

# МЕТАБОЛИЗМ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2022-96-102

УДК: 616.74

Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

Саркопения — генерализованное прогрессирующее заболевание скелетных мышц, которое ассоциировано с повышенным риском инвалидности и смертности вследствие падений и переломов. В статье подробно изложены современные сведения о возрастных особенностях метаболизма и ремоделирования мышечной ткани, которые приводят к развитию саркопии и её дальнейшему прогрессированию. Представлены возможности коррекции саркопии: разобран механизм действия экспериментальных лекарственных средств, действующих на мышечную ткань (миостатин, бимагромаб, ландогросумаб), а также доказавших эффективность немедикаментозных способов коррекции саркопии (питание, физические нагрузки), изложены возможные эффекты приёма препаратов витамина D для пациентов с саркопией.

**Ключевые слова:** саркопения; мышечная масса; метаболизм белка; инсулинорезистентность; питание.

**Для цитирования:** Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С. Метаболизм мышечной ткани у лиц пожилого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022; 2(10): 96–102. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2022-96-102

## MUSCLE METABOLISM IN OLDER ADULTS

Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S.

Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

## Abstract

Sarcopenia is a generalized progressive skeletal muscle disease that is associated with an increased risk of disability and death due to falls and fractures. The article details current information about the age-related features of metabolism and muscle tissue remodeling, which lead to the development of sarcopenia and its further progression. The possibilities of correcting sarcopenia are presented: the mechanism of action of experimental drugs acting on muscle tissue (myostatin, bimagrumab, landogrosumab) and non-drug methods of correcting sarcopenia (nutrition, physical activity) that have proven the effectiveness of non-drug methods for correcting sarcopenia (nutrition, physical activity) are analyzed, and the possible effects of taking vitamin D preparations for patients with sarcopenia are described.

**Keywords:** sarcopenia; muscle mass; protein metabolism; insulin resistance; nutrition.

**For citation:** Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S. Muscle metabolism in older adults. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022; 2(10): 96–102. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2022-96-102

## ВВЕДЕНИЕ

Предположительно к 2100 году численность взрослого населения старше 65 лет достигнет 2,37 миллиарда человек [1]. Ожидается значимый прирост среди них и числа лиц с саркопией — распространенным гериатрическим синдромом с характерной возрастной потерей мышечной массы и снижением функционального статуса. Известно, что прогрессирующая саркопения связана с высокой вероятностью падений, переломов и низкого качества жизни. В большинстве случаев наличие саркопии приводит к снижению физической активности, что в свою очередь усугубляет проявления инсулинорезистентности, потерю мышечной

массы и силы, нарушения двигательной функции, приводя к ухудшению течения саркопии, замыкая, таким образом, своеобразный порочный круг [2].

## ПАТОГЕНЕЗ САРКОПИИ

Около 40% массы тела человека представлены скелетными мышцами, которые играют одну из ключевых ролей в регуляции обмена веществ, помогают удерживать туловище в определенном положении и контролировать движение отдельных частей. Различные стрессовые факторы, характерные изменения звеньев метаболизма на фоне гиподинамии приводят к ремоделированию мышечного

волокна. Подобный приспособительный ответ с возрастом представляет собой уже определенную угрозу не только для качества жизни человека, но и для ее продолжительности [3,4]. Более того, меняется возможность независимого функционирования человека, вплоть до развития инвалидности и высокой потребности во внешней помощи. Актуальной клинической проблемой, связанной с изменением скелетных мышц, является саркопения [5,6].

Саркопения — генерализованное прогрессирующее заболевание скелетных мышц, которое ассоциировано с повышенным риском инвалидности и смертности вследствие падений и переломов [7,8]. Физиологические механизмы, поддерживающие функцию такой большой массы скелетных мышц, осуществляются за счет синтеза и распада белков [9]. В последнее время были опубликованы результаты ряда исследований, направленных на изучение и возможные потенциальные методы стимуляции или сохранения мышц [10–12].

Например, хорошо изучена роль различных сигнальных молекул, в частности гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). ИФР-1 активирует каскад внутриклеточных сигнальных реакций, включающих фосфатидилинозитол-3-киназу (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) и Akt-1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase), регулирующие рост мышечного волокна [13]. Внутриклеточный фермент Akt-1 отвечает за запуск гликоген-синтазы-киназы-3β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3β) и мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR). Фосфорилирование GSK-3β посредством Akt-1 [2] запускает ингибирование фактора инициации трансляции eIF2B (guanine nucleotide exchange factor) [24]. Активация mTOR приводит к дальнейшему фосфорилированию рибосомальной протеинкиназы p70S6K и PHAS-1/4E-BP1 (anti-4E Binding Protein-1) [14], которая в свою очередь запускает синтез белка и инициацию трансляции. Таким образом, изучение пути Akt-1/GSK-3β и Akt-1/mTOR, а также разработка возможных терапевтических методов воздействия являются важными для понимания механизмов роста и восстановления мышц. Более того, возможно, ИФР-1/Akt могут замедлить механизмы, вовлеченные в разрушение белков [2]. Так, Akt-1 фосфорилирует семейство FoxO (forkhead box protein O1) факторов транскрипции, где они остаются изолированными в цитоплазме, что приводит к ингибированию транскрипции FoxO атрогин-1/MAFbx и MuRF1 (muscle RING-finger protein-1) [2] — важнейших регуляторов атрофии скелетных мышц [15].

Также интерес представляют сигнальные пути для активаторов поперечно-полосатых мышц: фактор Rho (striated muscle activator of Rho signaling, STARS) и фактор ответа в сыворотке

(serum response factor, SRF). STARS — специфичный для мышц белок, который связывается с полостной саркомера и нитями актина [16]. Известно, что STARS усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток [17] и согласно данным исследований играет важную роль в стабилизации саркомера, защищая его от механических повреждений. Любопытны результаты работ, где было продемонстрировано повышение уровней STARS, фактора транскрипции-А миокардина и матричной рибонуклеиновой кислоты SRF после 8 недель физических упражнений на сопротивление [2].

Однако еще не выяснены молекулярные эффекты межмышечных жировых депо на метаболизм мышечных клеток, так же, как и сигнальные связи между жировыми клетками и миофибриллами. Предполагается, что саркопения и ожирение обладают взаимным негативным эффектом: саркопения приводит к снижению физической активности и, как следствие, к накоплению жировой массы; наоборот, наличие ожирения сопровождается активацией синтеза провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина и адипонектина, уменьшением чувствительности мышц к инсулину, низкой физической активностью [18]. Так, запуск синтеза фактора некроза опухоли-α (TNF-α) через активацию ядерного фактора κ-B способствует развитию воспаления, что усугубляет саркопению [19].

Ранее сообщалось, что внутримышечные липиды и их производные нарушают функцию митохондрий, при этом усиленная секреция провоспалительных миокинов может быть ответственна за мышечную дисфункцию и поддержание воспаления в жировой ткани и скелетных мышцах [20]. Таким образом, внутримышечные жировые депо, а также митохондриальные нарушения, по-видимому, имеют решающее значение в развитии липотоксического воздействия на скелетные мышцы. Создание антител к E3-лигазам MuRF-1 и MAFbx, очевидно, поможет распознаванию истинного влияния этих белков на мышечную деградацию.

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Начиная с 40–50 лет возрастная потеря мышечной массы и силы может усиливаться рядом событий, ассоциированных с повышенным катаболизмом белков (например, острое заболевание, травма, снижение физической активности) [24]. После 60 лет темп потери мышечной ткани в таких случаях увеличивается в среднем с 3% до 5–10% за каждое десятилетие, что требует изменения образа жизни и более пристального внимания со стороны специалистов [22].

Установлено, что с возрастом в скелетных мышцах увеличивается экспрессия белка перилипина-2 (Plin-2), который связан с метаболизмом

внутриклеточных липидов. Вероятно, это связано с уменьшением силы и объема мышц у пациентов с ограниченной подвижностью нижних конечностей [23,24]. Параллельно увеличивается экспрессия факторов, связанных с атрофией мышц, таких как MuRF-1, Mafbx (muscle atrophy F-box) и p53, которые способствуют прогрессированию изменений в мышечной ткани. Создание антител к E3-лигазам MuRF-1 и Mafbx, возможно, поможет распознаванию истинного влияния этих белков на мышечную дегенерацию [25].

По результатам наблюдений в старшей возрастной группе регистрируется постепенное изменение уровня ИФР-1, половых гормонов, витамина D, а также формирование инсулинорезистентности. Снижение синтеза ИФР-1 может быть ассоциировано с более интенсивным фосфорилированием Akt-1 в ответ на прием пищи или физические упражнения [26]. Однако данная активация неэффективна и может способствовать более выраженному нарушению синтеза белка мышц. Также проводилась оценка уровня GSK-3 $\beta$  и mTOR в ходе биопсии мышц в разных возрастных группах [26,27]. У пожилых наблюдалось повышение уровня как общей и фосфорилированной GSK-3 $\beta$ , так и mTOR. Подобное изменение может быть результатом патологически усиленной трансляции белка с целью обеспечения клеток субстратом для его синтеза. Данные наблюдения предполагают наличие определенного механизма, способного фосфорилировать GSK-3 $\beta$  независимо от Akt-1 [28]. Очевидно, что при хотя бы частичном ингибировании mTORC1 возможно будет замедлить прогрессирование саркопении [29].

В ряде исследований было показано, что STARS, фактор транскрипции-А миокардина и SRF (serum response factor) снижались в скелетных мышцах с возрастом [30]. Авторы предположили, что потеря компонентов сигнальных путей STARS, в особенности SRF и его продукта транскрипции ИФР-1, может способствовать снижению мышечной массы и ее функции у пожилых людей.

Также в старшей возрастной группе было выявлено снижение уровня общего и фосфорилированного mTOR и p70S6k по сравнению с более молодыми людьми [26]. При этом уровень 4E-BP1 был стабилен. Стимулы, вызывающие замедление клеточного цикла различными путями, активируют две основные регуляторные оси, а именно p53–p21Cip1 и p16Ink4a-Rb опосредованные пути, и затем соответственно ингибируют циклин-зависимую киназу (CDK) 2 и CDK4/6, в результате чего участвуют в гиперфосфорилировании белка ретинобластомы (Rb) и, в конечном итоге, в замедлении клеточного цикла [31]. Зрелые мышечные волокна представлены многоядерными клетками, которые неспособны к делению, поэтому развитие и регенерация мышц осуществляется за счет пролиферации клеток-сателлитов [32]. Sousa-Victor

и соавт. показали, что подавление p16Ink4a в сателлитных клетках пожилых стимулирует восстановление мышц [33]. Baker D.J. и соавт. сообщили, что устранение p16Ink4a у мышей RubR1 задерживает развитие саркопении [34]. С другой стороны, инактивация p19Arf ускоряла разрушение скелетных мышц.

Интересны данные об активном влиянии секрета стареющих клеток (SASP), состоящего из ряда цитокинов, протеаз, хемокинов и факторов роста, а также внеклеточных везикул, на процесс старения мышечной ткани [35]. Хотя состав SASP не полностью идентифицирован в некоторых тканях, в том числе и в скелетных мышцах, известно, что воспалительные молекулы, как компоненты SASP, являются неотъемлемой частью воспалительного каскада [36]. Например, в ходе исследования Bain A.L. и соавт. выявлено, что содержание в сыворотке крови пожилых людей с саркопенией IL-6 и TNF- $\alpha$  было выше, чем у пожилых пациентов без саркопении [37]. Недавно Marzetti E. и соавт. сообщили, что более высокие уровни C-реактивного белка, P-селектина и интерферон  $\gamma$ -индуцированного белка-10 были обнаружены у людей с менее выраженными проявлениями саркопении [38]. Таким образом, SASP и воспаление могут лежать в основе старения скелетных мышц и механистических принципов развития саркопенического фенотипа. Кроме того, внешние факторы из ниш сателлитных клеток, которые регулируют их внутреннюю регенеративную способность, а именно фактор роста фибробластов [39], трансформирующий фактор роста-бета 1 (TGF- $\beta$ 1) и миостатин [40], накапливаются с возрастом, что также может препятствовать эффективной регенерации мышечного волокна [41].

Миостатин широко изучался как молекулярная мишень-кандидат в лекарства для лечения саркопении [42]. Он является членом суперсемейства TGF- $\beta$  и связывается с рецепторами активина типа II на мышечных волокнах, что приводит к активации передачи сигналов Smad. Эта передача сигналов также может инактивировать трансляцию сигналов Akt и ее нижестоящих эффекторов, таких как активация mTOR и FoxO [43]. Хотя данные о возможном повышении уровня миостатина с возрастом противоречивы, сообщалось о положительных эффектах ингибирования миостатина на качество мышц.

Ландогрозумаб (LY2495655), представляющий собой антитело к антимиостатину, исследовали в экспериментальных моделях лечения у пожилых пациентов с саркопенией, однако результаты использования препарата противоречивы [44].

Бимагромаб, который является еще одним лекарственным средством-кандидатом для лечения саркопении, влияет на рецепторы активина типа IIb, был использован во II фазе другого клинического исследования.

В ходе исследования с применением Бимагромаба продемонстрировано позитивное влияние препарата на увеличение тощей массы тела [45], однако не получено статистически значимой разницы в улучшении показателей скорости ходьбы, краткой батареи тестов физического функционирования и теста 6-минутной ходьбы. Результаты этих немногочисленных исследований позволяют расширить возможности воздействия на саркопению, но и требуют дальнейшего изучения. Разработка новых потенциальных терапевтических подходов к саркопении с учётом молекулярных стратегий необходима для борьбы с этим сложным гериатрическим заболеванием.

Также ряд исследователей считают, что увеличения мышечной силы можно добиться и при назначении гормональной терапии препаратами тестостерона [46]. Однако результаты исследований демонстрируют данный эффект только при условии сочетания терапии с адекватными физическими нагрузками под строгим контролем функции сердечно-сосудистой системы [47].

Интересно, что и возрастные изменения микробиоты кишечника могут также снижать анаболический ответ скелетных мышц на белковое питание у пожилых людей. Микробиота кишечника относится к совокупности бактерий, архей, вирусов и эукариотических микробов, обитающих в желудочно-кишечном тракте [48]. Недавние исследования, проведенные несколькими независимыми исследовательскими группами, представили доказательства двунаправленной оси «кишечник-мышца» с глубокими последствиями, включающими в себя активацию процесса старения скелетных мышц и саркопении [49]. Учитывая важность максимального увеличения доступности циркулирующих аминокислот для оптимизации синтеза мышечного белка после приема пищи, любые дефекты в процессе переваривания и абсорбции белка могут снизить анаболический потенциал. Например, пиковое количество аминокислот в плазме после приема пищи с высоким содержанием белка существенно ниже у здоровых людей старшего возраста по сравнению с более молодыми [48]. Эти результаты указывают на необходимость дополнительного приема протеина с целью улучшения переваривания и всасывания белка у пожилых. Также важна роль кишечных микробов в переваривании белков непосредственно в толстом кишечнике с целью протеолитической ферментации непереваренных пептидов. В ходе этого сложного процесса образуется большое количество токсичных веществ, например сероводорода, аммиака, п-крезила и индоксилсульфата. Показано, что индоксилсульфат усиливает атрофию скелетных мышц за счет индукции активных форм кислорода (АФК), воспалительных цитокинов и экспрессии миоатрофических генов [50]. Повышенное количество индоксилсульфата

в сочетании с митохондриальной дисфункцией, наблюдаемое у пожилых людей [51], приводит к нарастанию окислительного стресса, повреждению миоцитов и нарушению транспортной цепи электронов [52,53]. Необходимы дополнительные исследования в этой области, в том числе и для определения терапевтических целей.

Изучение рациона женщин разных возрастных групп показало, что более высокое потребление с пищей антиоксидантов, включая витамин Е и особенно витамин С и каротиноиды, было обратно пропорционально связано с концентрацией и содержанием маркеров саркопении [54]. Диета, богатая каротиноидами и полифенолами, уменьшала атрофию скелетных мышц [55]. Однако использование антиоксидантных добавок у пациентов с саркопенией требует дальнейшего изучения.

Безусловно, участие самого пациента и лиц, ухаживающих за пожилым, в формировании новых привычек позволит максимально снизить темп потери мышечной ткани. К немедикаментозным мероприятиям относятся физические нагрузки и диетические рекомендации (оптимальное потребление белка с пищей). Пациентам пожилого возраста рекомендованы аэробные упражнения и упражнения на сопротивление (или силовые), способные снизить скорость потери мышечной массы и силы [56]. В ходе метаанализа, включившего более 30 клинических исследований, доказано, что влияние физических упражнений на мышечную массу у пожилых людей более эффективно (достигнуто увеличение мышечной массы в 80% случаев), чем изолированное дополнительное питание или пищевые добавки (улучшение отмечено только в 23,5% случаев) [57]. При этом ведущую роль в восстановлении мышечного статуса пациента отводят проведению силовых тренировок. Так, в исследовании Verdijk L. продемонстрировано, что в результате курса анаэробных тренировок в течение 3 месяцев у пожилых мужчин происходит прирост площади поперечного сечения четырехглавой мышцы бедра на 6–9% [58]. Также при выполнении силовых упражнений увеличивается синтез белков, размеры мышечных волокон I и II типа, что способствует увеличению мышечной силы. Лицам старше 65 лет рекомендуется выполнять 8–10 силовых упражнений по 10–15 повторений в каждом упражнении, 2–3 дня в неделю с интервалом между тренировками минимум 1 день [59]. Доказано, что упражнения на сопротивление у пожилых людей периодичностью 2–3 раза в неделю способны улучшить физическую активность, скорость походки, облегчить подъем по лестнице [60].

Растущее число исследований с применением продуктов, богатых белком (как правило, животного происхождения), в качестве анаболического стимула демонстрирует стимуляцию роста мышечных волокон независимо от возраста [61]. Однако у пожилых лиц с минимальной физической

активностью наблюдается затруднённый анаболический ответ, связанный в том числе с наличием инсулинорезистентности [62]. В ряде исследований дополнительное назначение незаменимых аминокислот (например, лейцина) демонстрировало активацию сигнального каскада и, соответственно, синтез белка.

По мнению нескольких экспертных групп, суточный уровень потребления белка у здоровых пожилых людей должен составлять не менее 1,0 до 1,2 г/кг массы тела и 20–25 г чистого белка в каждой порции. Европейское общество клинического питания и обмена веществ (ESPEN) указывает от 1,2 до 1,5 г/кг массы тела в сутки, а для пациентов с тяжёлыми заболеваниями и недостаточностью питания — не менее 2 г/кг в сутки [63]. Рекомендуется увеличение потребления белка до 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки пациентам с синдромом старческой астении с целью лечения и профилактики саркопении при условии СКФ не ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5]. При наличии хронической болезни почек (ХБП) при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вследствие развития возможного метаболического ацидоза, потребление белка рекомендовано уменьшить до 0,2–0,5 г/кг в сутки [57].

Установлено, что дополнительное назначение витамина D лицам пожилого возраста предупреждает развитие саркопении, нарушения мышечной функции и снижает риск падений [64]. В некоторых зарубежных исследованиях показано, что добавление к питанию витамина D в дозе 800 МЕ в сочетании с приёмом препарата кальция 1000 мг в сутки в течение 12 месяцев, по сравнению с монотерапией кальцием, увеличивает мышечную силу и улучшает показатели равновесия, а также снижает риск падений пожилых пациентов [65]. Таким образом, очевидно, что пациентам с саркопенией необходимо исследовать содержание витамина D в плазме и подбирать адекватную дозу препаратов, содержащих витамин D [66].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения имеет губительные последствия как для пожилого человека, так и для его близких, что существенно влияет на систему здравоохранения в целом. Определение мер воздействия на образ жизни пациента и/или терапевтических вмешательств для поддержания массы и функции скелетных мышц остается ключевой целью исследований. Врачи всех специальностей (прежде всего, врачи общей практики, терапевты и эндокринологи) должны быть осведомлены о таком диагнозе, как саркопения, обладать навыками его выявления для своевременного направления к гериатру, а также проведения мер профилактики развития и прогрессирования подобного заболевания.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vollset S.E., Goren E., Yuan C.-W., et al. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: A forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 396, 1285–1306.
2. Руководство по клинической диетологии в гериатрии. Под ред. К.У. Бейлс, Д.Л. Лоуер, Э. Зальцмана; Пер. с англ.; Под ред. О.Н. Ткачевой. ГЭОТАР-Медиа, 2021 год, ISBN 978-5-9704-6464-9.
3. Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., Bhasin S., Morley J.E., Newman A.B., et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249–56.
4. Volpi E., Nazemi R., Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(4):405–10.
5. Cruz-Jentoft A.J., Boirie Y., Cederholm T. et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing.* — 2010. — V. 39. — P. 412–423.
6. Cruz-Jentoft A.J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and ageing.* — 2019. — T. 48. — №. 1. — С. 16–31.
7. George A. Is sarcopenia associated with an increased risk of all-cause mortality and functional disability? / A. George, A. Kelley, S. Kristi. / *Kelley Experimental Gerontology.* — 2017. — V.96. — P.100–103.
8. Beaudart C. et al. Quality of life and physical components linked to sarcopenia: the SarcoPhAge study // *Experimental gerontology.* — 2015. — T. 69. — С. 103–110.
9. Glass D.J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol.* 2003; 5(2):87–90.
10. Campbell W.W. Synergistic use of higher-protein diets or nutritional supplements with resistance training to counter sarcopenia. *Nutr Rev.* 2007;65(9):416–22.
11. English K.L., Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):34–9.
12. Koopman R. Dietary protein and exercise training in ageing. *Proc Nutr Soc.* 2014;70(1):104–13.
13. Vivanco I., Sawyers C.L. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(7):489–501.
14. Rhoads R.E. Signal transduction pathways that regulate eukaryotic protein synthesis. *J Biol Chem.* 1999; 274(45):30537–40.
15. Gomes M.D., Lecker S.H., Jagoe R.T., Navon A., Goldberg A.L. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14440–5.
16. Arai A., Spencer J.A., Olson E.N. STARS, a striated muscle activator of Rho signaling and serum response factor-dependent transcription. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24453–9.
17. Troidl K., Ruding I., Cai W.J., Mucke Y., Grosseckter L., Piotrowska I., et al. Actin-binding rho activating protein (Abra) is essential for fluid shear stress-induced arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12): 2093–101.
18. Fukuda T. Ratio of visceral-to-subcutaneous fat area predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes / T. Fukuda, R. Bouchi, T. Takeuchi, Y. Nakano et al. // *J Diabetes Investig.* — 2018. — V.9. — P. 396–402.
19. Radic M. Autoimmune sarcopenia — current knowledge and perspective. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19–22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p. 135.
20. Kalinkovich A., Livshits G., 2017. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing research reviews* 35, 200–221.

21. Evans W.J. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1123S–7.
22. von Haehling S., Morley J.E., Anker S.D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):129–33.
23. Conte M., Vasuri F., Bertaglia E., et al. Differential expression of perilipin 2 and 5 in human skeletal muscle during aging and their association with atrophy-related genes. *Biogerontology* 2015, 16, 329–340.
24. Conte M., Vasuri F., Trisolino, et al. Increased Plin2 expression in human skeletal muscle is associated with sarcopenia and muscle weakness. *PLoS One* 2013, 15; 8(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0073709. PMID: 23977392; PMCID: PMC3744478.
25. Wiedmer P. et al. Sarcopenia—Molecular mechanisms and open questions // *Ageing Research Reviews*. — 2020. — C. 101200.
26. Leger B., Derave W., De Bock K., Hespel P., Russell A.P. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res.* 2008;11(4):163–175B.
27. Cuthbertson D., Smith K., Babraj J., Leese G., Waddell T., Atherton P., et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J.* 2005;19(3):422–4.
28. Hornberger T.A., Stuppard R., Conley K.E., Fedele M.J., Fiorotto M.L., Chin E.R., et al. Mechanical stimuli regulate rapamycin-sensitive signalling by a phosphoinositide 3-kinase-, protein kinase B- and growth factor-independent mechanism. *Biochem J.* 2004;380(Pt 3):795–804.
29. Joseph G.A., Wang S.X., Jacobs C.E., et al. Partial Inhibition of mTORC1 in Aged Rats Counteracts the Decline in Muscle Mass and Reverses Molecular Signaling Associated with Sarcopenia. *Mol. Cell. Biol.* 2019;39:1–16. DOI: 10.1128/MCB.00141–19.
30. Sakuma K., Akiho M., Nakashima H., Akima H., Yasuhara M. Age-related reductions in expression of serum response factor and myocardin-related transcription factor A in mouse skeletal muscles. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782(7–8):453–61.
31. Mankhong S. et al. Experimental models of sarcopenia: bridging molecular mechanism and therapeutic strategy // *Cells*. — 2020. — T. 9. — №. 6. — C. 1385.
32. Ali S., Garcia J.M. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options — A Mini-Review. *Gerontology.* 2014;60(4):294–305. DOI: 10.1159/000356760.
33. Sousa-Victor P., Gutarra S., García-Prat L., et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature.* 2014;506:316–321. DOI: 10.1038/nature13013.
34. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., et al. Clearance of p16 Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011;479:232–236. DOI: 10.1038/nature10600.
35. Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509:439–446. DOI: 10.1038/nature13193.
36. McHugh D., Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J. Cell Biol.* 2018;217:65–77. DOI: 10.1083/jcb.201708092.
37. Bian A.L., Hu H.Y., Rong Y.D., et al. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Eur. J. Med. Res.* 2017;22:1–8. DOI: 10.1186/s40001-017-0266-9.
38. Marzetti E., Picca A., Marini F., et al. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty “cytokinome” at its core. *Exp. Gerontol.* 2019;122:129–138. DOI: 10.1016/j.exger.2019.04.019.
39. Pawlikowski B., Vogler T.O., Gadek K., Olwin B.B. Regulation of skeletal muscle stem cells by fibroblast growth factors. *Dev. Dyn.* 2017;246:359–367. DOI: 10.1002/dvdy.24495.
40. McKay B.R., Ogborn D.I., Bellamy L.M., Tarnopolsky M.A., Parise G. Myostatin is associated with age-related human muscle stem cell dysfunction. *FASEB J.* 2012;26:2509–2521.
41. Bentzinger C.F., Von Maltzahn J., Rudnicki M.A. Extrinsic regulation of satellite cell specification. *Stem Cell Res. Ther.* 2010;1:1–8. DOI: 10.1186/scrt27.
42. Kwak J.Y., Kwon K.-S. Pharmacological Interventions for Treatment of Sarcopenia: Current Status of Drug Development for Sarcopenia. *Ann. Geriatr. Med. Res.* 2019;23:98–104. DOI: 10.4235/agmr.19.0028.
43. Hardee J.P., Lynch G.S. Current pharmacotherapies for sarcopenia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019;20:1645–1657. DOI: 10.1080/14656566.2019.1622093.
44. Becker C., Lord S.R., Studenski S.A. et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: A proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:948–957. DOI: 10.1016/S2213–8587(15)00298–3.
45. Rooks D., Praestgaard J., Hariry S., et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017;65:1988–1995. DOI: 10.1111/jgs.14927.
46. Sullivan D.H. et al. Effects of muscle strength training and testosterone in frail elderly males // *Medicine and science in sports and exercise*. 2005. T. 37, №. 10. P. 1664–1672.
47. Дедов И.И. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №. 4.
48. Watson M.D., Cross B.L., Grosicki G.J. Evidence for the Contribution of Gut Microbiota to Age-Related Anabolic Resistance. *Nutrients.* 2021 Feb 23;13(2):706. DOI: 10.3390/nu13020706. PMID: 33672207; PMCID: PMC7926629.
49. De Sire R., Rizzatt, G., Ingravalle F., Pizzoferrato M., Petito V., Lopetuso L., Graziani C., De Sire A., Mentella M.C., Mele M.C., et al. Skeletal muscle-gut axis: Emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2018, 64, 351–362.
50. Enoki Y., Watanabe H., Arake R., Sugimoto R., Imafuku T., Tominaga Y., Ishima Y., Kotani S., Nakajima M., Tanaka M., et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogen-1. *Sci. Rep.* 2016, 6, 32084.
51. Wyczalkowska-Tomasik A., Czarkowska-Paczek B., Giebulowicz J., Wroczynski P., Paczek L. Age-dependent increase in serum levels of indoxyl sulphate and p-cresol sulphate is not related to their precursors: Tryptophan and tyrosine. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2016, 17, 1022–1026.
52. Dallas D.C., Sanctuary M.R., Qu Y., Khajavi S.H., Van Zandt A.E., Dyandra M., Frese S.A., Barile D., German J.B. Personalizing protein nourishment. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017, 57, 3313–3331.
53. Picca A., Calvani R., Bossola M., et al. Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia. *Biol. Chem.* 2018;399(5):421–436. DOI: 10.1515/hsz-2017–0331.
54. Welch A.A., Jennings A., Kelaiditi E., et al. Cross-Sectional Associations Between Dietary Antioxidant Vitamins C, E and Carotenoid Intakes and Sarcopenic Indices in Women Aged 18–79 Years. *Calcif. Tissue Int.* 2020;106:331–342. DOI: 10.1007/s00223-019-00644-x.
55. Villani A., Wright H., Slater G., Buckley J. A randomised controlled intervention study investigating the efficacy of carotenoid-rich fruits and vegetables and extra-virgin olive oil on attenuating sarcopenic symptomology in overweight and obese older adults during energy intake restriction: Protocol paper. *BMC Geriatr.* 2018;18:2.
56. Woods J.L., Iuliano-Burns S., King S.J., Strauss B.J., Walker K.Z. Poor physical function in elderly women in low-level aged care is related to muscle strength rather than to measures of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2011;6:67–76. DOI: 10.2147/CIA.S16979. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21472094; PMCID: PMC3066255.
57. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):21–27. <https://doi.org/10.14344/omc9792>
58. Verdijk L.B., Gleeson B.G., Jonkers R.A. M. et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied

by a fiber type — specific increase in satellite cell content in elderly men. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64, №3, P. 332–339.

59. Древаль А.В. Физическая активность и сахарный диабет. — Aegitas, 2022.

60. Liu C.J., Latham N.K. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;2009(3):CD002759. DOI: 10.1002/14651858.CD002759.pub2. PMID: 19588334; PMCID: PMC4324332.

61. Phillips S.M. Nutrient-rich meat proteins in offsetting age-related muscle loss. *Meat Sci.* 2012;92(3):174–8.

62. Yang Y., Breen L., Burd N.A., et al. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *Br J Nutr.* 2012;108:1780.

57. Hirschfeld H.P., Kinsella R., Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos. Int.* 2017;28(10):2781–2790. DOI: 10.1007/s00198-017-4151-8.

58. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. — 2020. — №1. — С. 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>

59. Daly R. M. Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology function and falls in the elderly // *Nutrients*. 2010. Vol. 2, № 9. P. 1005–1017.

60. Pfeifer M. et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals // *Osteoporosis International*. — 2009. Vol. 20, № 2. P. 315–322.