

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО СТАТУСА

Филимонов М.И.<sup>1,2</sup>, Палькова Г.Б.<sup>2,3</sup>, Крохмалева Е.В.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва, e-mail: elena-korshun-spb@mail.ru;

<sup>2</sup>АНО НИЦ «Геронтология», Москва;

<sup>3</sup>ФПК МР РУДН, Москва;

<sup>4</sup>MD.consultant, Москва

---

В данной статье описаны проблемы формирования ранней стадии саркопении – динапении, что важно для поиска в будущем адекватных методов профилактики и лечения этой стадии. В настоящее время доказано, что саркопения является важной составляющей патологического старения и старческой астении преждевременного старения. Вместе с тем крайне мало работ посвящено проблемам формирования ранней стадии саркопении – динапении, что важно для поиска в будущем адекватных методов профилактики и лечения этой стадии. Нами были изучены возможные биологические маркеры формирования гериатрического статуса, данные представлены в данной статье. Так, показано, что дефицит метаболитов витамина D не был обнаружен у исследуемых лиц, что позволяет сделать вывод о том, что этот маркер не является предиктором развития динапении. Также в ходе исследования выявлено, что у женщин и у мужчин пожилого возраста с динапенией повышение уровня ТТГ не может служить предиктором развития данного состояния. Нами было описано, что у женщин и у мужчин пожилого возраста с динапенией повышение уровня паратиреоидного гормона может служить предиктором развития динапении как при ожирении, так и без него и достигать максимальных значений 71,6+2,9 пг/мл.

---

Ключевые слова: биологические маркеры, гериатрический статус, витамин D, паратиреоидный гормон, тиреотропный гормон.

## BIOLOGICAL MARKERS OF THE FORMATION OF THE GERIATRIC STATUS

Filimonov M.I.<sup>1,2</sup>, Palkova G.B.<sup>2,3</sup>, Krokhmaleva E.V.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>FGBOU DPO Institute for advanced studies of FMBA of Russia, Moscow, e-mail: elena-korshun-spb@mail.ru;

<sup>2</sup>ANO center "Gerontology", Moscow;

<sup>3</sup>People's friendship University, Moscow;

<sup>4</sup>MD.consultant, Moscow;

---

This article describes the problems of formation of the early stage of sarcopenia-dynapenia, which is important for finding adequate methods of prevention and treatment of this stage in the future. At present, sarcopenia is proved to be an important component of pathological aging and senile asthenia of premature aging. At the same time, very little work is devoted to the problems of formation of the early stage of sarcopenia, which is important for finding adequate methods of prevention and treatment of this stage in the future. We studied the possible biological markers of geriatric status formation, the data are presented in this article. So, it is shown that deficiency of metabolites of vitamin D has not been found in the studied individuals, which leads to the conclusion that this marker is not a predictor of the development of dynapenia. Also, the study revealed that in women and in elderly men with dynapenia, an increase in the level of TTG can not serve as a predictor of the development of this condition. We have described that the women and older men with dinopedia increasing the level of parathyroid hormone may serve as a predictor of the development of dinamani, as in obesity, and without it and achieve the maximum values of 71,6+2,9 PG/ml.

---

Keywords: a biological marker, geriatric status, vitamin D, parathyroid hormone, thyroid-stimulating hormone.

### Актуальность темы

В настоящее время доказано, что саркопения является важной составляющей патологического старения и старческой астении преждевременного старения [1; 2]. Вместе с тем крайне мало работ посвящено проблемам формирования ранней стадии саркопении – динапении, что важно для поиска в будущем адекватных методов профилактики и лечения

этой стадии [3; 4].

С другой стороны, как показывает обзор литературы по проблеме профилактики старения, некоторые витамины могут замедлить процесс старения и развития саркопении, одна из важнейших ролей в этом отводится витамину D [5]. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что активная форма витамина D – гормон кальцитриол – имеет соответствующие рецепторы во всех типах клеток. И, именно как стероидный гормон, в соединении с ретиноевой кислотой контролирует их функциональное состояние. При этом одни геномные процессы (пролиферация, образование провоспалительных цитокинов и др.) блокируются, а другие (образование антимикробных пептидов, гормона остеокальцина, адипонектина, мужского полового гормона и др.), наоборот, стимулируются. В исследованиях достоверно показано, что кальцитриол стимулирует иммунную систему, тормозит развитие аутоиммунных процессов [6; 7]. Всё это актуализирует проблему изучения фосфорно-кальциевого обмена и обмена витамина D у людей с метаболическим синдромом.

Одной из популярных теорий старения, описанных в литературе, является теория свободных радикалов, согласно которой повреждения свободными радикалами на клеточном уровне – причина развития процесса старения. Есть упоминания о том, что кальцитриол, стимулируя образование и действие инсулина, активно участвует в контроле гликемии, не допуская развития инсулинорезистентности, тормозит гликирование белков и окисление глюкозы, таким образом подавляет накопление свободных радикалов и их эффекты [4; 5; 7].

Однако в литературе крайне мало сведений о том, в каких взаимоотношениях между собой находится обмен витамина D, половых гормонов, гормонов щитовидной железы, соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста на стадии динапении, что актуализирует тему исследования.

**Цель исследования:** изучить гормональные предикторы динапении у людей пожилого возраста.

**Материал и методы.** В исследование было включено 477 человек пожилого возраста от 65 до 74 лет, которые были разделены на следующие группы:

1. Пациенты пожилого возраста женского пола (n=239, средний возраст  $69,2 \pm 2,8$  года): 1.1. нет динапении и нет ожирения (n=78, средний возраст пациентов составил  $68,9 \pm 2,7$  года); 1.2. есть динапения и нет ожирения (n=81, средний возраст пациентов составил  $69,1 \pm 2,8$  года); 1.3. есть динапения и есть ожирение (n=80, средний возраст пациентов составил  $69,3 \pm 2,8$  года).

2. Пациенты пожилого возраста мужского пола (n=238, средний возраст  $69,1 \pm 2,8$

года): 2.1. нет динапении и нет ожирения (n=79, средний возраст пациентов составил 69,9±2,8 года); 2.2. есть динапения и нет ожирения (n=80, средний возраст пациентов составил 70,0±2,8 года); 2.3. есть динапения и есть ожирение (n=79, средний возраст пациентов составил 69,8±2,8 года).

Диагностика динапении осуществлялась лечащими врачами на базах АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и АНО НИМЦ «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» на протяжении 6 лет с 2011 по 2017 год. Для определения динапении проводили биоимпедансометрическое исследование на оборудовании «ABC-02 Медасс» (Россия), измерение мышечной силы с помощью динамометра ДМЭР-120-0,5-Д («Твэс», Россия) с использованием рекомендаций Европейского общества по изучению остеопороза и саркопении (2009).

Для определения степени ожирения применяли расчет индекса массы тела. При индексе массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> выставлялся диагноз «ожирение» (Всемирная организация здравоохранения, WHO: Global Database on Body Mass Index, 2014). У каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование включало в себя определение уровня витамина D по его метаболитам. Для этого нами было выбрано весеннее время года, так как именно в этот период отмечается наибольший дефицит витамина D из-за отсутствия необходимого количества солнечных ванн в зимний период. Для оценки уровня витамина D нами были выбраны следующие метаболиты: 25(OH)D и 1,25(OH)2D.

Дефицитным уровнем 25(OH)D считался показатель ниже 30 нг/мл, что продиктовано нижней границей референсных значений (30-80 нг/мл), установленных лабораторией, в которой выполнялось исследование, и основано на рекомендуемых значениях для данного биохимического метода исследования и используемых реактивов.

Дефицитным уровнем 1,25(OH)2D считался показатель ниже 60 пмоль/л, что продиктовано нижней границей референсных значений (60-108 пмоль/л), установленных лабораторией, в которой выполнялось исследование, и основано на рекомендуемых значениях для данного биохимического метода исследования и используемых реактивов.

Определение уровня метаболита витамина D 25(OH)D проводилось иммунохемилюминесцентным анализом с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 303+ Awareness Technology (США). Использовался набор для иммунохемилюминесцентного анализа, основанного на принципе конкурентного связывания 25-ОН витамин D (набор реактивов – KAP1971, D1Asource), который предназначен для количественного *in vitro* определения 25-ОН витамина D в сыворотке и плазме крови человека.

Для определения содержания 1,25(OH)<sub>2</sub>D использовался набор реактивов для иммунохемилюминесцентного анализа BI-20702 (Biomedica) в образцах плазмы или сыворотки крови человека. Методика определения аналогична исследованию уровня 25-ОН витамин D.

Изучение уровней гормонов щитовидной железы нами было проведено по уровню ТТГ и паратгормону.

У каждого исследуемого был произведен забор венозной крови в утреннее время натощак пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в центрифужные пробирки, затем проводилось исследование уровня гормонов.

Определение ТТГ проводили с помощью иммунохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) на иммуноферментном планшетном анализаторе MR-96A Mindray (Китай), используя реактивы Monobind, 412-9001. По данным лаборатории, возрастным рамкам, параметрам проводимого метода и характеристикам реактивов для исследуемых людей нормой считался уровень этого гормона 0,3-4,2 мкМЕ/мл.

Методом исследования паратиреоидного гормона был твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ, так называемый сэндвич-метод, на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus для ИФА (Biochrom, Великобритания, ФСЗ 2008/02711 от 21.11.2016), использовали реактивы Bio-Rad Laboratories 365. Для проведения этого метода специфические антитела к паратиреоидному гормону нами были зафиксированы в лунках микропанелей, в которые вносят исследуемый антиген, и выдерживали при 37 °С на протяжении 60-120 минут. Затем микропанели промывали буферным раствором, вносили в лунки меченные ферментом к предполагаемому антигену антитела и выдерживали при 37 °С 60-120 минут, затем повторно промывали, добавляли раствор субстрата и выдерживали 5-30 мин. STOP-реакцию проводили добавлением раствора серной кислоты и учитывали визуально по разности в окраске опытных и контрольных образцов или при помощи спектрофотометрии. Положительные образцы имели окраску от желтой до оранжево-коричневой. По данным лаборатории, возрастным рамкам, параметрам проводимого метода и характеристикам реактивов нормальными значениями считались 15-65 пг/мл.

В работе использовали оборудование, реактивы и расходные материалы, допущенные к применению на территории РФ.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows Version 11.0 (StatSoft Inc., США). При соответствии нормальному закону распределения признака проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием t-

критерия Стьюдента с оценкой достоверности различий ( $p < 0,05$ ) по значениям  $M \pm m$ .

## Результаты и обсуждение

### Определение уровня витамина D по его метаболитам у людей пожилого возраста

Данные метаболитов витамина D у исследуемых лиц представлены в таблице 1 и 2.

Так, уровень витамина D по его метаболиту 25(OH)D у женщин и мужчин пожилого возраста представлен в таблице 1.

У исследуемых женщин уровень 25(OH)D без динапении и ожирения составил  $45,1 \pm 3,8$  нг/мл, у женщин с динапенией без ожирения –  $40,3 \pm 3,2$  нг/мл ( $p < 0,05$ , разность показателей статистически значима по сравнению с предыдущей группой), у женщин с динапенией и ожирением –  $34,6 \pm 2,1$  нг/мл ( $p < 0,05$ , разность показателей достоверна по сравнению с предыдущей группой и по сравнению с людьми без динапении и без ожирения).

Таблица 1

Биохимические показатели витамина D по его метаболиту 25(OH)D в сыворотке крови у женщин и мужчин (нг/мл)

Показатель	Группы		
	Женщины		
	1.1 (n=78)	1.2 (n=81)	1.3 (n=80)
25(OH)D, нг/мл, весной	$45,1 \pm 3,8$	$40,3 \pm 3,2^*$	$34,6 \pm 2,1^*, \#$
	Мужчины		
	2.1 (n=79)	2.2 (n=80)	2.3 (n=79)
	25(OH)D, нг/мл, весной	$48,2 \pm 4,1$	$41,4 \pm 3,6^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущей группой;

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с женщинами;

#  $p < 0,05$  по сравнению с людьми без динапении и без ожирения.

У исследуемых мужчин уровень 25(OH)D без динапении и ожирения составил  $48,2 \pm 4,1$  нг/мл; у мужчин с динапенией без ожирения –  $41,4 \pm 3,6$  нг/мл ( $p < 0,05$ , разность показателей статистически значима по сравнению с предыдущей группой), у мужчин с динапенией и ожирением –  $39,9 \pm 2,3$  нг/мл ( $p > 0,05$ , разность показателей не значима по сравнению с предыдущей группой;  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна по сравнению с людьми без динапении и без ожирения;  $p < 0,05$ , разность показателей статистически значима по сравнению с женщинами).

Однако следует отметить, что дефицит витамина D по его метаболиту 25(OH)D не был обнаружен у исследуемых лиц, что позволяет сделать вывод, что уровень метаболита 25(OH)D не является предиктором развития динапении. Возможно, достоверное снижение уровня метаболита 25(OH)D может выступать в качестве предиктора развития динапении с

ожирением, особенно у женщин.

Уровень витамина D по его метаболиту 1,25(OH)<sub>2</sub>D у женщин и мужчин пожилого возраста представлен в таблице 2.

Так, у исследуемых женщин уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D без динапении и ожирения составил 76,2±3,6 пмоль/л, у женщин с динапенией без ожирения – 69,1±3,4 пмоль/л (p<0,05, разность показателей статистически значима по сравнению с предыдущей группой), у женщин с динапенией и ожирением – 62,6±3,1 пмоль/л (p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с предыдущей группой и по сравнению с людьми без динапении и без ожирения).

У исследуемых мужчин уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D без динапении и ожирения составил 81,3±4,1 пмоль/л, у мужчин с динапенией без ожирения – 74,5±3,8 пмоль/л (p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с предыдущей группой), у женщин с динапенией и ожирением – 69,1±3,1 пмоль/л (p<0,05, разность показателей статистически значима по сравнению с предыдущей группой; p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с людьми без динапении и без ожирения; p<0,05, разность показателей статистически значима по сравнению с женщинами).

Таблица 2

Биохимические показатели витамина D по его метаболиту 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови у женщин и мужчин (пмоль/л)

Показатель	Группы		
	Женщины		
	1.1 (n=78)	1.2 (n=81)	1.3 (n=80)
1,25(OH) <sub>2</sub> D, пмоль/л, весной	76,2±3,6	69,1±3,4*	62,6±3,1*,#
	Мужчины		
	2.1 (n=79)	2.2 (n=80)	2.3 (n=79)
	1,25(OH) <sub>2</sub> D, пмоль/л, весной	81,3±4,1**	74,5±3,8**,**

\* p<0,05 по сравнению с предыдущей группой;

\*\* p<0,05 по сравнению с женщинами;

#p<0,05 по сравнению с людьми без динапении и без ожирения.

Следует отметить, что дефицит витамина D по его метаболиту 1,25(OH)<sub>2</sub>D также не был обнаружен у исследуемых лиц, что позволяет сделать вывод, что уровень метаболита 1,25(OH)<sub>2</sub>D не является предиктором развития динапении. Кроме того, напрашивается вывод, согласно которому значимое снижение уровня метаболита 1,25(OH)<sub>2</sub>D может выступать в качестве предиктора развития динапении с ожирением, особенно у женщин.

Таким образом, нами были получены данные, что дефицит витамина D не является предиктором развития динапении.

## Изучение уровней гормонов щитовидной железы по уровню ТТГ и паратгормону у людей пожилого возраста

Уровень тиреотропного гормона у женщин и мужчин пожилого возраста представлен в таблице 3.

Таблица 3

Биохимические показатели тиреотропного гормона в сыворотке крови у людей пожилого возраста (МкМЕ/мл)

Показатель	Группы		
	Женщины		
	1.1 (n=78)	1.2 (n=81)	1.3 (n=80)
Тиреотропный гормон, МкМЕ/мл	2,5±0,8	2,9±0,9	4,4±1,1*,#
	Мужчины		
	2.1 (n=79)	2.2 (n=80)	2.3 (n=79)
	Тиреотропный гормон, МкМЕ/мл	2,9±0,9	3,2±1,1

\* p<0,05 по сравнению с предыдущей группой;

#p<0,05 по сравнению с людьми без динапении и без ожирения.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, у исследуемых женщин уровень ТТГ без динапении и ожирения составил 2,5+0,8 МкМЕ/мл, что соответствует норме; у женщин с динапенией без ожирения – 2,9+0,9 МкМЕ/мл, что также относится к норме (p>0,05, разность показателей не значима по сравнению с предыдущей группой), у женщин с динапенией и ожирением – 4,4+1,1 МкМЕ/мл, что превышает норму (p<0,05, разность показателей статистически значима по сравнению с предыдущей группой; p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с людьми без динапении и без ожирения).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин с динапенией уровень ТТГ не может служить предиктором развития динапении, однако может служить биологическим маркером развития ожирения при динапении.

Уровень ТТГ у мужчин без динапении и ожирения составил 2,9+0,9 МкМЕ/мл, что соответствует норме; у мужчин с динапенией без ожирения – 3,2+1,1 МкМЕ/мл, что также соответствует норме (p>0,05, разность показателей не значима по сравнению с предыдущей группой), у мужчин с динапенией и ожирением – 4,3+1,1 МкМЕ/мл, что значимо превышает норму (p<0,05, разность показателей статистически значима по сравнению с предыдущей группой; p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с людьми без динапении и без ожирения).

Эти данные свидетельствуют о том, что и у мужчин с динапенией уровень ТТГ не

может служить предиктором развития динапении, однако может служить биологическим маркером развития ожирения при динапении.

Уровень паратиреоидного гормона у женщин и мужчин пожилого возраста представлен в таблице 4.

Таблица 4

Биохимические показатели паратиреоидного гормона в сыворотке крови у людей пожилого возраста (пг/мл)

Показатель	Группы		
	Женщины		
	1.1 (n=78)	1.2 (n=81)	1.3 (n=80)
Паратиреоидный гормон, пг/мл	56,1±2,4	69,1±2,8*	71,2±2,9#
	Мужчины		
	2.1 (n=79)	2.2 (n=80)	2.3 (n=79)
	Паратиреоидный гормон, пг/мл	57,2±2,4	75,2±2,8*,**

\* p<0,05 по сравнению с предыдущей группой;

\*\* p<0,05 по сравнению с женщинами;

#p<0,05 по сравнению с людьми без динапении и без ожирения.

Так, у исследуемых женщин уровень ПТГ без динапении и ожирения составил 56,1±2,4 пг/мл, что соответствует норме; у женщин с динапенией без ожирения – 69,1±2,8 пг/мл, что достоверно превышает норму (p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с предыдущей группой), у женщин с динапенией и ожирением – 71,2±2,9 пг/мл, что также значимо превышает норму, однако практически не отличается от показателей у женщин с динапенией, но без ожирения (p>0,05, разность показателей не достоверна по сравнению с предыдущей группой; p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с людьми без динапении и без ожирения).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин с динапенией уровень ПТГ может служить предиктором развития динапении как при ожирении, так и без него.

Уровень ПТГ у мужчин без динапении и ожирения составил 57,2±2,4 пг/мл, что соответствует норме, у мужчин с динапенией без ожирения – 75,2±2,8 пг/мл, что достоверно превышает норму (p<0,05, разность показателей статистически значима по сравнению с предыдущей группой; p<0,05 разность показателей также достоверна по сравнению с женщинами), у мужчин с динапенией и ожирением – 71,6±2,9 пг/мл, что также статистически превышает норму, однако практически не отличается от показателей у женщин с динапенией, но без ожирения; p>0,05, разность показателей не значима по сравнению с предыдущей группой; p<0,05, разность показателей достоверна по сравнению с



людьми без динапении и без ожирения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у мужчин с динапенией повышение уровня ПТГ может служить предиктором развития динапении как при ожирении, так и без него.

### **Выводы**

1. Дефицит витамина D по его метаболиту 25(OH)D не был обнаружен у исследуемых лиц. Эти данные означают, что уровень метаболита 25(OH)D не является предиктором развития динапении как у мужчин, так и у женщин и составляет наименьшее значение  $34,6 \pm 2,1$  нг/мл. Возможно, статистически значимое снижение уровня метаболита 25(OH)D может выступать в качестве предиктора развития динапении с ожирением, особенно у женщин. Такая же закономерность была выявлена при изучении витамина D по его метаболиту 1,25(OH)2D, что составило наименьшее значение  $62,6 \pm 3,1$  ппмоль/л.

2. У женщин и мужчин пожилого возраста с динапенией повышение уровня ТТГ не может служить предиктором развития динапении, однако может служить биологическим маркером развития ожирения при динапении. У женщин и мужчин пожилого возраста с динапенией повышение уровня паратиреоидного гормона может служить предиктором развития динапении как при ожирении, так и без него и достигать максимальных значений  $71,6 \pm 2,9$  пг/мл.

### **Список литературы**

1. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Постникова Л.И. и др. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 285-289.
2. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Саркопения: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 56-65.
3. Gielen E., O'Neill T.W., Pye S.R. et al. Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men // Journal Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2015. – Vol. 6, №3. – P. 242-252.
4. Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике // Клиницист. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 10-14.
5. Visser M., Deeg D.J., Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam // Journal Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 88, № 12. – P. 5766-5772.

6. Paireder M., Asari R., Kristo I. et al. Impact of sarcopenia on outcome in patients with esophageal resection following neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2017. – Vol. 43, № 2. - P. 478-484.
7. Бирюкова И.В., Прощаев К.И., Совенко Г.Н. Цитокинемия и артериальная гипертензия в континууме полиморбидности у женщин пожилого возраста // *Геронтология*. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 34-40.