, возникающих при указанных заболеваниях.

Цель исследования: изучение содержания миокинов (IL6, миостатин, иризин) в сыворотке крови при эндогенном гиперкортицизме и акромегалии и выявление потенциальных различий в секреторной активности мышечной ткани по сравнению со здоровыми лицами.

Методы

Дизайн исследования

Исследование проводилось одномоментно по типу случай–контроль; в него были включены пациенты, подобранные по возрасту и полу, с клинически и лабораторно подтвержденными диагнозами болезни Иценко–Кушинга и акромегалии, находившиеся на обследовании в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «ЭНЦ», а также здоровые лица, составившие контрольную группу. Образцы сыворотки крови, взятые у всех обследуемых утром натощак, центрифугировались при температуре -5°C в течение 30 мин (3000 об./мин), затем были заморожены в аликвотах при температуре ниже -20°C . Группа контроля также была подобрана по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Никто из участников исследования не занимался регулярными специфическими физическими упражнениями. Всего было обследовано 88 человек, из них 30 с болезнью Иценко–Кушинга, 28 с акромегалией и 30 условно здоровых лиц.

T.T. Tsoriev, Z.E. Belaya, L.Y. Rozhinskaya, G.A. Melnitchenko, T.A. Grebennikova,
L.V. Nikankina, A.V. Ilyin, I.I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Serum Myokines Levels in Patients with Endogenous Cushing Syndrome and Acromegaly: Cross-Sectional Case–Control Study

Background: Myokines are produced and released by muscle cells in response to muscular contractions. Endogenous Cushing syndrome (CS) and acromegaly cause significant changes in muscle tissue leading to atrophy or hypertrophy. However, there is no data whether these endocrine abnormalities influence myokine secretion. **Aims:** To evaluate serum levels of myostatin, interleukin-6 (IL6) and irisin in patients with CS and acromegaly. **Materials and methods:** Fasting serum samples were taken and stored in aliquot at $\leq -20^{\circ}\text{C}$ from consecutive subjects with clinically evident and biochemically confirmed active CS, acromegaly and healthy volunteers matched by age, sex and body mass index (BMI). Commercially available kits were used to assay serum myokine levels. Grip strength was measured by a dynamometer. Insulin-like growth factor-1 (IGF1) was measured by immunochemiluminescence assay (Liaison), twenty-four hours urine free cortisol (24hUFC) — by immunochemiluminescence assay (Vitros ECI), salivary free cortisol — by electrochemiluminescence assay (Cobas). One-way ANOVA was utilized to assess the difference between groups. **Results:** We enrolled 88 subjects: 30 patients suffered from CS (group 1), 28 — acromegaly (2) and 30 matched healthy controls (3) with no difference among the groups in sex, age and BMI ($p=0.492$, 0.062 and 0.174 respectively). Mean 24hUFC in subjects with CS and mean IGF1 in subjects with acromegaly were significantly higher as compared to other groups ($p<0.001$). Right-hand grip strength was lower in patients with CS as compared to both patients with acromegaly and healthy subjects ($p=0.04$). However, among these young adults we did not find statistically significant differences in measured myokines levels: irisin — $p=0.15$; IL6 — $p=0.34$; myostatin — $p=0.50$. There was a significant correlation between myostatin and irisin in the whole group of people and in every separately analyzed subset of patients ($p<0.001$), but no correlation was found between any measured myokines and 24hUFC or IGF1. **Conclusions:** Hypercortisolism or supraphysiological IGF1 levels do not significantly influence serum levels of myostatin, IL6 and irisin in young adults.

Key words: interleukin-6; myostatin; irisin; Cushing syndrome; acromegaly.

(For citation: Tsoriev T.T., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Melnitchenko G.A., Grebennikova T.A., Nikankina L.V., Ilyin A.V., Dedov I.I. Serum Myokines Levels in Patients with Endogenous Cushing Syndrome and Acromegaly: Cross–Sectional Case–Control Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):240–247. doi: 10.15690/vramn659)

Критерии исключения

Из протокола исследования были исключены пациенты, находящиеся в состоянии ремиссии на фоне проведенного хирургического лечения или получаемой медикаментозной терапии, а также лица, принимающие глюкокортикостероиды (в т.ч. вследствие надпочечниковой недостаточности), находящиеся в терминальных состояниях, с тяжелыми, угрожающими жизни состояниями (такими как острая почечная и печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), острыми инфекциями, обострением хронических заболеваний, тяжелыми психиатрическими заболеваниями, с длительной (>1 нед) общей иммобилизацией, беременные, имеющие другие заболевания, приводящие к саркопении (кроме эндогенного гиперкортицизма и акромегалии), а также длительно принимающие медикаменты, потенциально оказывающие значимое влияние на мышечную функцию и обмен веществ (препараты тестостерона, спортивные анаболики, экзогенный гормон роста).

Условия проведения

Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции, выполненные в рамках данного исследования, были проведены на базе одного учреждения (ЭНЦ, Москва). Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования, не выявлено.

Продолжительность исследования

Набор материала продолжался в течение года. Образцы сывороток исследовались одномоментно после сбора всего биологического материала.

Исходы исследования

Основной исход исследования: определены и изучены сывороточные уровни миокинов — иризина, миостатина, IL6 во всех группах (пациенты и здоровый контроль), а также кистевая динамометрия, проводимая для исключения миопатии как в группах пациентов, так и в группе здорового контроля.

Дополнительные исходы исследования: определены и изучены уровни свободного кортизола в суточной моче и вечерней слюне, инсулиноподобного фактора роста 1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF1) в сыворотке крови, используемые для подтверждения диагноза БИК или акромегалии, а также биохимические показатели кальциево-фосфорного обмена и почечной функции (кальций общий и ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин) для исключения метаболических нарушений, способных повлиять на сократительную способность мышц.

Методы регистрации исходов

Для определения активности заболеваний у пациентов и исключения гиперкортицизма и акромегалии в группе контроля были исследованы уровни свободного кортизола в суточной моче (пациенты с БИК), свободного кортизола в вечерней слюне и IGF1. Свободный кортизол в суточной моче измеряли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Vitros Eci (США, Великобритания) (референсные значения 60–413 нмоль/сут). Для определения уровня свободного кортизола в слюне использован электрохемилюминесцентный модуль Cobas e601 (Roche, Швейцария) (0,5–9,4 нмоль/л). IGF1 был определен иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Liaison (Италия, Германия) (60–280 нг/мл).

Биохимический анализ крови проводился стандартными наборами на анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) (кальций общий и ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин).

Для определения уровня миокинов в сыворотке крови были использованы коммерчески доступные наборы для иммуноферментного анализа Myostatin ELISA kit Immunodiagnostik AG, IL6 (eBioscience BMS 213HS) и Irisin E_ENG.001.B ELISA kit.

Сила сжатия кисти измерялась ручным динамометром (динамометр медицинский электронный ручной ДМЭР-120 с пределами измерения 2–120 даН и ценой деления 0,5 даН). Исследование проводилось двукратно с интервалом 5 с последовательно на правой и левой руке путем максимально сильного сжатия корпуса динамометра, отведенной на 90° и разогнутой в локтевом и лучезапястном суставах (норма для мужчин — >35 даН, для женщин — >25 даН). В последующем вычислялось среднее арифметическое значение для каждой руки в отдельности, которое и было использовано в расчетах.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, согласно протоколу № 12 заседания Комитета от 28.10.2015 г., постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «ЭНЦ».

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Ввиду отсутствия пилотных исследований мощность выборки оценена эмпирически с учетом редкости данных заболеваний.

Методы статистического анализа данных

Анализ данных производился в пакете статистических программ IBM SPSS Statistics Base (SPSS, США). Описательная статистика: количественные значения признаков представлены как средние и 95% доверительный интервал (Confidence Interval, CI). Качественные параметры представлены в процентах. Для оценки различий по количественным параметрам в трех независимых выборках был использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и в последующем апостериорный (post hoc) анализ при выявлении различий между группами с поправкой Бонферрони. Для сравнения качественных пропорций использовался точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился параметрическим методом — применялась корреляция Пирсона (r). Статистически достоверным считался $p < 0,05$. Все p рассчитывались как двусторонние.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Процесс формирования групп пациентов и контроля кратко изложен на рис. 1.

В исследование были включены 88 человек, из них 51 женщина и 37 мужчин без различий по полу между группами ($p=0,492$). Средний возраст обследованных составил 38 лет (95% CI 35–41), существенно не различаясь во всех группах ($p=0,062$), ИМТ — 27 кг/м² (95% CI 26–28) ($p=0,174$). Средняя продолжительность заболевания с мо-

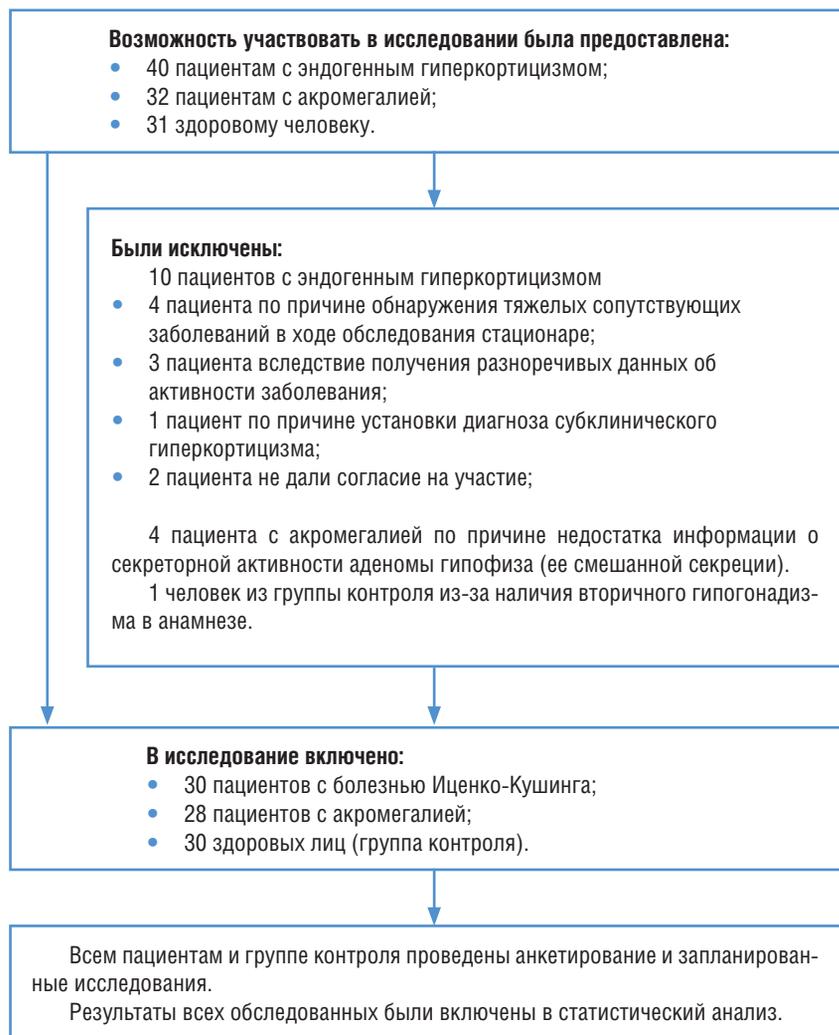


Рис. 1. Схема включения в исследование пациентов и группы контроля. Приведено описание алгоритма исключения пациентов и лиц контроля из протокола проведения исследования для соответствия критериям, указанным в разделе «Методы»

мента установки диагноза у пациентов с БИК составила 2,0 года (95% CI 0,6342–3,3658), у пациентов с акромегалией — 2,4 года (95% CI 0,8940–3,8203), т.е. была сопоставима в обеих группах.

Предварительно у пациентов с БИК и акромегалией были исследованы уровни свободного кортизола в суточной моче и IGF1 в сыворотке крови соответственно, для подтверждения активности заболевания: среднее значение свободного кортизола в суточной моче у пациентов с БИК составило 2887 нмоль/сут (95% CI 1285–4489); данные по IGF1 представлены в табл. 1. Эти показатели значимо выше, нежели в группе контроля ($p < 0,001$), что подтверждает активность заболевания в обеих группах. Для исключения смешанной секреции аденомы во всех группах были исследованы уровни IGF1 и свободного кортизола в слюне поздно вечером (в 23:00). Эти показатели были в пределах референсных значений для пациентов с БИК и акромегалией соответственно.

Общая характеристика включенных участников приведена в табл. 1.

Основные результаты исследования

В ходе проведенного анкетирования 19 пациентов с БИК (63,3% от их общего числа) отметили признаки мышечной слабости, преимущественно в конечностях. В структуре обследованных с проявлениями саркопении доля пациентов с БИК составила также 63,3% (рис. 2), что

подтвердило хорошо известный факт развития стероидной миопатии в условиях гиперкортицизма. В то же время 30% обследованных с указанными проявлениями мышечной слабости составили пациенты с акромегалией, что также значительно превысило количество здоровых лиц, указавших на наличие упомянутых признаков (6,7%). Среди обследуемых с самопроизвольными падениями вследствие мышечной слабости почти половину (48,57%) составили пациенты с болезнью Иценко–Кушинга. Преобладание пациентов с БИК среди обследованных с мышечной слабостью было подтверждено измерением силы сжатия при помощи кистевого динамометра: статистически достоверные результаты были получены при определении силы правой руки (как правило, рабочей), которая была ниже у пациентов с БИК по сравнению как с пациентами, страдающими акромегалией, так и со здоровыми лицами.

Несмотря на статистически значимые различия по жалобам на мышечную слабость, функциональным возможностям мышц, отраженным в силе сжатия динамометра, а также количеству самопроизвольных падений за последний год, секреторная функция мышечной ткани у пациентов с БИК, акромегалией и лиц группы контроля статистически значимо не отличалась (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа не выявлено зависимости сывороточной концентрации миокинов от уровня свободного кортизола в суточной моче

Таблица 1. Общая характеристика включенных пациентов*

Параметры	Эндегенный гиперкортицизм, М (95% CI)	Акромегалия, М (95% CI)	Контроль, М (95% CI)	p (ANOVA)
Количество больных	30	28	30	
Возраст, лет	38,43 (31,43–45,43)	41,72 (35,84–47,60)	37,33 (31,93–42,74)	0,062
Пол М / Ж, %	33,33/66,67	46,43/53,57	46,67/53,33	0,492
Индекс массы тела, кг/м ²	27,83 (24,79–30,86)	28,99 (26,57–31,40)	29,70 (25,92–33,47)	0,174
Кальций общий, ммоль/л	2,41 (2,37–2,46)	2,40 (2,35–2,44)	2,38 (2,34–2,41)	0,421
Фосфор, ммоль/л	1,19 (1,12–1,25)	1,41 (1,35–1,46)	1,18 (1,12–1,25)	<0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	67,14 (56,32–77,96)	79,17 (67,32–91,02)	54,43 (48,37–60,49)	0,002
Креатинин, мкмоль/л	78,64 (72,81–84,47)	63,94 (60,79–67,09)	72,45 (68,14–76,75)	<0,001
IGF1, нг/мл	210 (162–259)	803 (688–917)	176 (150–202)	<0,001
Число лиц с жалобами на мышечную слабость	19	9	2	<0,001
Количество пациентов с зафиксированными за последний год падениями	17	12	6	0,014
Число пациентов с низкотравматическими переломами в анамнезе	19	11	2	<0,001
Число пациентов с гипогонадизмом, выявленным в ходе обследования**	11	8	0	0,04
Число пациентов с сахарным диабетом	9	7	1	0,09
Динамометрия справа, даН	31,31 (27,58–35,04)	41,88 (34,55–49,20)	40,07 (32,02–48,12)	0,042
Динамометрия слева, даН	30,45 (26,96–33,94)	39,69 (32,83–46,56)	38,13 (31,52–44,75)	0,09

Примечание. * — данные представлены в виде средних (М) и 95% доверительного интервала; ** — имеется в виду вторичный гипогонадизм, развившийся на фоне заболевания, женщины в постменопаузе в указанную статистику не включались.

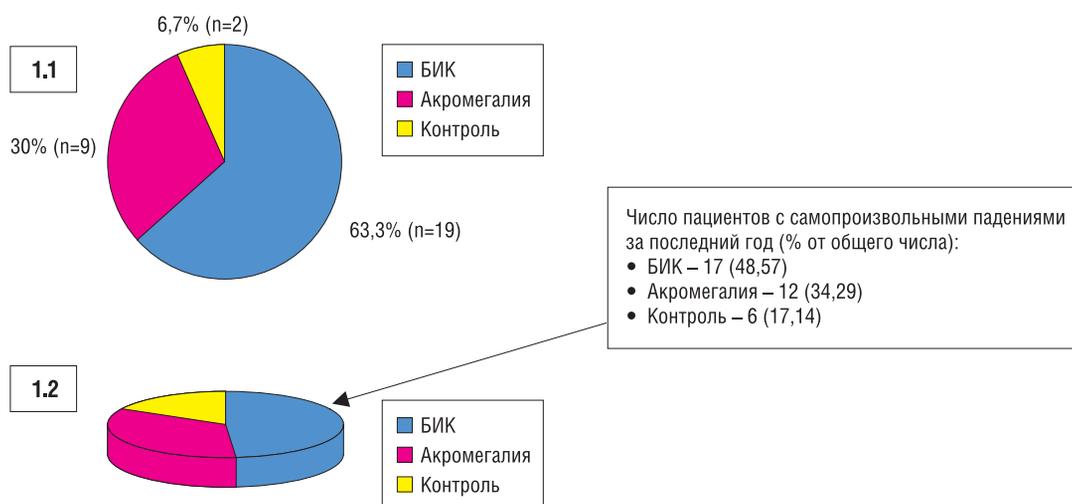


Рис. 2. Структура пациентов с клиническими признаками мышечной слабости. На диаграмме 1.1 представлено распределение обследованных с выявленной в ходе анкетирования мышечной слабостью (как проксимальной, так и дистальной). Распределение обследуемых с самопроизвольными падениями вследствие мышечной слабости представлено на диаграмме 1.2

Таблица 2. Содержание миокинов в сыворотке крови пациентов с болезнью Иценко–Кушинга, акромегалией и здоровой группы контроля*

Параметры	Эндогенный гиперкортицизм, М (95% CI)	Акромегалия, М (95% CI)	Контроль, М (95% CI)	p (ANOVA)
Иризин, мкг/мл	3,02 (2,54–3,50)	2,88 (2,07–3,69)	3,79 (2,55–5,03)	0,146
Миостатин, нг/мл	22,60 (18,62–26,58)	21,25 (18,11–24,38)	24,04 (17,66–30,42)	0,501
Интерлейкин 6, пг/мл	1,87 (0,48–3,26)	0,76 (0,49–1,03)	1,56 (0,20–3,31)	0,343

Примечание. * — данные представлены в виде средних (М) и 95% доверительного интервала.

или IGF1 в сыворотке крови. Вместе с тем сохранялась сильная корреляционная зависимость между уровнями миостатина и иризина среди больных с акромегалией — $r=0,726$ ($p<0,0001$); у пациентов с БИК — $r=0,457$ ($p=0,011$), в группе контроля — $r=0,731$ ($p<0,001$), а также среди всех лиц, включенных в исследование, — $r=0,665$ ($p<0,0001$) (рис. 3).

Дополнительные результаты исследования

Уровень общего кальция, который важен для нормальной сократительной функции мышц, был сопоставим во всех группах, однако средний уровень фосфора у пациентов с акромегалией существенно превышал таковой у пациентов с БИК и лиц контроля.

Умеренное повышение фосфора по сравнению с контролем, выявленное в нашем исследовании, было ранее описано у пациентов с акромегалией [14]. Показатели креатинина демонстрировали существенную разницу между пациентами с БИК и акромегалией, в контрольной группе — результат промежуточный. Тем не менее снижения скорости клубочковой фильтрации <60 мл/1,73 м² в мин не наблюдалось ни у одного из обследованных лиц, т.е. мы вправе говорить о сохранной почечной функции и отсутствии существенного влияния почечного клиренса на уровень биологически активных веществ, в т.ч. миокинов.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе исследования не отмечено ни в одной из трех групп.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В настоящем исследовании проведен анализ функциональных возможностей мышц и сывороточных уровней отдельных миокинов, т.е. эндокринной функции мышц у пациентов с БИК и акромегалией, которые имеют яркую клиническую картину изменений опорно-двигательного аппарата. Хотя клиническое влияние этих нейроэндокринных заболеваний на состояние опорно-двигательного аппарата достаточно очевидно, различий по сывороточному содержанию исследованных миокинов между пациентами с эндогенной гиперпродукцией кортизола и соматотропного гормона и здоровыми лицами контрольной группы не выявлено.

Обсуждение основного результата исследования

Исследованные нами миокины были выбраны ввиду известных значительных изменений, в том числе в объеме мышечной и жировой ткани (миостатин, иризин), описанных у больных с БИК и акромегалией, а также изменений иммунологического статуса и, следовательно, воспалительных реакций у пациентов с БИК, что могло бы найти отражение в изменении уровня цитокина ИЛ6. Относительно последнего имеются также сведения о способности некоторых клеток гипофиза к экспрессии мРНК ИЛ6 и его секреции [15]. Синтез миостатина, как было показано Shyu и соавт. [16] и Gaussin и соавт. [17], стимулируется IGF1, что приводит к реализации механизма отрицательной обратной связи и ингибированию IGF1.

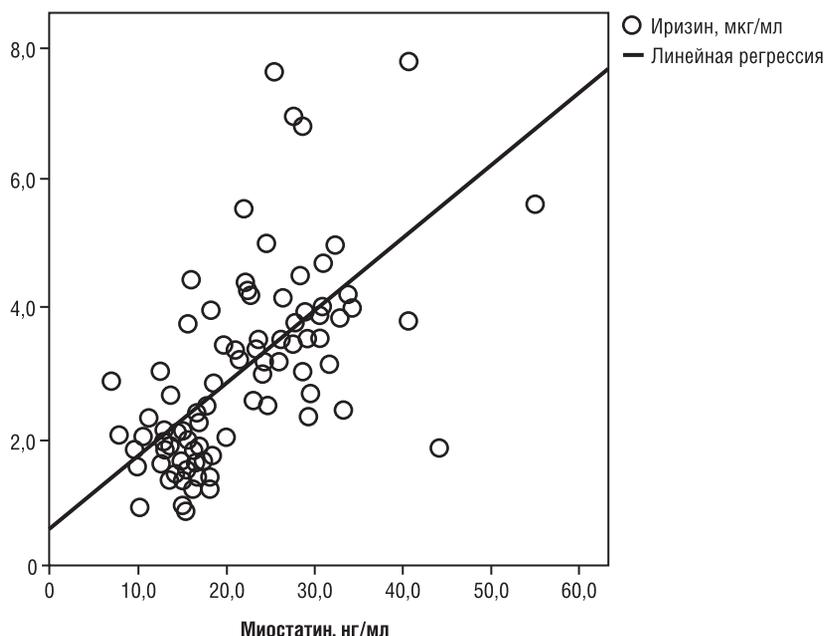


Рис. 3. Корреляционная зависимость уровня миостатина и иризина в общей выборке участников исследования (n=88). Выявлена статистически значимая корреляционная зависимость иризина и миостатина в целом в исследуемой когорте и по группам пациентов/контроля

Следует отметить, что это первое исследование, посвященное содержанию миокинов при БИК и акромегалии. Те исследования, которые имели место ранее, в основном проводились в лабораторных условиях *in vitro* или *in vivo* на лабораторных животных. В клинической практике метаболические эффекты миокинов (иризин) изучались у лиц с ожирением [18, 19] и/или сахарным диабетом [20]: в результате были выявлены некоторые положительные взаимосвязи между уровнем миокинов и массой тела.

Учитывая наличие клинических признаков мышечной атрофии (а следовательно, снижение потенциальной секреторной активности) почти у 2/3 пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и менее чем у 1/3 пациентов с акромегалией, наиболее вероятным результатом исследования могло бы стать обнаружение повышенного уровня миостатина и сниженных — иризина и ИЛ6 у лиц с БИК и акромегалией. Соотношение обследованных с интересующими нас эндокринными патологиями (63,3 и 30% для БИК и акромегалии соответственно) и лиц из группы контроля (6,7%) в структуре пациентов с признаками мышечной слабости (см. рис. 2) достаточно убедительно демонстрирует влияние заболевания на развитие последней. Об этом же свидетельствуют и данные кистевой динамометрии, и статистика самопроизвольных падений за последний год. Однако вопреки предполагавшимся исходам исследования статистически значимых различий в уровне миокинов у пациентов и здоровых лиц не обнаружено ни по одному из оцениваемых показателей. Значения ИЛ6, иризина и миостатина никак не соотносились со степенью выраженности метаболических нарушений (в частности, при ожирении и патологии углеводного обмена). Продукция ИЛ6 в аденогипофизе, судя по полученным данным, не зависит от наличия гормонально-активных аденом (в нашем случае — кортикотропин- и соматотропинпродуцирующих). Что касается миостатина, стимуляция его синтеза в мышечных волокнах под действием IGF1 не достигает статистически значимых величин даже у пациентов с активной стадией акромегалии. Корреляционный анализ лишь подтвердил полученные результаты, не показав зависимости сывороточной концентрации миокинов от степени активности заболевания (определенной по уровню свободного кортизола в суточной моче или сывороточного IGF1 для БИК и акромегалии соответственно). Более того, была обнаружена положительная корреляционная зависимость между миостатином и иризином во всех группах участников исследования (см. рис. 3), что представляется довольно парадоксальным исходом. По всей видимости, повышенное содержание кортизола или соматотропного гормона вследствие гормонально-активных новообразований гипофиза у людей в условиях сходных физических нагрузок,

ограниченных повседневной активностью, не приводит к изменению секреции миостатина, ИЛ6 или иризина, даже несмотря на выявленные нарушения углеводного обмена у пациентов с нейроэндокринной патологией, в то время как у больных сахарным диабетом 2-го типа уровни миокинов изменяются [21], а корреляционная зависимость миостатина и иризина приобретает отрицательный характер [22].

На наш взгляд, требуется дальнейшее исследование секреции миокинов в условиях эндогенного гиперкортицизма и гиперпродукции соматотропного гормона на большей выборке пациентов с целью подтверждения описанных нами результатов.

Ограничения исследования

Коллектив авторов допускает, что определенное влияние на полученные результаты оказал объем произведенной выборки; с другой стороны, значения *p* достаточно велики, чтобы связывать отсутствие различий между группами исключительно с объемом выборки.

Заключение

Таким образом, несмотря на выраженные клинические изменения со стороны общего функционального состояния мышц при эндогенном гиперкортицизме вследствие болезни Иценко–Кушинга и при повышенном содержании IGF1 и соматотропного гормона у пациентов с акромегалией, секреторная функция мышц не изменяется и, по всей видимости, зависит, в первую очередь, от уровня физической активности. Метаболические нарушения, развивающиеся у пациентов с БИК и акромегалией, связаны с изменением концентрации гормонов и, судя по полученным результатам, не опосредуются через изменения секреторной активности мышц.

Источник финансирования

Финансирование работы проводилось за счет средств гранта Президента РФ для молодых ученых МД-3332.2015.7.

Конфликт интересов

Коллектив авторов подтверждает отсутствие конфликта интересов по данному исследованию в ходе его проведения и на момент подачи рукописи данной статьи в редакцию, о котором следовало сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379–1406. doi: 10.1152/physrev.90100.2007.
2. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):457–465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
3. Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(1):11–14. doi: 10.11138/ccmbm/2013.10.1.011.
4. Pedersen L, Hojman P. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte.* 2012;1(3):164–167. doi: 10.4161/adip.20344.
5. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr.* 2002;132(11 Suppl):3456–3464.
6. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(2):379–386. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0771.
7. Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, et al. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(3):E504–510. doi: 10.1152/ajpendo.00520.2010.

8. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(10):1828–1835. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182178bb4.
9. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(1):58–74. doi: 10.1038/nrd4467.
10. Rana KS, Arif M, Hill EJ, et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr).* 2014;36(2):995–1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
11. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // *Ожирение и метаболизм.* — 2013. — №1. — С. 26–31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obesity and metabolism.* 2013;(1):26-31. (In Russ).] doi: 10.14341/2071-8713-5068.
12. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме // *Остеопороз и остеопатии.* — 2012. — №3. — С. 18–24. [Dragunova NV, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Musculoskeletal system in the endogenous hypercortisolism. *Osteoporosis and osteopathy.* 2012;(3):18–24. (In Russ).]
13. Потешкин Ю.Е., Пронин В.С., Мельниченко Г.А., и др. Влияние избытка гормона роста и ИФР-1 на костно-суставную систему при акромегалии // *Актуальная эндокринология.* — 2015. — №10. — С. 1–30. [Poteshkin YE, Pronin VS, Melnichenko GA, et al. Growth hormone and IGF-1 effects on articular and skeletal system in acromegaly. *Aktual'naya endokrinologiya.* 2015;(10):1–30. (In Russ).] doi: 10.18508/endo3539.
14. Halse J, Haugen HN. Calcium and phosphate metabolism in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1980;94(4):459–467.
15. Borg SA, Kerry KE, Baxter L, et al. Expression of interleukin-6 and its effects on growth of HP75 human pituitary tumor cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4938–4944. doi: 10.1210/jc.2002-022044.
16. Shyu KG, Ko WH, Yang WS, et al. Insulin-like growth factor-1 mediates stretch-induced upregulation of myostatin expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):405–414. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.06.028.
17. Gaussin V, Depre C. Myostatin, the cardiac chalone of insulin-like growth factor-1. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):347–349. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.09.007.
18. Demirpençe M, Yılmaz H, Colak A, et al. The effect of sleeve gastrectomy on serum irisin levels in patients with morbid obesity. *Endokrynol Pol.* 2016. doi: 10.5603/EP.a2016.0029.
19. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, et al. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2014;63(2):207–217. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.013.
20. Li L, Rampersad S, Wang X, et al. Serum irisin concentrations were increased after transient continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:44–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.01.030.
21. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — Т. 51. — №2. — С. 28–37. [Belaya ZE, Smirnova OM, Dedov II. Rol' fizicheskikh nagruzok v norme i pri sakharnom diabete. *Probl Endokrinol (Mosc).* 2005;51(2):8–37. (In Russ).]
22. Garcia-Fontana B, Reyes-Garcia R, Morales-Santana S, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine.* 2016;52(1):54–62. doi: 10.1007/s12020-015-0758-8.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Цориев Тимур Тамерланович, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (916) 631-92-60, **e-mail:** timur.tsoriev@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)668-20-79, **e-mail:** jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)668-20-79, **e-mail:** rozhinskaya@rambler.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495)500-00-96, **e-mail:** teofrast2000@mail.ru

Гребенникова Татьяна Алексеевна, клинический ординатор второго года обучения Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7(985)483-16-94, **e-mail:** grebennikova@hotmail.com

Ильин Александр Викторович, заведующий клинико-диагностической лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)126-76-00, **e-mail:** alexilin2005@yandex.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)126-76-00, **e-mail:** larisarikan@rambler.ru

Дедов Иван Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7(499)124-43-00, **e-mail:** dedov@endocrincentr.ru